

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.8 添付文書（案）

第一三共株式会社

目次

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠	3
1.1 効能・効果（案）	3
1.2 効能・効果（案）の設定根拠	3
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠	8
2.1 用法・用量（案）	8
2.2 用法・用量（案）の設定根拠	8
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12
4. 添付文書（案）	14

表の目次

表 1.8.1-1 成人の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (1 回 75 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：インフルエンザ罹病時間 (FAS)	4
表 1.8.1-2 成人の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (1 回 75 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：投与 3 日目にウイルス力価が検出限界値 未満となった被験者の割合 (FAS)	5
表 1.8.1-3 小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：インフルエンザ罹病時間 (FAS)	6
表 1.8.2-1 成人の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与、並びに 20 mg 2 回吸入投与) 又はオセルタミビルリン 酸塩 (1 回 75 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：インフルエ ンザ罹病時間	9
表 1.8.2-2 小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：インフルエンザ罹病時間 (FAS)	10
表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠	12

1.8 添付文書（案）

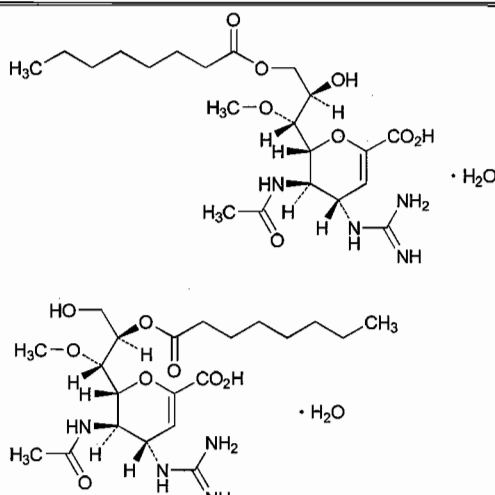
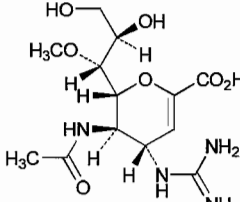
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量

化合物一覧

化合物名（由来）	化学名	構造式
CS-8958 （未変化体）	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 （活性代謝物）	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

申請品目（イナビル吸入粉末剤 20 mg）の効能・効果（案）、用法・用量（案）、及び使用上の注意（案）とその設定根拠を、それぞれ 1 項、2 項、及び 3 項に記載する^{注1)}。また、添付文書（案）を 4 項に示す。

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
3. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

CS-8958 の臨床試験開始にあたり実施した薬効薬理試験（効力を裏付ける試験）成績から、以下のことが明らかとなった。

- CS-8958 の活性代謝物 R-125489 は、臨床分離株（2002～2006 年分離）を含む 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し、ザナミビルやオセルタミビル活性体と同様に良好なノイラミニダーゼ阻害活性を示した（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）。
- R-125489 は、ザナミビルやオセルタミビル活性体と同様に A 型及び B 型インフルエンザウイルスの *in vitro* での増殖を阻害した（4.2.1.1-9）。
- マウスの A 型インフルエンザウイルス感染モデルにおいて、感染後に単回経鼻投与した CS-8958 は、単回経鼻投与したザナミビルに比し、強い肺中ウイルス減少作用（4.2.1.1-11）、及びより低投与量での延命作用（4.2.1.1-12）などの治療効果を示した。また、本剤の抗ウイルス作用の持続性を示す成績として、マウスの A 型インフルエンザウイルス感染モデル及びフェレットの B 型インフルエンザウイルス感染モデルにおいて、感染前に単回経鼻投与した CS-8958 は、同様に投与したザナミビルに比し、より低投与量での延命作用（4.2.1.1-14、4.2.1.1-23）、より持続する延命作用（4.2.1.1-15）などの予防効果を示した。

これらの薬効薬理試験成績から、抗インフルエンザウイルス薬としての有効性が示唆されたことから、成人及び小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する各種

注1) 1 項及び 2 項の設定根拠中に示す、CS-8958 の投与量は無水物換算で、対照薬であるオセルタミビルリン酸塩の投与量は遊離塩基換算で、それぞれ表記した。

臨床試験を実施し、CS-8958 の治療効果を検討した。

1.2.1 成人における有効性

成人における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する CS-8958 の治療効果を検討した第 III 相国際共同試験（5.3.5.1-3）では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（すべてのインフルエンザ症状^{注2）}が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間）の中央値（FAS）は、CS-8958 20 mg 群で 85.8 h、CS-8958 40 mg 群で 73.0 h、オセルタミビルリン酸塩群で 73.6 h であった（表 1.8.1-1）。CS-8958 各群とオセルタミビルリン酸塩群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で 12.2（-1.5～17.2）h、CS-8958 40 mg 群で -0.6（-9.9～6.9）h であり、いずれの投与群も 95%信頼区間の上限は非劣性限界値として事前に定めた 18 時間を下回り、CS-8958 は成人における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証された。なお、本試験は日本及び海外（台湾、韓国、及び香港）で実施された国際共同試験であり、日本における被験者集団（CS-8958 20 mg 群：256 名、CS-8958 40 mg 群：263 名、オセルタミビルリン酸塩群：266 名）のサブグループ解析でも、インフルエンザ罹病時間について全被験者集団と一貫した有効性が確認されている。

表 1.8.1-1 成人の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958（20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与）又はオセルタミビルリン酸塩（1 回 75 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与）による治療効果：インフルエンザ罹病時間（FAS）

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 群 (N = 326)	CS-8958 40 mg 群 (N = 334)	オセルタミビルリン酸塩群 (N = 336)
中央値 ^{a)} (h)	85.8	73.0	73.6
[95%信頼区間]	[76.5～92.8]	[68.4～80.8]	[68.5～83.3]
中央値の差 ^{b)} (h)	12.2	-0.6	-
[95%信頼区間]	[-1.5～17.2]	[-9.9～6.9]	-
P 値 ^{c)}	0.1043	0.7481	-

－：該当せず

表 2.7.6.10-6 改変

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 投与群 - オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

また、投与 3 日目のウイルス力価が検出限界値（1.5 log TCID₅₀/mL）未満となった被験者の割合（FAS）は、CS-8958 20 mg 群で 65.9%、CS-8958 40 mg 群で 72.4%、オセルタミビルリン酸塩群で 62.3%であり（表 1.8.1-2）、CS-8958 40 mg 群はオセルタミビルリン酸塩群に比べて有意に高く（ $P = 0.0063$ ）、臨床における抗ウイルス作用が確認された。

ウイルス型・亜型別の有効性では、オセルタミビルリン酸塩群との比較において、CS-8958

注2) 頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、及び咳の 7 項目。

20 mg 群では AH3 型に対して十分な効果を発揮できなかったが、CS-8958 40 mg 群では、AH1 型、AH3 型のいずれに対しても有効であると考えられた。なお、B 型は被験者数が少ないため評価できなかったが、B 型と判定された被験者が 33 名であった台湾第 II 相試験 (5.3.5.1-2) では、CS-8958 各群 (10 mg 群及び 20 mg 群) はプラセボ群より早く回復する推移を示し、B 型に対しても同様に効果が期待できるものと考えられた。

表 1.8.1-2 成人の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (1 回 75 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：投与 3 日目にウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 (FAS)

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 群 (N = 326)	CS-8958 40 mg 群 (N = 334)	オセルタミビルリン酸塩群 (N = 336)
評価被験者数	323	330	334
検出限界値未満被験者数 ^{a)}	213	239	208
検出限界値未満の割合 (%)	65.9	72.4	62.3
割合の差 ^{b)} [95%信頼区間]	3.7 [-3.7~11.0]	10.1 [3.1~17.2]	—
P 値 ^{c)}	0.3305	0.0063	—

—：該当せず

表 2.7.6.10-12 改変

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした Fisher の正確検定

1.2.2 小児における有効性

小児における A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する CS-8958 の治療効果を検討した 9 歳以下対象試験 (5.3.5.1-5) では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間 (咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4℃以下となって、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間) の中央値 (FAS) は、CS-8958 20 mg 群で 56.4 h、CS-8958 40 mg 群で 55.4 h、オセルタミビルリン酸塩群で 87.3 h であった (表 1.8.1-3)。CS-8958 各群とオセルタミビルリン酸塩群と中央値の差 (95%信頼区間) は、CS-8958 20 mg 群で -31.0 (-50.3~-5.5) h、CS-8958 40 mg 群で -31.9 (-43.4~-0.5) h であり、オセルタミビルリン酸塩群に比べて CS-8958 20 mg 群は有意に回復が早く ($P = 0.0099$)、CS-8958 40 mg 群でも回復が早い傾向が認められた。

また、投与 3 日目のウイルス力価は、CS-8958 各群でオセルタミビルリン酸塩群に比べて低い値を示し、投与 6 日目の検出限界値未満となった被験者の割合において CS-8958 20 mg 群はオセルタミビルリン酸塩群と比較して有意に高く ($P = 0.0346$)、臨床における抗ウイルス作用が確認された。

小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした 10 歳代対象試験 (5.3.5.1-6) では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間 (すべてのインフルエンザ

症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間）の中央値（FAS）は CS-8958 20 mg 群で 87.1 h、CS-8958 40 mg 群で 76.0 h であった。CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群との中央値の差(95%信頼区間)は-11.1(-32.9~13.0) h であり、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群に比べて回復が早い傾向が認められた。

以上より、CS-8958 20 mg 単回吸入投与及び 40 mg 単回吸入投与はいずれも有効であると考えられた。

表 1.8.1-3 小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：インフルエンザ罹病時間（FAS）

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 群 (N = 61)	CS-8958 40 mg 群 (N = 61)	オセルタミビルリン酸塩群 (N = 62)
中央値 ^{a)} (h)	56.4	55.4	87.3
[95%信頼区間]	[43.7~69.2]	[46.3~81.3]	[67.9~129.7]
中央値の差 ^{b)} (h)	-31.0	-31.9	-
[95%信頼区間]	[-50.3~-5.5]	[-43.4~0.5]	-
P 値 ^{c)}	0.0099	0.0591	-

-：該当せず

表 2.7.6.12-6 改変

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 投与群 - オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

9 歳以下対象試験におけるウイルス型・亜型別の有効性では、AH1 型では CS-8958 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群ともに、オセルタミビルリン酸塩群よりも優れた効果が認められた。また、評価被験者数が少ないものの、CS-8958 はオセルタミビルリン酸塩と比較して、AH3 型では効果が弱く、B 型では効果が強い可能性が考えられた。

以上より、成人、小児ともに CS-8958 は A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に有効な薬剤であることが確認された。

1.2.3 成人及び小児における安全性

成人及び小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に CS-8958 を吸入投与したときの安全性は、患者対象の 8 試験^{注3)} の併合解析結果により評価した。

成人の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、CS-8958 群で 25.1% (325/1295) に、オセルタミビルリン酸塩群で 27.1% (139/513) に有害事象が発現した。比較的よく見られる有害事象 (CS-8958 群で発現率が 1.0%以上) は、下痢 (CS-8958 群：6.0%、オセルタミビルリン酸塩群：7.8%、以下同順)、悪心 (1.5%、2.1%)、鼻咽頭炎 (1.5%、2.3%)、

注3) 第 II 相単回投与試験 (5.3.5.1-1)、台湾第 II 相試験 (5.3.5.1-2)、第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3)、第 II 相反復投与試験 (5.3.5.1-4)、吸入用容器比較試験 (5.3.5.2-1)、9 歳以下対象試験 (5.3.5.1-5)、10 歳代対象試験 (5.3.5.1-6)、及び小児 PK 試験 (5.3.3.2-1) の 8 試験。

アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（1.0%、0.6%）、及び浮動性めまい（1.0%、0.0%）であった。CS-8958 群で発現率が 3.0%以上であった器官別大分類は、「胃腸障害」10.3%（134/1295）と「感染症および寄生虫症」6.1%（79/1295）であり、このうち主な有害事象は、下痢、悪心、及び鼻咽頭炎であった。

小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者では、CS-8958 群で 27.9%（77/276）に、オセルタミビルリン酸塩群で 38.7%（24/62）に有害事象が発現した。比較的によく見られる有害事象（CS-8958 群で発現率が 1.0%以上）は、下痢（CS-8958 群：4.3%、オセルタミビルリン酸塩群：1.6%、以下同順）、上気道の炎症（4.3%、6.5%）、胃腸炎（2.9%、3.2%）、及び気管支炎（2.2%、6.5%）であった。CS-8958 群で発現率が 3.0%以上であった器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」8.3%（23/276）、「胃腸障害」6.9%（19/276）、「呼吸器、胸部および縦隔障害」6.2%（17/276）であった。

成人、小児ともに、CS-8958 群の有害事象発現率（成人：25.1%、小児：27.9%）は、オセルタミビルリン酸塩群（成人：27.1%、小児：38.7%）と同程度であった。成人と小児で共通して、下痢などの「胃腸障害」、鼻咽頭炎や胃腸炎などの「感染症および寄生虫症」が多く認められたが、いずれも重篤なものは認められず、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 の良好な安全性プロファイルが確認された。

以上の臨床試験成績から、効能・効果（案）を「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」と設定した。

なお、非臨床試験及び臨床試験で CS-8958 の A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する効果が確認されたが、C 型インフルエンザウイルスに対する効果は確認していない。C 型インフルエンザウイルスはノイラミニダーゼを持たないため、CS-8958 の作用機序であるノイラミニダーゼ阻害に基づく抗ウイルス作用は期待できない。そのため、【効能・効果に関連する使用上の注意】の欄に、「本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。」と記載し、注意喚起することとした。また、同様に抗菌作用も期待できないことから、同欄にて「本剤は細菌感染症には効果がない。」ことも注意喚起することとした。加えて、現在ではインフルエンザウイルスキットによる感染の確認、抗インフルエンザウイルス薬の早期投与という治療体系が確立していると考えられるものの、CS-8958 の適正使用を図るために、類薬の記載に準じて、「抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。」と注意喚起することとした。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。[症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。]
2. 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を含有し、薬剤が 2 箇所にて充填されている。成人及び 10 歳以上の小児には 2 容器（計 4 箇所にて充填された薬剤をそれぞれ吸入）、10 歳未満の小児には 1 容器（計 2 箇所にて充填された薬剤をそれぞれ吸入）を投与すること（「適用上の注意」の項参照）。

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

2.2.1 投与経路

CS-8958 の臨床適用経路は吸入投与とした。インフルエンザウイルスは上気道から下気道にわたり感染する。吸入投与は、気道に直ちに十分量の薬剤を到達させて薬効を発現させることが可能となることから、インフルエンザウイルス感染症の治療に最適な投与経路であると考えた。なお、CS-8958 0.4 mg/kg をラットに単回経口投与したときの生物学的利用率は、CS-8958 として 0.3%、R-125489 として 3.5%であった（4.2.2.2-9）ことから、経口投与では十分な効果が得られないと推測される。

2.2.2 投与回数

投与回数については、以下の非臨床試験成績及び第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1）成績から、単回投与で臨床的有效性が得られると考え、主に単回投与にて、成人及び小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する各種臨床試験を実施し、臨床推奨用法・用量を検討した。

- ・ インフルエンザウイルス感染マウスにおける CS-8958 の単回経鼻投与（0.057 $\mu\text{mol/kg}$; 27 $\mu\text{g/kg}$ 相当）は、オセルタミビルリン酸塩の反復経口投与（1.0 mg/kg を 1 日 2 回、3 日間投与）より強い肺中ウイルス力価減少作用を示した（4.2.1.1-18）。

また、インフルエンザウイルス感染マウスにおける有意な延命作用は、オセルタミビルリン酸塩では 1.1 mg/kg 以上の反復経口投与で認められたのに対し、CS-8958 では 0.037 $\mu\text{mol/kg}$ (17 $\mu\text{g/kg}$ 相当) 以上の単回経鼻投与で確認された。(4.2.1.1-19)

- インフルエンザウイルス感染マウスにおいて CS-8958 (0.11 $\mu\text{mol/kg}$) の単回経鼻投与と CS-8958 (0.055 $\mu\text{mol/kg}$) の 2 回 (13 時間間隔と 24 時間間隔の 2 群) 経鼻投与における効果を肺中ウイルス力価を指標に比較したところ、いずれの投与群も有効で、その効果に差は認められなかった (4.2.1.1-20)。
- 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1) で、活性代謝物 R-125489 の消失半減期は約 3 日と長く、その血漿中濃度は投与 144 時間後まで確認された。

2.2.3 用法・用量

臨床推奨用法・用量は、成人については第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) における 20 mg 単回吸入投与、40 mg 単回吸入投与と、第 II 相反復投与試験 (5.3.5.1-4) における 1 回 20 mg/日・2 回吸入投与の有効性を比較し、最も適切と考えられる用法・用量を選択した。

その結果、CS-8958 40 mg 群は全体の結果のみならず、ウイルス型・亜型別やその他の部分集団に対しても概ね一貫した有効性を示したことから、成人患者に対する臨床推奨用量は 40 mg と考えられた。また、第 II 相反復投与試験 (5.3.5.1-4) の結果を踏まえると、CS-8958 20 mg の 2 回吸入投与と CS-8958 40 mg の単回吸入投与はいずれも有効であると考えられた (表 1.8.2-1)。しかし、20 mg 2 回吸入投与では治療が中断される可能性があり、効果が同等であれば服薬コンプライアンスが確実な単回投与で治療が完結することが望ましいと考えた。よって成人患者に対する CS-8958 の臨床推奨用法・用量は、40 mg の単回吸入投与が最適であると判断した。

表 1.8.2-1 成人の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 (20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与、並びに 20 mg 2 回吸入投与) 又はオセルタミビルリン酸塩 (1 回 75 mg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与) による治療効果：インフルエンザ罹病時間

項目	第 III 相国際共同試験 ^{a)}			第 II 相反復投与試験 ^{b)}	
	CS-8958 20 mg 単回 吸入投与群 (N = 326)	CS-8958 40 mg 単回 吸入投与群 (N = 334)	オセルタミビル リン酸塩 反復経口投与群 (N = 336)	CS-8958 20 mg 2 回 吸入投与群 (N = 84)	オセルタミビル リン酸塩 反復経口投与群 (N = 80)
中央値 ^{c)} (h) [95%信頼区間]	85.8 [76.5~92.8]	73.0 [68.4~80.8]	73.6 [68.5~83.3]	86.0 [69.2~93.5]	87.4 [77.1~103.1]
中央値の差 ^{d)} (h) [95%信頼区間]	12.2 [-1.5~17.2]	-0.6 [-9.9~6.9]	-	-1.4 [-27.6~7.3]	-
P 値 ^{e)}	0.1043	0.7481	-	0.2652	-

—: 該当せず

表 2.7.6.10-6 及び表 2.7.6.11-6 改変

a) FAS

b) PPS

c) カプランマイヤー法により推定

d) (CS-8958 投与群 - オセルタミビルリン酸塩群) として算出

e) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

小児については、9 歳以下対象試験（5.3.5.1-5）及び 10 歳代対象試験（5.3.5.1-6）の両試験で得られた 20 mg 単回吸入投与と 40 mg 単回吸入投与の有効性を、成人対象の第 III 相国際共同試験（5.3.5.1-3）の結果と比較することで、その類似性あるいは相違から臨床推奨用法・用量を検討した。

9 歳以下対象試験（5.3.5.1-5）では、CS-8958 各群とオセルタミビルリン酸塩群とのインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で-31.0（-50.3～-5.5）h、CS-8958 40 mg 群で-31.9（-43.4～0.5）h であり、オセルタミビルリン酸塩群と比較し、いずれも 30 時間以上早く改善した（表 1.8.2-2）ことから、20 mg 単回吸入投与及び 40 mg 単回吸入投与はいずれも有効であると考えられた。

10 歳代対象試験（5.3.5.1-6）は非対照試験のため、本試験の結果のみから有効性を評価することはできないが、CS-8958 20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与でのインフルエンザ罹病時間（中央値）は第 III 相国際共同試験（5.3.5.1-3）のそれに類似していた（表 1.8.2-2）ことから、10 歳代患者でも成人と同様に有効と考えられた。

表 1.8.2-2 小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958（20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与）又はオセルタミビルリン酸塩（1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与）による治療効果：インフルエンザ罹病時間（FAS）

項目	9 歳以下対象試験			10 歳代対象試験	
	CS-8958 20 mg 単回 吸入投与群 (N = 61)	CS-8958 40 mg 単回 吸入投与群 (N = 61)	オセルタミビ ルリン酸塩群 (N = 62)	CS-8958 20 mg 単回 吸入投与群 (N = 64)	CS-8958 40 mg 単回 吸入投与群 (N = 56)
中央値 ^{a)} (h) [95%信頼区間]	56.4 [43.7～69.2]	55.4 [46.3～81.3]	87.3 [67.9～129.7]	87.1 [69.9～99.8]	76.0 [45.4～94.3]
中央値の差 ^{b)} (h) [95%信頼区間]	-31.0 [-50.3～-5.5]	-31.9 [-43.4～0.5]	-	-	-11.1 [-32.9～13.0]
P 値 ^{c)}	0.0099	0.0591	-	-	0.4536

－：該当せず

表 2.7.6.12-6 及び表 2.7.6.13-5 改変

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 投与群 - オセルタミビルリン酸塩群) として算出

c) オセルタミビルリン酸塩群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

一般的に抗ウイルス薬では、投与量が不十分である場合、薬剤耐性化のリスクが増大することが懸念されており、なおかつ小児では成人と比べてウイルスの薬剤耐性化が生じやすいという報告もある^{注4)}。よって、小児に対しては安全性に問題のない範囲で可能な限り高用量を投与することが必要と考えられる。以上より、小児患者の CS-8958 の臨床推奨用法・用量は、成人と同様に 40 mg 単回吸入投与が最適であると判断した。

しかしながら、専門協議後の指示事項を踏まえ、10 歳未満の小児患者に対する CS-8958 の臨床推奨用法・用量は 20 mg 単回吸入投与とした。

注4) Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet. 2004;364(9436):759-65.

以上のことから、用法・用量（案）を「成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。」と設定した。

なお、CS-8958 の適正使用を図るために、類薬の記載に準じて、【用法・用量に関連する使用上の注意】の欄にて「症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。

〔症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。〕」と注意喚起した。また、本剤は 1 容器中にラニナミビルオクタン酸エステルを 20 mg 含有しており、製剤の構造上、複数回の吸入が必要であること、及び 10 歳以上における臨床推奨用量である 40 mg（ラニナミビルオクタン酸エステルとして）を投与するために、計 2 容器吸入する必要がある旨を情報提供するため、【用法・用量に関連する使用上の注意】の欄で、「本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を含有し、薬剤が 2 箇所にて充填されている。成人及び 10 歳以上の小児には 2 容器（計 4 箇所に充填された薬剤をそれぞれ吸入）、10 歳未満の小児には 1 容器（計 2 箇所に充填された薬剤をそれぞれ吸入）を投与すること（「適用上の注意」の項参照）。」と記載することとした。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

表 1.8.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日 事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日 事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に則り、非臨床試験成績及び臨床試験成績、並びに類薬の情報に基づき、設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（1/3）

申請案	設定根拠
【警告】 1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。 2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。	他の抗インフルエンザウイルス剤の記載に合わせて設定した。
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 重要な基本的注意 (1) 類薬において、因果関係は不明であるものの、投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の方が一事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、1) 異常行動の発現のおそれがあること、2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。因果関係は明確ではないが、本剤においても脈絡の無い会話、せん妄、泣き、異常行動等の精神神経症状が報告されている（「副作用」の項参照）。 (2) インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、類薬において、吸入剤の投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられた例が報告されている。気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。 (3) 高齢者、基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患）を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない。これらの患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。 (1) CS-8958 の臨床試験において、異常行動に関連する有害事象が発現していることから、他の抗インフルエンザウイルス剤の記載に準じて設定した。 (2) (3) ハイリスク患者群はインフルエンザ症状を重症化しやすいことが知られている。しかし、これらの患者群への CS-8958 の臨床データは少ないため、「重要な基本的注意」に患者の状態に注意して投与する旨の注意喚起を行う。 (4) 他の抗インフルエンザウイルス剤の記載に合わせて設定した。

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（2/3）

申請案	設定根拠																					
1. 重要な基本的注意（続き） (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。 2. 副作用 国内及び海外（台湾、韓国、香港）の臨床試験において、総症例 1,571 例中、159 例（10.1％）に副作用が認められた（臨床検査値異常を含む）。主な副作用は、下痢（4.7％）、悪心（0.8％）、ALT(GPT)上昇（0.8％）、胃腸炎（0.7％）等であった〔承認時〕。 (1) 重大な副作用（類薬） 他の抗インフルエンザウイルス剤（吸入剤）で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 1) アナフィラキシー様症状 2) 気管支攣縮、呼吸困難 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、多形紅斑 (2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>0.5%以上</td><td>0.5%未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>消化器</td><td>下痢、胃腸炎、悪心</td><td>嘔吐、腹痛、腹部膨満、食欲不振、腹部不快感、口内炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>異常行動^{注)}、脈絡の無い会話^{注)}、せん妄^{注)}、泣き^{注)}、めまい</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数増加</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>ALT(GPT)上昇</td><td>肝機能異常、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td>尿蛋白</td></tr></table> 注) 小児のみで認められている。 3. 高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること（使用経験が少ない。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）。 4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。〕 (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕		0.5%以上	0.5%未満	過敏症		蕁麻疹	消化器	下痢、胃腸炎、悪心	嘔吐、腹痛、腹部膨満、食欲不振、腹部不快感、口内炎	精神神経系		異常行動 ^{注)} 、脈絡の無い会話 ^{注)} 、せん妄 ^{注)} 、泣き ^{注)} 、めまい	血液		白血球数増加	肝臓	ALT(GPT)上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇	泌尿器		尿蛋白	国内及び海外（台湾、韓国、香港）の臨床試験における副作用をもとに設定した。 (1) 他の抗インフルエンザウイルス剤（吸入剤）で認められている重大な副作用をもとに設定した。 (2) 国内及び海外（台湾、韓国、香港）の臨床試験における副作用をもとに設定した。 高齢者への使用経験は少ないため、設定した。 動物実験で胎盤通過性及び乳汁移行性が報告されていることから設定した。
	0.5%以上	0.5%未満																				
過敏症		蕁麻疹																				
消化器	下痢、胃腸炎、悪心	嘔吐、腹痛、腹部膨満、食欲不振、腹部不快感、口内炎																				
精神神経系		異常行動 ^{注)} 、脈絡の無い会話 ^{注)} 、せん妄 ^{注)} 、泣き ^{注)} 、めまい																				
血液		白血球数増加																				
肝臓	ALT(GPT)上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇、γ-GTP 上昇																				
泌尿器		尿蛋白																				

1.8 添付文書（案）

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 1.8.3-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠（3/3）

申請案	設定根拠
5. 小児等への投与 (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること。 (2) 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること（使用経験が少ない）。 (3) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 6. 適用上の注意 (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。 (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。	(1) 適切に吸入を実施することが必須であることから設定した。 (2) 幼児はインフルエンザ症状を重症化しやすいことが知られているが CS-8958 の臨床データは少ないため、患者の状態に注意して投与する旨の注意喚起を行う。 (3) 乳児への使用経験はないため、設定した。 既存の吸入粉末剤に準じて記載を設定した。

4. 添付文書（案）

「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬安第 59 号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号）、「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について」（平成 9 年 6 月 30 日 事務連絡 厚生省薬務局安全課医薬品適正使用推進室）、及び「医療用医薬品の添付文書及び「使用上の注意」記載要領の Q&A について（その 2）」（平成 12 年 7 月 4 日 事務連絡 厚生省医薬安全局安全対策課）に従い、前記「1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠」、「1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠」、並びに「1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠」を踏まえ、添付文書案を作成した。

イナビル[®]吸入粉末剤 20 mg 添付文書（案）*

貯法：室温保存

使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること。

名称：

イナビル[®]吸入粉末剤 20 mg

INAVIR[®] DRY POWDER INHALER

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入粉末剤

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。
2. 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

1 容器中に次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
イナビル 吸入粉末剤 20 mg	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 20.76 mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg)	乳糖水和物

2. 製剤の性状

容器中の内容物は白色の粉末である。

【効能・効果】

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。
3. 本剤は細菌感染症には効果がない（「重要な基本的注意」の項参照）。

【用法・用量】

成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与

する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。〔症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。〕
2. 本剤は、1 容器あたりラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を含有し、薬剤が 2 箇所にて充填されている。成人及び 10 歳以上の小児には 2 容器（計 4 箇所にて充填された薬剤をそれぞれ吸入）、10 歳未満の小児には 1 容器（計 2 箇所にて充填された薬剤をそれぞれ吸入）を投与すること（「適用上の注意」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 類薬において、因果関係は不明であるものの、投薬後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。小児・未成年者については、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、1) 異常行動の発現のおそれがあること、2) 自宅において療養を行う場合、少なくとも 2 日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。因果関係は明確ではないが、本剤においても脈絡の無い会話、せん妄、泣き、異常行動等の精神神経症状が報告されている（「副作用」の項参照）。
- (2) インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、類薬において、吸入剤の投与後に気管支攣縮や呼吸機能の低下がみられた例が報告されている。気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患の患者では、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 高齢者、基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患）を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等では本剤の使用経験が少ない。これらの患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (4) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。

2. 副作用

国内及び海外（台湾、韓国、香港）の臨床試験において、総症例 1,571 例中、159 例（10.1%）に副作用が認められた（臨床検査値異常を含む）。主な副作用は、下痢（4.7%）、悪心（0.8%）、ALT(GPT)上昇（0.8%）、胃腸炎（0.7%）等であった。〔承認時〕

(1) 重大な副作用（類薬）

他の抗インフルエンザウイルス剤（吸入剤）で以下の重大な副作用が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) アナフィラキシー様症状
- 2) 気管支攣縮、呼吸困難

3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、多形紅斑

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、必要に応じ適切な処置を行うこと。

	0.5%以上	0.5%未満
過敏症		蕁麻疹
消化器	下痢、胃腸炎、悪心	嘔吐、腹痛、腹部膨満、食欲不振、腹部不快感、口内炎
精神神経系		異常行動 ^{注)} 、脈絡の無い会話 ^{注)} 、せん妄 ^{注)} 、泣き ^{注)} 、めまい
血液		白血球数増加
肝臓	ALT(GPT)上昇	肝機能異常、AST(GOT)上昇、 γ -GTP 上昇
泌尿器		尿蛋白

注) 小児のみで認められている。

3. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること（使用経験が少ない。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照）。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。]
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

5. 小児等への投与

- (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること。
- (2) 幼児へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること（使用経験が少ない）。
- (3) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 適用上の注意

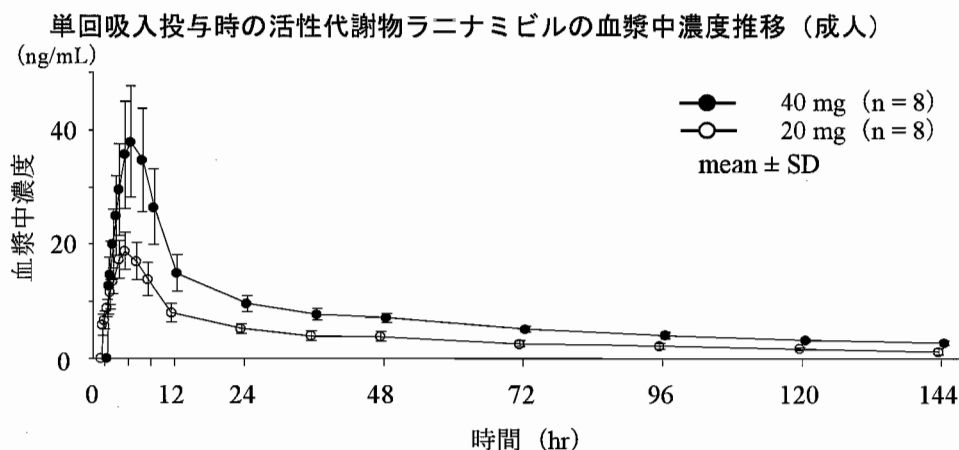
- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の使用説明書を渡し、空の容器によるデモンストレーションも含めて使用方法を指導すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内において健康成人男性 16 例に本剤（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg 又は 40 mg）を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁾。



単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの薬物動態パラメータ（成人）

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{a)} (hr)	AUC _{0-tz} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20 mg (n = 8)	19.0 ±3.1	4.0 (3.0~6.0)	558.0 ±96.4	66.6 ±9.1
40 mg (n = 8)	38.3 ±9.8	4.0 (3.0~6.0)	1080 ±156	74.4 ±19.3

a) 中央値（最小値～最大値）

mean ± SD

注) 本剤の成人における承認用量は 40 mg である。

(2) 小児

国内において、4～12 歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者 19 例にラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は以下のとおりであった。

単回吸入投与時の活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度（小児）

投与量	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 24 時間後	投与 144 時間後
20 mg (n = 8)	12.0 ± 8.1	17.6 ± 10.0	5.3 ± 2.7	0.5 ± 0.8
40 mg (n = 11)	21.7 ± 7.7	32.7 ± 10.0	9.6 ± 3.0	2.0 ± 1.1

単位: ng/mL

mean ± SD

(3) 腎機能障害患者

国内においてクレアチニンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能低下者 13 例にラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg^{注)} を単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルの t_{1/2} に変化は認めず、AUC_{0-inf} は、腎機能正常者と比較して、軽度 (Ccr :

50～80 mL/min)、中等度（Ccr：30～50 mL/min）及び重度（Ccr：30 mL/min 未満）の腎機能低下者でそれぞれ 1.1 倍、2.0 倍、4.9 倍であった²⁾。

注）本剤の成人における承認用量は 40 mg である。

（4）高齢者

国内において健康な高齢者（65 歳以上）6 例にラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与したところ、非高齢者（20～45 歳）と比較して、活性代謝物ラニナミビルの T_{max} 及び $t_{1/2}$ に変化は認めず、 C_{max} が 0.5 倍、 AUC_{0-inf} が 0.8 倍であった。

2. 蛋白結合率（超遠心法）

ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では 67～70%、活性代謝物ラニナミビルでは 0.4%以下であった。

3. 分 布

参考（動物実験）

ラットに ^{14}C -ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期 23.2 時間で推移した。放射能は中枢神経系（脳・脊髄）にはほとんど認められなかった。

4. 代 謝

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、主に気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換される。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルは、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験で主要なチトクローム P450 分子種（1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）に対して阻害を示さなかった。また、ヒト培養肝細胞にて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物及びラニナミビルによるチトクローム P450 分子種（1A2、3A4）の誘導は認められなかった。

5. 排 泄

国内において健康成人男性 8 例に本剤（ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg）を単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与 144 時間後までの累積尿中排泄率は投与量の 23.1%であった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績

（1）成人

日本及び海外（台湾、韓国、香港）で実施されたオセルタミビルリン酸塩を対照薬とした第 III 相国際共同試験におけるインフルエンザ罹病時間（全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上持続するまでの時間）に対する有効性を以下に示す。無作為化された 1,003 例の実施国・地域別の内訳は、日本 787 例、台湾 188 例、韓国 21 例、香港 7 例であった。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（中央値）は、ラニナミビルオクタン酸エステル 20 mg 群で 85.8 時間、40 mg 群で 73.0 時間、対照薬であるオセルタミビル 75 mg 群で 73.6 時間を示し、差の 95%信頼区間の上限（20 mg 群：17.2 時間、40 mg 群：6.9 時間）は規定した非劣性限界値である 18 時間を下回り、1 日 2 回 5 日間反復経口投与のオセルタミ

1.8 添付文書（案）

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

ビルリン酸塩に対する単回吸入投与のラニナミビルオクタン酸エステル水和物の非劣性が検証された³⁾。

インフルエンザ罹病時間（成人）

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物	オセルタミビルリン酸塩
	40 mg ^{a)}	75 mg ^{b)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口（1日2回）
被験者数（例）	334	336
中央値（hr）	73.0	73.6
[95%信頼区間]	[68.4～80.8]	[68.5～83.3]
中央値の差 ^{c)} （hr）	-0.6	—
[95%信頼区間]	[-9.9～6.9]	—

a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b) オセルタミビルとして

c) 非劣性限界値：18 時間

(2) 小児

1) 3～9 歳における成績

国内において3～9歳の小児を対象とした第III相臨床試験を、対照薬をオセルタミビルリン酸塩として、成人対象の臨床試験と同様の用法・用量（ラニナミビルオクタン酸エステルとして20 mg又は40 mgを単回吸入投与、もしくはオセルタミビルとして2 mg/kg/回を1日2回5日間投与）で実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間）は、ラニナミビルオクタン酸エステル20 mg群で56.4時間、40 mg群で55.4時間、対照薬であるオセルタミビル2 mg/kg群で87.3時間であった⁴⁾。

インフルエンザ罹病時間（小児：3～9 歳）

投与群	ラニナミビル オクタン酸エステル水和物	オセルタミビルリン酸塩
	20 mg ^{a)}	2 mg/kg ^{b)}
投与方法	単回吸入	5日間反復経口（1日2回）
被験者数（例）	61	62
中央値（hr）	56.4	87.3
[95%信頼区間]	[43.7～69.2]	[67.9～129.7]
中央値の差（hr）	-31.0	—
[95%信頼区間]	[-50.3～-5.5]	—

a) ラニナミビルオクタン酸エステルとして

b) オセルタミビルとして

注) 本剤の10歳未満の小児における承認用量は20 mgである。

2) 10～19 歳における成績

国内において10～19歳の未成年を対象とし、ラニナミビルオクタン酸エステルとして20 mg又は40 mgの単回吸入投与による二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間）は、ラニナミビルオクタン酸エステル20 mg群で87.1時間、40 mg群で76.0時間（いずれも中央値）であった。中央値の差[95%信頼区間]は-11.1時間[-32.9～13.0]であり、有意差は認められないものの、40 mg群は20 mg群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった。

【薬効薬理】

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物

ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

1. *In vitro* 抗ウイルス作用

ラニナミビルは *in vitro* での 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を低濃度（実験室株 IC₅₀ : 2.32～38.8 nM、臨床分離株 IC₅₀ : 1.29～26.5 nM）で阻害した⁵⁾。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株（IC₅₀ : 5.62～48.9 nM）や、新型インフルエンザ A 型（H1N1）ウイルス（IC₅₀ : 0.41 nM）及び高病原性鳥インフルエンザ A 型（H5N1）ウイルス（IC₅₀ : 0.28～2.1 nM）に対しても *in vitro* で抗ウイルス作用（ノイラミニダーゼ阻害活性）を示した^{5,6,7)}。

2. *In vivo* 抗ウイルス作用

A 型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6～660 µg/kg で有意な肺中ウイルス力価の減少、21～190 µg/kg で有意な生存数の増加といった治療効果が認められた⁸⁾。また、B 型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルで、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与（24 µg/kg 及び 240 µg/kg）は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた⁹⁾。また、新型インフルエンザ A 型（H1N1）ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 700 µg/kg の単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた⁶⁾。高病原性鳥インフルエンザ A 型（H5N1）ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75 µg/kg 以上の投与量で感染 3 日後の、750 µg/kg 以上の投与量で感染 6 日後までの肺中ウイルス力価を減少させた⁷⁾。

3. 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の活性代謝物ラニナミビルは、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を選択的に阻害し（IC₅₀ : 1.29～38.8 nM）⁵⁾、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験 8 試験（国際共同試験の 1 試験含む）で、1,917 例の患者から分離したインフルエンザウイルス株において活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (Laninamivir Octanoate Hydrate)

化学名：(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

分子式：C₂₁H₃₆N₄O₈・H₂O

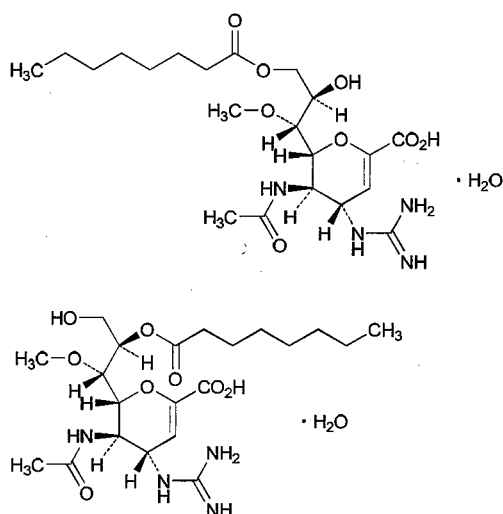
分子量：490.55

1.8 添付文書（案）

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

構造式：



性状：白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド及びメタノールに溶解やすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、アセトニトリル及びヘキサンにほとんど溶けない。

わずかに吸湿性である。

融点：約 235°C （分解）

分配係数： $\log P_{\text{OW}} = 0.0$ （pH7.0、オクタノール/水系）

【取扱い上の注意】

本剤は防湿のためアルミ包装されているので、吸入の直前にアルミ包装を開封すること。

【包装】

イナビル吸入粉末剤 20 mg 2 個

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした単回吸入投与時の薬物動態の検討
- 2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. In press 2010
- 3) 社内資料：第 III 相国際共同試験
- 4) Sugaya N, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(6):2575-2582
- 5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):186-192
- 6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009;460:1021-1025
- 7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010;6(2):e1000786
- 8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(3):1256-1264
- 9) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL : 0120-189-132

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.9 一般的名称に係る文書

第一三共株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

CS-8958 の一般的名称 (JAN) は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (Laninamivir Octanoate Hydrate) として決定され、「医薬品の一般的名称について」(平成 22 年 3 月 4 日付、薬食審査発 0304 第 3 号) にて通知された。

国際一般名 (INN) については、p-INN List 100 (Vol.22, No.4, p327, 2008) を経て r-INN List 62 (Vol.23, No.3, p251, 2009) に CS-8958 の活性代謝物 (R-125489) が laninamivir として掲載された。

JAN:	日本名	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
	英名	Laninamivir Octanoate Hydrate
	化学名	(日本名)
		(2R,3R,4S)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1R,2R)-2-ヒドロキシ-1-メトキシ-3-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸 一水和物
		(2R,3R,4S)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1S,2R)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2H-ピラン-6-カルボン酸 一水和物
		(英名)
		(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
		(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate
INN:		laninamivir
	化学名	(2R,3R,4S)-3-acetamido-2-[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid

添付資料

- 1) Recommended INN: List 62, WHO Drug Information Vol.23, No.3, p251, 2009.
- 2) 医薬品の一般的名称について、薬食審査発 0304 第 3 号 (平成 22 年 3 月 4 日)

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

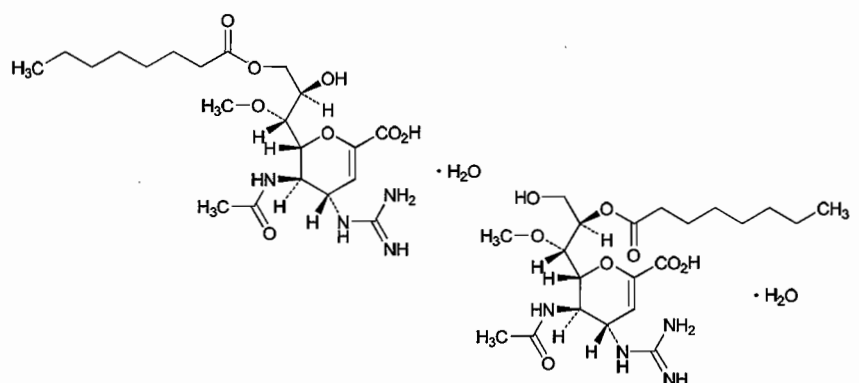
第一三共株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-ヒドロキシ-1-メトキシ-3-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-6-カルボン酸、(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-6-カルボン酸 (別名ラニナミビルオクタン酸エステル)、及びその製剤		
構造式			
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療		
用法・用量	成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。 10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	イナビル吸入粉末剤 20 mg 1 容器中、ラニナミビルオクタン酸エステル 20 mg 含有		
毒性	急性毒性	最小致死量 (mg/kg)	
		吸入	静注
		ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物	ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物
	マウス ♂		> 125
	♀		> 125
	ラット ♂	> 178.6	> 125
	♀	> 178.6	> 125
	幼若ラット ♂	> 105	
	♀	> 105	
	イヌ ♂	> 40.2	
	♀	> 39.6	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

毒性（続き）	亜急性毒性						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	
	ラット	2 週	吸入	0, 21.6, 45.4, 84.9	84.9	なし	
	ラット	4 週	吸入	0, 0.67, 2.1, 5.8	5.8	なし	
	幼若ラット	4 週	吸入	0, 0.69, 2.6, 9.1	9.1	なし	
	イヌ	2 週	吸入	0, 3.66, 10.81, 38.1	38.1	なし	
	イヌ	4 週	吸入	0, 0.58, 1.92, 5.76	5.76	なし	
副作用	成人						
	副作用発現率 144/1295（11.1%）（臨床検査値異常を含む）						
	副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数	
	下痢		66	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		11	
	悪心		13	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		6	
	腸炎		6	白血球数増加		4	
	浮動性めまい		5	血中ビリルビン増加		2	
	腹部膨満		4	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		2	
	口内炎		4	好酸球百分率増加		2	
	小児						
	副作用発現率 15/276（5.4%）（臨床検査値異常を含む）						
	副作用の種類		件数	臨床検査値異常の種類		件数	
	下痢		8	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1	
	嘔吐		3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	
	胃腸炎		1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1	
	泣き		1				
	譫妄		1				
	語唱		1				
	異常行動		1				
	蕁麻疹		1				
会社	製造販売：第一三共株式会社						

イナビル吸入粉末剤 20 mg

1.12 添付資料一覧

第一三共株式会社

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
3.1	第3部 目次				
3.2	データ又は報告書				
3.2.S	原薬（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、 XXXXXXXXXX ）				
3.2.S	品質に関する文書 原薬	—	—	—	評価
3.2.S-1	品質に関する文書 原薬（追補）	—	—	—	評価
3.2.S.1	一般情報				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 （資料は 3.2.S 冒頭に添付）	—	—	—	—
3.2.S.1-1	CS-8958 原薬の物性評価（溶解性）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.1-2	CS-8958 原薬の物性評価（吸湿性）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.1-3	CS-8958 原薬の物性評価（融点）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.1-4	CS-8958 原薬の物性評価（熱分析）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.1-5	CS-8958 原薬の物性評価（pH）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.1-6	CS-8958 原薬の物性評価（分配係数）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.1-7	CS-8958 原薬の物性評価（粉末 X 線）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.2	製造				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 （資料は 3.2.S 冒頭に添付）	—	—	—	—
3.2.S.3	特性				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 （資料は 3.2.S 冒頭に添付）	—	—	—	—
3.2.S.3-1	CS-8958 原薬の構造解析（ ¹ H-NMR、 ¹³ C-NMR、MS、IR、元素分析）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.3-2	CS-8958 原薬の物性評価（水和物）	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.3-3	CS-8958 原薬の固体状態及び溶液状態における Degradation Chemistry	XXXXXXXXXX	第一三共株式会社	20 XXXX 年 XXXX 月 20 XXXX 年 XXXX 月	評価
3.2.S.4	原薬の管理				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 （資料は 3.2.S 冒頭に添付）	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
3.2.S.4-1	CS-8958 原薬の規格及び試験方法	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-2	CS-8958 原薬の IR を用いた確認試験の 分析法バリデーション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-3	CS-8958 原薬の HPLC を用いた R-392267 比率の測定法の分析法バリデーション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-4	CS-8958 原薬の重金属測定法の開発と分 析法バリデーション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-5	CS-8958 原薬の HPLC を用いた類縁物質 測定法の分析法バリデーション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-6	GC を用いた CS-8958 原薬の残留溶媒測 定法の分析法バリデーション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-7	KF 法を用いた CS-8958 原薬の水分測定 法の開発と分析法バリデーション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-8	CS-8958 原薬の HPLC を用いた定量法の 分析法バリデーション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-9	CS-8958 原薬の微生物限度試験法の確立	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-10	CS-8958 原薬のロット分析	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-11	CS-8958 原薬の GC を用いた残留溶媒測 定法 (DMF、DMA) の分析法バリデー ション	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.4-12	CS-8958 原薬の規格及び試験方法の妥当 性	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 (資料は 3.2.S 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.S.5-1	CS-8958 標準品の規格及び試験方法	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 (資料は 3.2.S 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.S.7	安定性				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 (資料は 3.2.S 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.S-1	品質に関する文書 原薬 (追補) (資料は 3.2.S 冒頭に添付)	—	—	—	—

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
3.2.S.7-1	CS-8958 原薬の長期保存試験 (5°C、評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-2	CS-8958 原薬の加速試験 (25°C/60%RH、評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-3	CS-8958 原薬の苛酷試験 (評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-4	CS-8958 原薬の安定性試験 (長期保存試験 : 5°C)	■	■	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-5	CS-8958 原薬の長期保存試験 (5°C、微生物限度試験)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-6	CS-8958 原薬の安定性試験 (加速試験 : 25°C/60%RH)	■	■	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-7	CS-8958 原薬の加速試験 (25°C/60%RH、微生物限度試験)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-8	CS-8958 原薬の安定性試験 (苛酷試験)	■	■	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-9	CS-8958 原薬の長期保存試験 (5°C、評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-10	CS-8958 原薬の安定性試験 (長期保存試験 : 5°C) 中間報告書 (24 箇月)	■	■	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.S.7-11	CS-8958 原薬の長期保存試験 (5°C、微生物限度試験)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.P	製剤 (CS-8958 吸入粉末剤 20 mg)				
3.2.P	品質に関する文書 製剤	—	—	—	評価
3.2.P-1	品質に関する文書 製剤 (追補)	—	—	—	評価
3.2.P.1	製剤及び処方				
3.2.P	品質に関する文書 製剤 (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.P.2	製剤開発の経緯				
3.2.P	品質に関する文書 製剤 (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.P.2-1	TwinCaps™ と吸入器 A* の同等性評価 (インビトロ薬剤噴霧性能における TwinCaps と吸入器 A* の同等性評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 20■年■月	評価
3.2.P.3	製造				
3.2.P	品質に関する文書 製剤 (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
3.2.P.3-1	CS-8958 粒子径測定法の設定及びバリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.4	添加剤の管理				
3.2.P	品質に関する文書 製剤 (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.P.5	製剤の管理				
3.2.P	品質に関する文書 製剤 (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.P.5-1	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の規格及び試験方法	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-2	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) のUV 法を用いた確認試験方法の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-3	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) のHPLC を用いた定量法及び含量均一性試験の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-4	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) のHPLC を用いた微粒子量試験及び送達量均一性試験の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-5	CS-8958 製剤の微生物限度試験法の確立	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-6	CS-8958 製剤 (デバイス: 吸入器 A*及び TwinCaps) のロット分析	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-7	CS-8958 製剤 (デバイス: 吸入器 A*) のHPLC を用いた R-392267 比率の測定法の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-8	CS-8958 製剤 (デバイス: 吸入器 A*) のHPLC を用いた定量法と含量均一性試験法の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-9	CS-8958 製剤 (デバイス: 吸入器 A*) のHPLC を用いた微粒子量試験及び送達量均一性試験の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.5-10	CS-8958 製剤の規格及び試験方法の妥当性	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質				
3.2.S	品質に関する文書 原薬 (資料は 3.2.S 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.S.5-1	CS-8958 標準品の規格及び試験方法 (資料は 3.2.S.5 項に添付)	—	—	—	—
3.2.P.7	容器及び施栓系				
3.2.P	品質に関する文書 製剤 (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
3.2.P.8	安定性				
3.2.P	品質に関する文書 製剤 (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.P-1	品質に関する文書 製剤 (追補) (資料は 3.2.P 冒頭に添付)	—	—	—	—
3.2.P.8-1	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の 長期保存試験 (25°C/60%RH、評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-2	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の 中間的試験 (30°C/75%RH、評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-3	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の 加速試験 (40°C/75%RH、評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-4	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の 苛酷試験 (評価)	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-5	TwinCaps を用いた CS-8958 製剤の長期 保存試験 (25°C/60%RH) 中間報告書 (12 箇月)	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-6	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の 長期保存試験 (25°C/60%RH、微生物限 度試験)	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-7	TwinCaps を用いた CS-8958 製剤の中間 的試験 (30°C/75%RH) 中間報告書 (12 箇月)	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-8	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の 中間的試験 (30°C/75%RH、微生物限度試験)	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-9	TwinCaps を用いた CS-8958 製剤の加速 試験 (40°C/75%RH)	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-10	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の 加速試験 (40°C/75%RH、微生物限度試 験)	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-11	TwinCaps を用いた CS-8958 製剤の安定 性試験	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-12	TwinCaps を用いた CS-8958 製剤の苛酷 試験	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-13	CS-8958 製剤 (デバイス: TwinCaps) の HPLC を用いた R-392267 比率の測定法 の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-14	CS-8958 製剤の HPLC を用いた類縁物質 測定法の分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
3.2.P.8-15	CS-8958 製剤の KF 法を用いた水分測定 法の開発及び分析法バリデーション	■	第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第3部 品質に関する文書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
3.2.P.8-16	CS-8958 製剤（デバイス：TwinCaps）の長期保存試験（25°C/60%RH、評価）	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.P.8-17	CS-8958 製剤（デバイス：TwinCaps）の中間的試験（30°C/75%RH、評価）	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.P.8-18	TwinCaps を用いた CS-8958 製剤の長期保存試験（25°C/60%RH） 中間報告書（16 箇月）	■■■■■	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.P.8-19	CS-8958 製剤（デバイス：TwinCaps）の長期保存試験（25°C/60%RH、微生物限度試験）	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.P.8-20	TwinCaps を用いた CS-8958 製剤の中間的試験（30°C/75%RH） 中間報告書（16 箇月）	■■■■■	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.2.P.8-21	CS-8958 製剤（デバイス：TwinCaps）の中間的試験（30°C/75%RH、微生物限度試験）	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
3.3	参考文献				
3.3.1	「2.3 品質に関する概括資料」で引用した参考文献				
3.3.1-1	飯田耕太郎, 早川洋平, 藤堂浩明, 他. 乳糖キャリアーを用いたドライパウダー吸入製剤の <i>in vitro</i> 吸入特性に及ぼす保存湿度の影響. PHARM TECH JAPAN. 2005;21(5):89-94.				
3.3.1-2	Das S, Larson I, Young P, et al. Influence of storage relative humidity on the dispersion of salmeterol xinafoate powders for inhalation. J Pharm Sci. 2009;98(3):1015-27.				

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第3部 品質に関する文書 提出すべき資料がない項目リスト

項目番号	項目名
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
4.1	第4部 目次				
4.2	試験報告書				
4.2.1	薬理試験				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験				
4.2.1.1-1	Evaluation of inhibitory effects of CS-8958, R-125489, zanamivir and oseltamivir carboxylate on neuraminidase activity of prototypes and vaccine strains of influenza virus		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-2	Evaluation of inhibitory effects of CS-8958, R-125489, zanamivir and oseltamivir carboxylate on neuraminidase activity of clinical isolates of influenza virus		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-3	Evaluation of inhibitory effects of R-125489, zanamivir and oseltamivir carboxylate on the neuraminidase activity of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors		第一三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-4	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses		—	—	参考
4.2.1.1-5	Evaluation of inhibitory effects of CS-8958, R-125489, zanamivir and oseltamivir carboxylate on the neuraminidase activity of animal influenza virus H5N1 and N3-N9 subtypes		第一三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-6	Efficacy of the new neuraminidase inhibitor CS-8958 against H5N1 influenza viruses		—	—	参考
4.2.1.1-7	Specificity of neuraminidase (sialidase) inhibitory activity of R-125489 (an active form of R-118958)		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-8	Evaluation of inhibitory effects of CS-8958, R-125489, zanamivir and oseltamivir carboxylate on the replication of prototypes and vaccine strains of influenza virus in culture cells by a plaque reduction assay		第一三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-9	Evaluation of inhibitory effects of CS-8958, R-125489, zanamivir and oseltamivir carboxylate on the replication of animal influenza virus H5N1 and N3-N9 subtypes in culture cells by a plaque reduction assay		第一三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-10	Cytotoxicity of R-118958 and RSH-0208(an active form of R-118958, R-125489) to cultured cell lines		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-11	Comparison of R-118958 with GG167 by viral titer in lungs -A single administration 24 hours after infection in mouse/influenza A virus (H1N1) infection model-		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.1.1-12	Comparison of R-118958 with GG167 by a mortality test -A single administration 24 hours after infection in mouse/influenza A virus (H1N1) infection model-		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
4.2.1.1-13	Comparison of R-118958 with GG167 after a single administration 7 days before infection in mouse/influenza A virus (H1N1) infection model -Viral titers in mouse lungs-		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-14	Comparison of R-118958 with GG167 by a mortality test after a single administration 7 days before infection in mouse/influenza A virus (H1N1) infection model		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-15	Comparison of R-118958 with GG167 by a mortality test: single dose administered prior to influenza A virus (H1N1) infection in mouse - effect of drug administration timing in relation to viral infection time on efficacy -		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-16	Evaluation of the prophylactic efficacy of CS-8958 and oseltamivir phosphate by assessing their life-prolonging effect in an influenza A virus infection mouse model		第一三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-17	Comparisons of efficacy of a single administration of CS-8958 with a multiple administration of CS-8958 or of zanamivir by viral titers in lungs in an influenza virus A infection mouse model		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-18	Evaluation of the therapeutic efficacy of CS-8958 and oseltamivir phosphate by assessing the viral titers in the lungs in an influenza A virus infection mouse model		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-19	Evaluation of the therapeutic efficacy of CS-8958 and oseltamivir phosphate by assessing their life-prolonging effect in an influenza A virus infection mouse model		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-20	Evaluation of the therapeutic efficacy of single administration and fractionated administration of CS-8958 by assessing the viral titers in the lungs in an influenza A virus infection mouse model		第一三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-21	Comparison of R-118958 with GG167 by viral titer in lungs -A single administration 7 days before infection in mouse/influenza A virus (H3N2) infection model-		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-22	Evaluation of efficacy of CS-8958 by assessing viral titers in nasal wash in an influenza B virus infection ferret model		第一三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-23	Comparison of R-118958 with GG167 by a mortality test -A single administration 7 days before infection in mouse/influenza B virus infection model-		三共株式会社	20 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-24	Efficacy of inhalation of R-118958 in mice infected with an influenza virus		三共株式会社	19 年 月 20 年 月	評価
4.2.1.1-25	R118958 のマウスを用いた鼻部吸入暴露による薬効試験			19 年 月 19 年 月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
4.2.1.1-26	CS-8958 投与インフルエンザウイルス感染マウスからの R-125489 に対する低感受性株の分離頻度の検討	■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	参考
4.2.1.1-27	In vitro での Iminamivir (R-125489、CS-8958 の活性代謝物) に対する耐性インフルエンザウイルスの分離	■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	参考
4.2.1.3	安全性薬理試験				
4.2.1.3-1	R-118958: Safety Pharmacology evaluation in the mouse and the rat	■■■■	■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.1.3-2	R-118958 and R-125489: Effects on the isolated atria of the guinea pig	■■■■	■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.1.3-3	Safety Pharmacology Study of CS-8958 on hERG Channels in hERG Transfected CHO Cells	■■■■	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.1.3-4	Safety Pharmacology Study of R-125489 on hERG Channels in hERG Transfected CHO Cells	■■■■	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2	薬物動態試験				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1-1	Validation of a Method for Determination of CS-8958 and R-125489 Concentrations in Rat Plasma by LC/MS/MS	■■■■	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.1-2	Validation of a Method for Determination of CS-8958 and R-125489 Concentrations in Dog Plasma by LC/MS/MS	■■■■	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.1-3	Method validation for quantitative determination of CS-8958 and R-125489 in mouse lung using LC-MS/MS	■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.1-4	Method validation for quantitative determination of zanamivir in mouse lung using LC-MS/MS	■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.1-5	Validation of a Method for Determination of R-125489 Concentrations in Human Pulmonary S9 by LC/MS/MS	■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.2	吸収				
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of CS-8958 and R-125489 in Plasma after Intratracheal Administration of CS-8958 to Rats	■■■■	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.2-2	Pharmacokinetics of CS-8958 and R-125489 in Plasma after Intratracheal Administration of CS-8958 to Dogs	■■■■	■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.2-3	Plasma concentration of radioactivity after intratracheal administration of ¹⁴ C-R-118958 to rats	■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.2-4	Blood and plasma concentrations of radioactivity, and urinary and fecal excretion ratio after intratracheal administration of ¹⁴ C-CS-8958 to dogs	■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
4.2.2.2-5	Pharmacokinetics of CS-8958 and R-125489 in Plasma after Intravenous Administration of CS-8958 to Rats			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.2-6	Pharmacokinetics of R-125489 in Plasma after Intravenous Administration of R-125489 to Rats			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.2-7	Plasma concentration of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -R-118958 to rats		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.2-8	Plasma concentration of radioactivity after intravenous administration of ^{14}C -R-125489 to rats		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.2-9	Pharmacokinetics Study of CS-8958 and R-125489 in Plasma after Oral Administration of CS-8958 to Rats			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.2-10	Plasma concentration of radioactivity after oral administration of ^{14}C -R-118958 to rats		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3	分布				
4.2.2.3-1	Pharmacokinetic Study of ^{14}C -CS-8958: Tissue Distribution by Whole Body Autoradioluminography after Intranasal Administration of ^{14}C -CS-8958 to Mice			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-2	Pharmacokinetic Study of ^{14}C -R-125489: Tissue Distribution by Whole Body Autoradioluminography after Intranasal Administration of ^{14}C -R-125489 to Mice			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-3	Pharmacokinetic Study of ^{14}C -Zanamivir: Tissue Distribution by Whole Body Autoradioluminography after Intranasal Administration of ^{14}C -Zanamivir to Mice			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-4	Whole body autoradiography after intratracheal administration of ^{14}C -R-118958 or ^{14}C -R-125489·HCl to rats		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-5	Tissue distribution of radioactivity after intratracheal administration of ^{14}C -R-118958 to rats		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-6	Pharmacokinetics of CS-8958 and R-125489 in the lung after intranasal administration of CS-8958 to mice		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-7	Determination of lung concentrations in a comparative study of the efficacy between CS-8958 and zanamivir in an influenza virus A infection mouse model		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-8	Placental Transfer after a Single Intravenous Administration of [^{14}C]CS-8958 and [^{14}C]R-125489 to Pregnant Rats			20 年 月 ~ 20 年 月	評価
4.2.2.3-9	<i>In vitro</i> plasma protein binding ratios of ^{14}C -CS-8958 and ^{14}C -R-125489 in rats, dogs and humans		三共株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
4.2.2.3-10	<i>In vitro</i> blood cell partition ratios of ^{14}C -CS-8958 and ^{14}C -R-125489 in rats, dogs and humans	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4	代謝				
4.2.2.4-1	Metabolite identification in the trachea after intratracheal administration of ^{14}C -CS8958 to rats	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-2	Identification of metabolites in lung and plasma after intratracheal administration of ^{14}C -CS-8958 to rats	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-3	Structure elucidation of metabolites of R-118958 in rat plasma	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-4	Structure elucidation of metabolites of R-118958 in rat urine	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-5	Structure elucidation of metabolites of R-118958 in rat bile	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-6	Sample collection for metabolite analysis in plasma, lung, bile and urine after intratracheal administration of ^{14}C -CS-8958	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-7	Identification of metabolites in plasma, lung, bile and urine after intratracheal administration of ^{14}C -CS-8958 to dogs	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-8	Metabolites in urine and feces after intratracheal administration of ^{14}C -R-118958 to rats	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-9	Metabolites in bile after intratracheal administration of ^{14}C -R-118958 to rats	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-10	Identification of metabolites of ^{14}C -CS-8958 produced by mouse, rat, dog and human pulmonary S9	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-11	Hydrolysis of ^{14}C -CS-8958 to R-125489 in mouse, rat, dog and human pulmonary S9	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-12	Hydrolysis of ^{14}C -CS-8958 to R-125489 in rat and human airway epithelial cell lysate	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-13	Hydrolysis of CS-8958 in pooled and individual human pulmonary S9	■■■■■	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.4-14	Effect of inhibitors on CS-8958 hydrolysis in pooled human pulmonary S9	■■■■■	■■■■■	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.2.5	排泄				
4.2.2.5-1	Recovery ratios of radioactivity in urine and feces after intratracheal administration of ^{14}C -R-118958 to rats	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/参考
4.2.2.5-2	The recovery of radioactivities and the quantitative analysis of metabolites recovered in the urine and feces after intravenous administration of ^{14}C -R-118958 to rats	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.2.5-3	The radioactive recovery and the quantitative analysis of radioactive metabolites recovered in the urine and feces after intravenous administration of ^{14}C -R-125489・HCl to rats	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.2.5-4	Biliary recovery ratio of radioactivity after intratracheal administration of ^{14}C -R-118958 to rats	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.2.5-5	Milk and Plasma Concentrations of Radioactivity after a Single Intravenous Administration of [^{14}C]CS-8958 and [^{14}C]R-125489 to Nursing Rats	■■■■■	第一三共株式会社	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）				
4.2.2.6-1	Inhibitory effects of CS-8958 and R-125489 on cytochrome P450 isoform activities in human liver microsomes	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.2.6-2	Evaluation of the potential of CS-8958 and R-125489 to induce CYP1A2 and CYP3A4 in human hepatocytes	■■■■■	■■■■■ (ドイツ)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3	毒性試験				
4.2.3.1	単回投与毒性試験				
4.2.3.1-1	ACUTE INHALATION TOXICITY STUDY IN RATS TREATED WITH R-118958	■■■■■	■■■■■ (スイス)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.1-2	Toxicity study in the Beagle dog after single administration via inhalation followed by a 14-day observation period	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.1-3	SINGLE DOSE TOXICITY STUDY IN MICE TREATED INTRAVENOUSLY WITH R-118958	■■■■■	■■■■■ (スイス)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.1-4	SINGLE DOSE TOXICITY STUDY IN RATS TREATED INTRAVENOUSLY WITH R-118958	■■■■■	■■■■■ (スイス)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.1-5	SINGLE DOSE TOXICITY STUDY IN MICE TREATED INTRAVENOUSLY WITH R-125489	■■■■■	■■■■■ (スイス)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.1-6	SINGLE DOSE TOXICITY STUDY IN RATS TREATED INTRAVENOUSLY WITH R-125489	■■■■■	■■■■■ (スイス)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.1-7	Single Dose Toxicity Study in Juvenile Rats Treated with CS-8958 via Inhalation	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.2	反復投与毒性試験				
4.2.3.2-1	INHALATION TOXICITY STUDY IN RATS TREATED WITH R-118958 FOR 14 DAYS	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/参考
4.2.3.2-2	R-118958: Inhalation Toxicity Study In Dogs Treated With R-118958 For 14 Days	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.2-3	Repeated dose toxicity study in rats treated via inhalation with CS-8958-B20 for 28 days followed by a 28-day recovery period	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.2-4	Repeated Dose Toxicity Study in Beagle Dogs Treated via Inhalation with CS-8958-B20 for 28 Days	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.2-5	Repeated dose toxicity Study in juvenile rats treated via inhalation with CS-8958-B20 for 28 days	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1	<i>In vitro</i> 試験				
4.2.3.3-1	SALMONELLA TYPHIMURIUM AND ESCHERICHIA COLI REVERSE MUTATION ASSAY WITH R-118958	■■■■■	■■■■■ (ドイツ)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.3-2	Bacterial Reverse Mutation Study of R-125489	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.3-3	CHROMOSOME ABERRATION ASSAY IN HUMAN LYMPHOCYTES <i>IN VITRO</i> WITH R-118958	■■■■■	■■■■■ (ドイツ)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.3-4	Chromosome Aberration Study of R-125489 with Mammalian Cultured Cells	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.3-5	CELL MUTATION ASSAY AT THE THYMIDINE KINASE LOCUS (TK ⁺) IN MOUSE LYMPHOMA L5178Y CELLS WITH R-118958	■■■■■	■■■■■ (ドイツ)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.3.2	<i>In vivo</i> 試験				
4.2.3.3-6	MICRONUCLEUS ASSAY IN BONE MARROW CELLS OF THE MOUSE WITH R-118958	■■■■■	■■■■■ (ドイツ)	19■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.5	生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
4.2.3.5-1	Study for Effects of CS-8958 Administered by Inhalation on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験				
4.2.3.5-2	Study for Effects of CS-8958 Administered by inhalation on Embryo-fetal Development in Rats	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価
4.2.3.5-3	Study for Effects of CS-8958 Administered by Inhalation on Embryo-fetal Development in Rabbits	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ~ 20■■年■■月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第4部 非臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
4.2.3.5-4	Study for Effects of CS-8958 Administered by Inhalation on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in the Han Wistar Rat	■■■■■	■■■■■ (スイス)	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.3.6	局所刺激性試験				
4.2.3.6-1	Eye Mucosal Irritation Study of CS-8958-B20 in Rabbits	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価
4.2.3.7	その他の毒性試験				
4.2.3.7.1	抗原性試験				
4.2.3.7-1	Antigenicity Study of CS-8958 in Mice	■■■■■	三共株式会社	20■■年■■月 ～ 20■■年■■月	評価

第4部 非臨床試験報告書 提出すべき資料がない項目リスト

項目番号	項目名
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性の発生機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験
4.2.3.7.7	その他の試験
4.3	参考文献

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
5.1	第5部 目次				
5.2	全臨床試験一覧表				
5.3	臨床試験報告書				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書				
3.2.P.2-1	TwinCaps™と吸入器 A*の同等性評価 (インピトロ薬剤噴霧性能における TwinCaps と吸入器 A*の同等性評価)		第一三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4-1	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of CS-8958 and R-125489 in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		(英国)	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.1.4-2	Investigation into the Long Term Storage Stability of CS-8958 and R-125489 in Human Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		(英国)	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.1.4-3	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of CS-8958 and R-125489 in Human Urine using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		(英国)	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.1.4-4	Investigation into the Long Term Storage Stability of CS-8958 and R-125489 in Human Urine using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection		(英国)	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.1.4-5	Determination of CS-8958 and its Metabolite R-125489 in Human Plasma and Urine from a CS-8958 Phase I Study – Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of Multiple-Dose Inhaled CS-8958 - (Protocol number: CS8958-A-J103) using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass-Spectrometric Detection		(英国)	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書				
4.2.2.3-9	<i>In vitro</i> plasma protein binding ratios of ¹⁴ C-CS-8958 and ¹⁴ C-R-125489 in rats, dogs and humans		三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
4.2.2.3-10	<i>In vitro</i> blood cell partition ratios of ¹⁴ C-CS-8958 and ¹⁴ C-R-125489 in rats, dogs and humans		三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価

*：新薬承認情報提供時に置き換え

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第 5 部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
4.2.2.6-1	Inhibitory effects of CS-8958 and R-125489 on cytochrome P450 isoform activities in human liver microsomes	■	三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
4.2.2.6-2	Evaluation of the potential of CS-8958 and R-125489 to induce CYP1A2 and CYP3A4 in human hepatocytes	■	■ (ドイツ)	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
4.2.2.4-10	Identification of metabolites of ¹⁴ C-CS-8958 produced by mouse, rat, dog and human pulmonary S9	■	三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
4.2.2.4-11	Hydrolysis of ¹⁴ C-CS-8958 to R-125489 in mouse, rat, dog and human pulmonary S9	■	三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
4.2.2.4-12	Hydrolysis of ¹⁴ C-CS-8958 to R-125489 in rat and human airway epithelial cell lysate	■	三共株式会社	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
4.2.2.4-13	Hydrolysis of CS-8958 in pooled and individual human pulmonary S9	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
4.2.2.4-14	Effect of inhibitors on CS-8958 hydrolysis in pooled human pulmonary S9	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1-1	CS-8958 第 I 相試験 ー単回吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討ー	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.3.1-2	CS-8958 第 I 相試験 ー単回吸入投与時の安全性および薬物動態の検討 (2) ー	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.3.1-3	CS-8958 臨床薬理試験 ーデバイス (TwinCaps) を用いた単回吸入投与時の薬物動態の検討ー	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.3.1-4	CS-8958 第 I 相試験 ー反復吸入投与時の安全性および薬物動態の検討ー	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.3.1-5	CS-8958 用量比例性解析 ー健康被験者における CS-8958 未変化体及び活性代謝物 R-125489 の用量比例性解析ー	—	—	—	参考
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.2-1	CS-8958 小児対象臨床薬理試験 ー小児 (15 歳以下) のインフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床薬理試験ー	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
5.3.3.3	内因性要因を検討した PK 試験報告書				
5.3.3.3-1	CS-8958 第 I 相試験 －健康高齢者における安全性および薬物動態の検討－	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.3.3-2	CS-8958 臨床薬理試験 －腎機能低下患者における安全性及び薬物動態の検討－	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.3.5	ポピュレーション PK 試験報告書				
5.3.3.5-1	CS-8958 母集団薬物動態解析 －健康被験者、成人及び小児インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 未変化体及び活性代謝物 R-125489 の母集団薬物動態解析－	—	—	—	参考
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1-1	CS-8958 のインフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較による探索的試験（第 II 相）	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.5.1-2	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multi-center Phase 2 Study for the Evaluation of Efficacy and Safety of CS-8958 in Patients with Influenza Virus Infection	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.5.1-3	CS-8958 第 III 相国際共同試験 －インフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較試験－	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.5.1-4	CS-8958 第 II 相反復投与試験 －インフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較による探索的相反復投与試験－	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.5.1-5	CS-8958 小児対象第 II/III 相試験 －小児（9 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較試験－	■	■	2008 年 12 月 ～ 2009 年 3 月	評価
5.3.5.1-6	CS-8958 第 III 相試験 －未成年（10 歳代）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験－	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価
5.3.5.2	非対照試験報告書				
5.3.5.2-1	CS-8958 第 III 相試験 －インフルエンザウイルス感染症を対象としたデバイス比較のための無作為化比較試験－	■	■	20■年■月 ～ 20■年■月	評価

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3-1	CS-8958 申請資料作成用併合解析計画及び結果	—	—	—	参考
5.3.7	患者データー一覧表及び症例記録				
5.3.7.1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表				
5.3.7.1-1	5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な 試験及び主要な有効性の検証試験の症 例一覧表 (CS8958-A-J201)	—	—	—	評価
5.3.7.1-2	5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な 試験及び主要な有効性の検証試験の症 例一覧表 (CS8958-A-A202)	—	—	—	評価
5.3.7.1-3	5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な 試験及び主要な有効性の検証試験の症 例一覧表 (CS8958-A-J301)	—	—	—	評価
5.3.7.1-4	5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な 試験及び主要な有効性の検証試験の症 例一覧表 (CS8958-A-J203)	—	—	—	評価
5.3.7.1-5	5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な 試験及び主要な有効性の検証試験の症 例一覧表 (CS8958-A-J302)	—	—	—	評価
5.3.7.1-6	5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な 試験及び主要な有効性の検証試験の症 例一覧表 (CS8958-A-J303)	—	—	—	評価
5.3.7.2	副作用が観察された症例の一覧				
5.3.7.2-1	5.3.7.2 実施されたすべての臨床試験に おいて有害事象が観察された被験者の 一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧				
5.3.7.3-1	5.3.7.3 実施されたすべての臨床試験に おいて重篤な有害事象が観察された被 験者の一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧				
5.3.7.4-1	5.3.7.4 実施されたすべての臨床試験に おいて臨床検査値異常変動が観察され た被験者の一覧表	—	—	—	評価
5.3.7.5	観察された臨床検査値の変動を適切に示した図				
5.3.7.5-1	5.3.7.5 実施されたすべての臨床試験に おいて観察された臨床検査値の変動を 適切に示した図	—	—	—	評価
5.4	参考文献				
5.4.1	「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献				
5.4.1-1	Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. Emerg Infect Dis. 2006;12(11):1657-62.				
5.4.1-2	Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet. 1999;354(9186):1277-82.				
5.4.1-3	木村吉延. 感染とサイトカイン・ケモカイン. 日本臨牀. 2006;64(10):1822-7.				

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
5.4.1-4	Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. Clin Infect Dis. 2003;36(3):299-305.				
5.4.1-5	World Health Organization Regional Office for Europe [homepage on the Internet]. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe. [cited 2009 Jun 11]. Influenza A (H1N1): pandemic alert phase 6 declared, of moderate severity. WHO/Europe outbreak update, 11 June 2009, 16:00 GMT.				
5.4.1-6	Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. Science. 2009;324(5934):1557-61.				
5.4.1-7	Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. Nature. 2009;460(7258):1021-5.				
5.4.1-8	World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2004]. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics.				
5.4.1-9	Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [cited 2006 Jan 14]. CDC health alert: CDC Recommends against the use of amantadine and rimantadine for the treatment or prophylaxis of influenza in the United States during the 2005-06 influenza season.				
5.4.1-10	Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. A change in the effectiveness of amantadine for the treatment of influenza over the 2003-2004, 2004-2005, and 2005-2006 influenza seasons in Japan. J Infect Chemother. 2007;13(5):314-9.				
5.4.1-11	タミフル®カプセル 75 [添付文書]. 中外製薬株式会社; 2009 Dec.				
5.4.1-12	タミフル®ドライシロップ 3% [添付文書]. 中外製薬株式会社; 2009 Dec.				
5.4.1-13	厚生労働省. 平成 21 年度第 1 回 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会. リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ (臨床 WG) における調査検討の結果について. 2009 Jun.				
5.4.1-14	Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, et al. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. Emerg Infect Dis. 2009;15(4):552-60.				
5.4.1-15	World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2009 Mar 18]. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008/2009 influenza season, northern hemisphere.				
5.4.1-16	Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A(H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. J Infect. 2009;59(3):207-12.				
5.4.1-17	Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. Nature. 2005;437(7062):1108.				
5.4.1-18	de Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. N Engl J Med. 2005;353(25):2667-72.				
5.4.1-19	Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients - Seattle, Washington, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(32):893-6.				
5.4.1-20	国立感染症研究所 感染症情報センター. インフルエンザ 2007/08 シーズン. IASR[serial on the Internet]. 2008 Nov [cited 2008 Nov]; 29(11):297-9.				
5.4.1-21	国立感染症研究所 感染症情報センター. 注目すべき感染症 インフルエンザ. IDWR[serial on the Internet]. 2009 Apr [cited 2009 Apr]; 11(14):6-11.				
5.4.1-22	国立感染症研究所 感染症情報センター. 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]. IASR[serial on the Internet]. 2009 Apr [cited 2009 Apr]; 30(4):101-6.				
5.4.1-23	リレンザ® [添付文書]. グラクソ・スミスクライン株式会社; 2009 Oct.				
5.4.1-24	森本武利. 正常体温とその変動. 日本医事新報. 1998;No.3846:146-7.				
5.4.1-25	松本孝朗, 山内正毅, 田井村明博, 他. 放射鼓膜温計 (クイックサーモ) による健康人鼓膜温の検討. 日本生気象学会雑誌. 1996;33(4):123-30.				
5.4.1-26	インフルエンザの基本的臨床像. 加地正郎編. インフルエンザとかぜ症候群. 南山堂; 1997. p.51-5.				

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

第5部 臨床試験報告書 添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	評価/ 参考
5.4.1-27	Jacobs B, Young NL, Dick PT, et al. Canadian Acute Respiratory Illness and Flu Scale (CARIFS): Development of a valid measure for childhood respiratory infections. J Clin Epidemiol. 2000;53(8):793-9.				
5.4.1-28	Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. Lancet. 2004;364(9436):759-65.				
5.4.1-29	New York City Department of Health and Mental Hygiene. [homepage on the Internet]. New York: New York City Department of Health and Mental Hygiene[cited 2009 Jun 12]. Health Alert #22: Novel H1N1 Influenza Update. June 12, 2009.				
5.4.1-30	Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch Intern Med. 2003;163(14):1667-72.				
5.4.3	個々の報告書で引用した重要な参考文献				
5.4.3.1	「5.3.3.1-1」で引用した重要な参考文献				
5.4.3-1	Safety, tolerability and pharmacokinetics of the inhaled sialidase inhibitor R-118958 in comparison with placebo in healthy, male subjects (ascending single dose). Sankyo Europe GmbH. Clinical trial report. 20[REDACTED] [REDACTED]; Study No.: SE-118958/[REDACTED].				

第 5 部 臨床試験報告書 提出すべき資料がない項目リスト

項目番号	項目名
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討した PK 試験報告書
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 報告書
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書