

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.4 非臨床試験の概括評価

第一三共株式会社

目次

1. 非臨床試験計画概略	7
1.1 薬理	7
1.2 薬物動態	8
1.3 毒性	8
2. 薬理試験	9
2.1 効力を裏付ける試験	9
2.2 副次的薬理試験	14
2.3 安全性薬理試験	14
3. 薬物動態試験	15
3.1 吸収	15
3.2 分布	17
3.3 代謝	18
3.4 排泄	20
3.5 薬物動態学的薬物相互作用	20
4. 毒性試験	21
4.1 単回投与毒性試験	21
4.2 反復投与毒性試験	22
4.3 遺伝毒性試験	24
4.4 がん原性試験	24
4.5 生殖発生毒性試験	24
4.6 吸入投与毒性試験の無毒性量における安全域	25
4.7 局所刺激性試験	26
4.8 その他の毒性試験	26
4.9 毒性試験のまとめ	26
5. 総括及び結論	28
6. 参考文献一覧	30

表の目次

表 2.4.2.1-1 CS-8958 の活性代謝物 R-125489 及び類薬の <i>in vitro</i> における抗ウイルス作用： NA 活性に対する IC ₅₀	10
表 2.4.2.1-2 A 型インフルエンザウイルス（H1N1 型）感染マウスに CS-8958 又はザナミビル を単回経鼻投与（感染 1、4、7、10、あるいは 14 日前）時の延命作用	11

2.4 非臨床試験の概括評価

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 2.4.2.1-3	A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 を単回経鼻投与又はオセルタミビルリン酸塩を単回経口投与 (感染 12 時間、1 日、4 日、及び 7 日前) 時の延命作用.....	11
表 2.4.3.1-1	CS-8958 を単回経気管投与後 (ラット及びイヌ) 並びに単回吸入投与後 (ヒト) の血漿中 PK パラメータ.....	16
表 2.4.3.3-1	ヒト肺 S9 における CS-8958 (2~1000 µM) の加水分解速度.....	20
表 2.4.4.1-1	CS-8958 及び R-125489 の単回投与毒性試験成績.....	22
表 2.4.4.2-1	CS-8958 の反復吸入投与毒性試験成績.....	24
表 2.4.4.5-1	CS-8958 の生殖発生毒性試験成績.....	25
表 2.4.4.6-1	CS-8958 の反復吸入投与毒性試験における無毒性量と臨床推奨用量との活性代謝物 R-125489 の曝露比 (安全域)	26

図の目次

図 2.4.1.1-1	CS-8958 の構造式.....	7
図 2.4.2.1-1	A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 の単回経鼻投与又はオセルタミビルリン酸塩の 1 日 2 回 3 日間反復経口投与 (感染 11 時間後) 時の肺中ウイルス力価減少作用.....	12
図 2.4.2.1-2	A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 (a) の単回経鼻投与又はオセルタミビルリン酸塩 (b) の 1 日 2 回 5 日間反復経口投与 (感染 11 時間後) 時の延命作用.....	13
図 2.4.3.2-1	マウスに CS-8958 (0.5 µmol/kg ; 240 µg/kg 相当) を単回経鼻投与後の肺中濃度推移.....	18
図 2.4.3.3-1	CS-8958 の推定代謝経路.....	19
図 2.4.3.5-1	CS-8958 経気管あるいは経鼻投与後における体内動態の概略.....	21

2.4 非臨床試験の概括評価

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

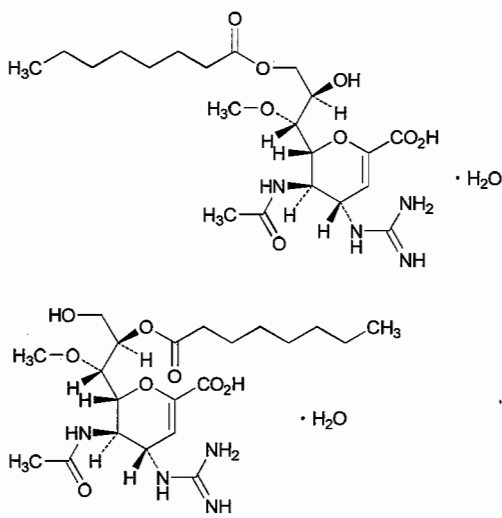
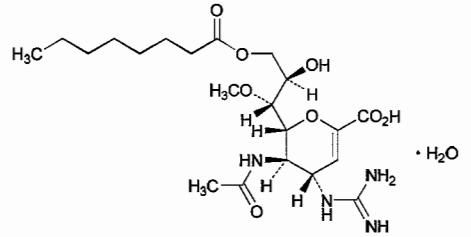
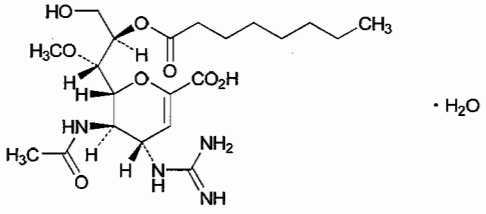
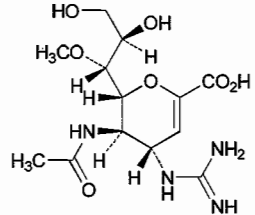
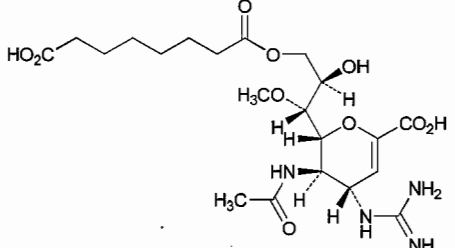
略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve up to <i>t</i>	投与終了 <i>t</i> 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CC ₅₀	50% cytotoxic concentration	50%細胞障害濃度
CHL 細胞	chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター雌肺組織由来線維芽細胞
CHO 細胞	chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣細胞
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC ₅₀	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
MDCK	Madin-Darby canine kidney	メイディンダービーイヌ腎
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PK	pharmacokinetics	薬物動態
S9	supernatant at 9000g	9000g 上清
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.4 非臨床試験の概括評価

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

化合物一覧 (1/2)

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	
■ (CS-8958 の 3-アシル体)	(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	
■ (CS-8958 の 2-アシル体)	(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	
代謝物 A* (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>)-3-[(7-carboxyheptanoyl)oxy]-2-hydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

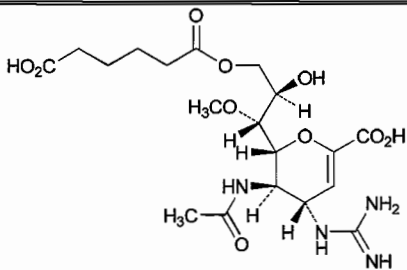
*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.4 非臨床試験の概括評価

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

化合物一覧 (2/2)

化合物名 (略号)	化学名	構造式
代謝物 B* (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>)- 3-[(5-carboxypentanoyl)oxy]- 2-hydroxy-1-methoxypropyl]- 4-guanidino-3,4-dihydro- 2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid	

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.4 非臨床試験の概括評価

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. 非臨床試験計画概略

CS-8958 は長時間作用型ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤であり、反復投与により治療効果を示す類薬オセルタミビルリン酸塩 (経口剤) やザナミビル (吸入剤) とは異なり、単回吸入投与によりインフルエンザウイルス感染症に対する治療効果を得ることを企図して開発された。

CS-8958 は、NA 阻害作用により抗インフルエンザウイルス活性を示すシアル酸誘導体をリード化合物とし、標的器官である気管及び肺での貯留性を向上させるべくデザインされた。すなわち、CS-8958 は、その活性代謝物 R-125489 の標的器官での高い貯留性を確保するため、直鎖アルキルエステルでプロドラッグ化されている。

CS-8958 の構造式を図 2.4.1.1-1 に示す。

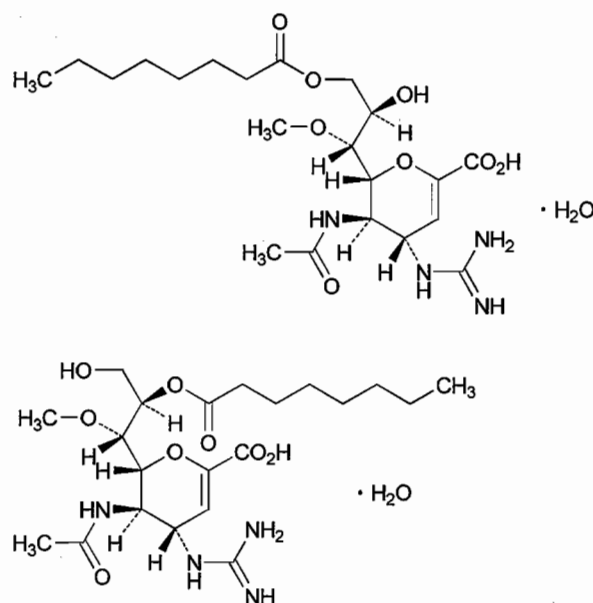


図 2.4.1.1-1 CS-8958 の構造式

なお、CS-8958 は 3-アシル体と 2-アシル体の 2 種類の位置異性体の混合物であり、本資料概要中では両化合物の混合物を CS-8958 として表記した。また、CS-8958 の投与量は、薬理試験 (効力を裏付ける試験及び hERG 試験)、薬物動態試験、及び 4 週間反復投与毒性試験 (ラット、イヌ、及び幼若ラット) では無水物換算で、その他の試験では水和物換算で表記した^{注1)}。

1.1 薬理

CS-8958 の薬理試験では、効力を裏付ける試験として、*in vitro* 試験で A 型及び B 型ヒトインフルエンザウイルスをはじめとする各種インフルエンザウイルスに対する NA 阻害活性及

注1) 眼粘膜刺激性試験では CS-8958-B20 (原薬を 20%含有する CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末、臨床試験用製剤に準じた処方) 及び CS-8958-B0 (原薬を含まない乳糖水和物粉末) の投与量を記載した。

びウイルス増殖阻害活性を検討した。*In vivo* 試験では、臨床適用経路である吸入投与の代替投与経路として主に経鼻投与を用いて、肺中又は脳内のウイルス力価と感染 20 日後までの生存時間を指標に、A 型又は B 型ヒトインフルエンザウイルス感染マウスにおける抗ウイルス作用をザナミビル及びオセルタミビルリン酸塩と比較検討した。また、B 型ヒトインフルエンザウイルス感染モデルとしてフェレットを用いて、鼻洗浄液中のウイルス力価を指標に抗ウイルス作用を検討した。その他、H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス感染マウス、並びに高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス感染マウス及びそのオセルタミビル耐性ウイルス感染マウスにおいても抗ウイルス作用を検討した。また、抗ウイルス剤にとってウイルスの耐性化は重要な問題となることから、R-125489 に対する耐性インフルエンザウイルスの発現についても、*in vitro* 及び *in vivo* の試験系にて検討した。なお、インフルエンザウイルス感染前に CS-8958 を投与した試験成績は CS-8958 の予防効果を評価したものであるが、CS-8958 単回投与後の抗ウイルス作用の持続性を示す成績であることから、本資料概要中に併せて提示した。

安全性薬理試験では、*in vivo* にて CS-8958 がマウス中枢神経系及び胃腸管系、ラット心血管系、呼吸系、及び腎／泌尿器系に及ぼす影響を、*in vitro* にて CS-8958 及び R-125489 がモルモット摘出心房の拍動数と収縮力に及ぼす影響について検討した。また、hERG 導入 CHO 細胞を用いて、CS-8958 と R-125489 の hERG 電流に及ぼす影響についても検討した。

安全性薬理試験は、毒性試験と同様に GLP を遵守して実施した。また、hERG 試験 (4.2.1.3-3、4.2.1.3-4) は、「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号) に準拠して実施した。

1.2 薬物動態

CS-8958 の *in vivo* における薬物動態は、薬理試験で使用した動物種であるマウス並びに毒性試験で使用した動物種であるラット及びイヌを用いて検討した。投与経路は、臨床適用経路である吸入投与に類似した経気管投与 (ラット及びイヌ) 及び経鼻投与 (マウス) の他、静脈内投与 (ラット) 並びに経口投与 (ラット) とした。被験薬には CS-8958 及び R-125489、並びにそれらの ^{14}C 標識体を用いた。一部の試験では、類薬であるザナミビル及びその ^{14}C 標識体も用いた。一方、*in vitro* 試験では、動物あるいはヒト由来の生体試料を用いて、血球移行率、蛋白結合率、加水分解、薬物代謝酵素の阻害及び誘導作用等を評価した。

薬物動態試験は、「新医薬品等の製造 (輸入) 承認申請に必要な薬物動態試験のガイドラインについて」(平成 3 年 1 月 29 日 薬新薬第 6 号) 及び「非臨床薬物動態試験ガイドラインについて」(平成 10 年 6 月 26 日 医薬審第 496 号) に基づき実施した。

1.3 毒性

CS-8958 の毒性試験では、投与経路を主に臨床適用経路である吸入投与とした。単回投与毒性試験はマウス、ラット、イヌを用いて、反復投与毒性試験はラット、イヌを用いて実施した。治療効能を目的とした臨床使用で想定される用法が単回吸入投与であることから、反

復投与毒性試験の投与期間は最長で4週間とした。また、小児への臨床適用を考慮し、幼若動物でのCS-8958の毒性を確認するため、幼若ラットでの単回投与毒性試験及び4週間反復投与毒性試験を実施した。遺伝毒性は*in vitro* 及び*in vivo* で評価した。また、生殖発生毒性試験、眼粘膜刺激性試験、及び抗原性試験を実施した。なお、CS-8958の臨床推奨用法が単回投与であること、CS-8958及びR-125489は遺伝毒性を示さなかったこと、CS-8958の作用機序及び化学構造からもCS-8958が発がん性を有する可能性は低いと考えられることから、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス（ICH S1A）」を踏まえ、がん原性試験は実施していない。

毒性試験は、「医薬品の安全性試験の実施に関する基準について」（昭和57年3月31日 薬発第313号）、「医薬品のGLP及び査察に関する規定の改正について」（昭和63年10月5日 薬発第870号）、「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月26日 厚生省令第21号）を遵守して実施した。また、原則として「医薬品毒性試験法ガイドライン」（平成元年9月11日 薬審1第24号又は平成5年8月10日 薬新薬第88号）に準拠した。血漿中薬物濃度の測定は「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス」（平成8年7月2日 薬審第443号）に準拠した。

2. 薬理試験

CS-8958はプロドラッグであり、生体内で活性代謝物R-125489に変換された後、抗ウイルス作用を示す。薬理試験では、酵素反応系及び細胞培養系を用いてR-125489のNA阻害作用と*in vitro* ウイルス増殖阻害作用を、またA型及びB型インフルエンザウイルス感染動物モデルを用いてCS-8958の*in vivo* 抗ウイルス作用を検討した。安全性薬理試験では、臨床使用上懸念されるCS-8958及びR-125489の薬理学的作用について標準的な試験系を用いて検討した。

以下に示す薬理試験成績より、CS-8958は、単回吸入投与により持続的に抗ウイルス作用を発揮するA型及びB型インフルエンザウイルス感染症治療薬として、臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

2.1 効力を裏付ける試験

2.1.1 *In vitro* 抗ウイルス作用

R-125489の*in vitro* 抗ウイルス作用を表2.4.2.1-1に示す。R-125489は、臨床分離株（2002～2006年分離）を含むA型及びB型ヒトインフルエンザウイルスのNAに対し、1.29～38.8 nMのIC₅₀を示し、ザナミビルやオセルタミビル活性体と同様に良好なNA阻害活性を有していた（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）。また、R-125489は、A型及びB型ヒトインフルエンザウイルスの培養細胞系で、0.24～11 nM（ただしA/Wyoming/03/2003を除く）のIC₅₀を示し、ザナミビルやオセルタミビル活性体と同様にウイルス増殖阻害活性を有していた（4.2.1.1-8）。一方、R-125489のコレラ菌、ウエルシュ菌、及びニューキャッスル病ウイルスのNAに対するIC₅₀は、いずれも100 µMより大きかった（4.2.1.1-7）。また、HeLa、MDCK、及びMOLT-4細胞

2.4 非臨床試験の概括評価

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

に対する R-125489 及び CS-8958 の CC_{50} は、それぞれ 290 及び 210 μM 以上であり、ウイルス増殖阻害と細胞障害を示す濃度には十分な差があることが確認された (4.2.1.1-10)。これらのことから、R-125489 は、インフルエンザウイルス NA の選択的阻害によってウイルス増殖阻害作用を示すものと考えられた。

R-125489 は、既存薬に耐性の A 型及び B 型インフルエンザウイルス臨床分離株に対しても、良好な NA 阻害活性を示した。オセルタミビル耐性ウイルスに対するオセルタミビル活性体の NA 阻害活性は、感受性ウイルスと比較して IC_{50} で 1.5～8400 倍低下したが、R-125489 では、0.69～2.8 倍の低下にとどまった (4.2.1.1-3)。また、ザナミビル耐性と報告されている B 型ヒトインフルエンザウイルスに対しても、R-125489 は良好な NA 阻害活性を示した

(4.2.1.1-3)。このように、R-125489 は、既知の NA 阻害剤耐性ヒトインフルエンザウイルスに対しても概ね阻害活性を維持していると考えられた。

さらに、R-125489 は、現在知られているすべての NA 亜型のインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス作用を示すことが確認された。各種動物から分離された H5N1 型及び N3～N9 型の A 型動物インフルエンザウイルスの NA 活性に対する R-125489 の IC_{50} は 1.81～27.9 nM (4.2.1.1-5)、ウイルス増殖活性に対する IC_{50} は 0.26～2.5 nM (4.2.1.1-9) と、強い阻害作用を示した。高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス感染患者から分離した同ウイルスの NA 活性に対する R-125489 の IC_{50} は、0.28～2.1 nM であった (4.2.1.1-6)。また、H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルスに対しても、強い NA 阻害活性とウイルス増殖阻害活性を示した (4.2.1.1-4)。すなわち、CS-8958 は、将来的に発生が懸念されるいずれの NA 亜型の新型インフルエンザウイルスに対しても、十分なポテンシャルを有する薬剤と考えられた。

表 2.4.2.1-1 CS-8958 の活性代謝物 R-125489 及び類薬の *in vitro* における抗ウイルス作用：NA 活性に対する IC_{50} (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

インフルエンザウイルス	IC_{50} (nM)				資料番号
	R-125489	CS-8958	ザナミビル	オセルタミビル活性体	
標準株及びワクチン株	2.32～38.8	69.1～12800	2.05～14.2	0.925～15.6	4.2.1.1-1
臨床分離株 ^{a)}	1.29～26.5	39.2～45500	0.751～7.59	0.658～13.7	4.2.1.1-2
オセルタミビル耐性株	5.62～48.9	—	3.05～33.6	19.6～10400	4.2.1.1-3
ザナミビル耐性株	25.6	—	16.6	6.83	4.2.1.1-3
動物インフルエンザウイルス	1.81～27.9	142～1140	1.40～11.5	1.43～3.65	4.2.1.1-5
トリインフルエンザウイルス ^{b)}	0.28～2.1	—	0.07～0.72	0.31～1100	4.2.1.1-6
新型インフルエンザウイルス ^{c)}	0.41	—	0.32	0.96	4.2.1.1-4

— : not applicable

a) 2002～2006 年の A 型 (H1N1 型及び H3N2 型) 及び B 型ヒトインフルエンザウイルスの国内臨床分離株

b) 高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス、オセルタミビル耐性株含む

c) H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス

2.1.2 *In vivo* 抗ウイルス作用

CS-8958 の A 型インフルエンザウイルスに対する *in vivo* 抗ウイルス作用は、以下の薬理試

験結果から確認された。A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 又はザナミビルを単回経鼻投与した場合、同投与量で CS-8958 の肺中ウイルス力価減少作用はザナミビルと比較して有意に強く (4.2.1.1-11)、有意な延命作用を示す投与量は、ザナミビルは $1.3 \mu\text{mol/kg}$ ($430 \mu\text{g/kg}$ 相当) 以上であったのに対し、CS-8958 は $0.044 \mu\text{mol/kg}$ ($21 \mu\text{g/kg}$ 相当) 以上であった (4.2.1.1-12)。また、マウスに A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型及び H3N2 型) を感染させる 7 日前に種々の投与量で CS-8958 又はザナミビルを単回経鼻投与した場合も、CS-8958 はザナミビルより強い肺中ウイルス力価減少作用を示した (4.2.1.1-13、4.2.1.1-21)。A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染 7 日前の単回経鼻投与による有意な延命作用は、ザナミビルでは $5.2 \mu\text{mol/kg}$ ($1700 \mu\text{g/kg}$ 相当) 以上の投与量で認められたのに対し、CS-8958 では $0.78 \mu\text{mol/kg}$ ($370 \mu\text{g/kg}$ 相当) 以上の投与量で確認された (4.2.1.1-14)。さらに、マウスに A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) を感染させる 1~14 日前に CS-8958 又はザナミビルを単回経鼻投与 ($0.5 \mu\text{mol/kg}$ 相当) したところ、ザナミビルは 1 日前投与でのみ有効だった (表 2.4.2.1-2、4.2.1.1-15) が、CS-8958 は感染 10 日前投与でも延命作用を示した。一方、オセルタミビルリン酸塩との比較では、オセルタミビルリン酸塩は感染 1 日前の 110mg/kg の単回経口投与で延命作用を示したのに対し、CS-8958 は感染 7 日前の $0.37 \mu\text{mol/kg}$ ($170 \mu\text{g/kg}$ 相当) の単回経鼻投与で延命作用を示した (表 2.4.2.1-3、4.2.1.1-16)。これらのことから、CS-8958 は、ザナミビル及びオセルタミビルリン酸塩よりも抗ウイルス作用が長期間持続することが示唆された。

表 2.4.2.1-2 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 又はザナミビルを単回経鼻投与 (感染 1、4、7、10、あるいは 14 日前) 時の延命作用 (4.2.1.1-15)

比較群	ログランク検定による延命作用の判定				
	感染 1 日前	感染 4 日前	感染 7 日前	感染 10 日前	感染 14 日前
CS-8958 vs 生理食塩水	++	++	++	+	N.S.
ザナミビル vs 生理食塩水	+	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
CS-8958 vs ザナミビル	+	++	++	++	N.S.

++ : $P < 0.01$, + : $P < 0.05$, N.S. : not significant

表 2.4.2.1-3 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 を単回経鼻投与又はオセルタミビルリン酸塩を単回経口投与 (感染 12 時間、1 日、4 日、及び 7 日前) 時の延命作用 (4.2.1.1-16)

被験物質	投与方法	投与量	ログランク検定による延命作用の判定			
			感染 12 時間前	感染 1 日前	感染 4 日前	感染 7 日前
CS-8958	単回経鼻	$0.037 \mu\text{mol/kg}$	N.S.	++	N.S.	N.S.
		$0.37 \mu\text{mol/kg}$	++	++	++	+
		$1.5 \mu\text{mol/kg}$	++	++	++	++
オセルタミビル リン酸塩	単回経口	1.1mg/kg	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		11mg/kg	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
		110mg/kg	++	+	N.S.	N.S.

++ : $P < 0.01$, + : $P < 0.05$, N.S. : not significant

CS-8958 は単回投与によって、類薬の反復投与時と同程度の抗ウイルス作用を示すことが、以下の薬理試験結果から確認された。A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスにおいて、CS-8958 の単回経鼻投与 ($0.5 \mu\text{mol/kg}$; $240 \mu\text{g/kg}$ 相当) は、同投与量でのザナミビル反復経鼻投与と同等の肺中ウイルス力価減少作用を示した (4.2.1.1-17)。同様のモデルで、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 (図 2.4.2.1-1、4.2.1.1-18)。また、A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 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。(図 2.4.2.1-2、4.2.1.1-19)。さらに、総投与量を $0.11 \mu\text{mol/kg}$ とした CS-8958 の単回経鼻投与と 2 分割経鼻投与による肺中ウイルス力価の減少作用は同程度であった

(4.2.1.1-20)。これらのことから、CS-8958 は単回投与でザナミビルやオセルタミビルリン酸塩の反復投与に匹敵する抗ウイルス作用を示し、分割投与の必要はないことが示唆された。

CS-8958 の B 型インフルエンザウイルスに対する *in vivo* 抗ウイルス作用は、以下の薬理試験結果から確認された。B 型インフルエンザウイルス感染フェレットに $0.5 \mu\text{mol/kg}$ の CS-8958 ($240 \mu\text{g/kg}$ 相当) を単回経鼻投与した場合、同投与量のザナミビル ($0.5 \mu\text{mol/kg}$ 、 $170 \mu\text{g/kg}$ 相当) の単回経鼻投与及び 25 mg/kg のオセルタミビルリン酸塩の反復経口投与と比較し、CS-8958 は顕著に強い鼻洗浄液中ウイルス力価減少作用を示した (4.2.1.1-22)。また、B 型インフルエンザウイルスを感染させる 7 日前に CS-8958 又はザナミビルを単回経鼻投与したマウスにおける有意な延命作用は、ザナミビルでは $3.3 \mu\text{mol/kg}$ ($1100 \mu\text{g/kg}$ 相当) 以上の投与量で認められたのに対し、CS-8958 では $0.49 \mu\text{mol/kg}$ ($230 \mu\text{g/kg}$ 相当) 以上で確認された (4.2.1.1-23)。

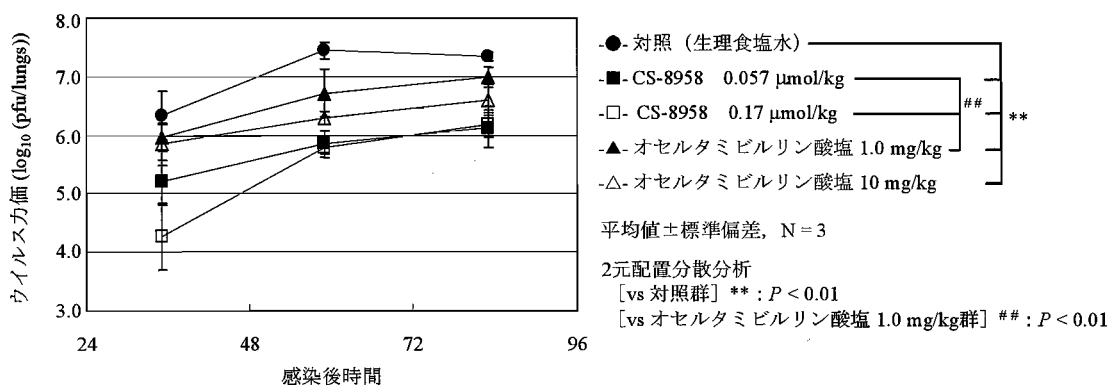


図 2.4.2.1-1 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 の単回経鼻投与又はオセルタミビルリン酸塩の 1 日 2 回 3 日間反復経口投与 (感染 11 時間後) 時の肺中ウイルス力価減少作用 (4.2.1.1-18)

2.4 非臨床試験の概括評価

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

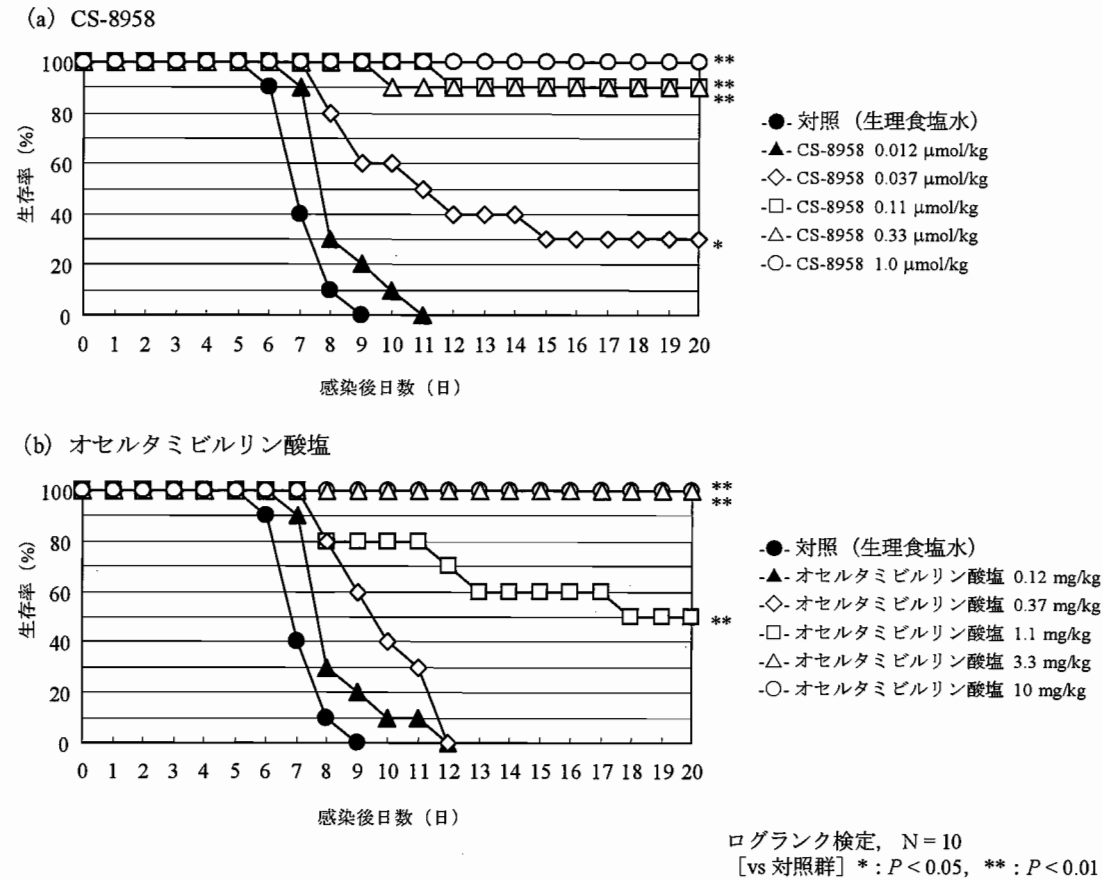


図 2.4.2.1-2 A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに CS-8958 (a) の単回経鼻投与又はオセルタミビルリン酸塩 (b) の 1 日 2 回 5 日間反復経口投与 (感染 11 時間後) 時の延命作用 (4.2.1.1-19)

さらに、CS-8958 の H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス及び高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルスに対する *in vivo* 抗ウイルス作用が、以下の薬理試験結果から確認された。H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス感染マウスに 700 $\mu\text{g/kg}$ の CS-8958 を単回経鼻投与すると、感染 3 日及び 6 日後の肺中ウイルス力価減少作用が認められた (参考資料: 4.2.1.1-4)。また、高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス感染マウスに 750 $\mu\text{g/kg}$ 以上の CS-8958 を単回経鼻投与すると、感染 6 日後の肺中ウイルス力価は減少し、同時点の脳中ウイルス力価は検出限界未満に抑制された (参考資料: 4.2.1.1-6)。オセルタミビル耐性高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルス感染マウスにおいても、CS-8958 は延命作用を示し、特に、750 $\mu\text{g/kg}$ 以上の単回経鼻投与により、感染 21 日後で 80% 以上のマウスの生存が認められた (参考資料: 4.2.1.1-6)。これらのことから、臨床においても CS-8958 は、動物由来の新型ヒトインフルエンザウイルスに対しても抗ウイルス作用を示すことが期待される。

また、A 型インフルエンザウイルス感染マウスを用いた *in vivo* 試験系での検討から、

R-125489 に対する耐性化は生じにくいことが示唆された。A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) 感染マウスに、 $\blacksquare$ $\mu\text{g/kg}$ の CS-8958 を単回経鼻投与又は $\blacksquare$ mg/kg のオセルタミビルリン酸塩を 1 日 2 回 5 日間反復経口投与し、感染 $\blacksquare$ 日後の肺からウイルスを分離すると、オセルタミビルリン酸塩投与マウスからは $\blacksquare$ 株中 $\blacksquare$ 株の耐性ウイルスが分離されたのに対し、CS-8958 投与マウスからは $\blacksquare$ 株中耐性ウイルスは分離されなかった (参考資料: 4.2.1.1-26)。

A 型インフルエンザウイルス (H1N1 型) を R-125489 存在下で培養細胞を用いて継代すると、耐性ウイルスとして、オセルタミビル活性体やザナミビル存在下と同様に HA 変異株が分離された。しかし、NA 変異株は、オセルタミビル活性体存在下では $\blacksquare$ 継代目で分離されたのに対し、R-125489 の場合は $\blacksquare$ 継代目でも分離されなかった。このことから、R-125489 存在下では NA 変異による耐性ウイルスが生じにくいものと考えられた (参考資料: 4.2.1.1-27)。

以上の薬効評価により、*in vitro* で、R-125489 は既存薬に対する耐性ウイルス株を含むすべての NA 亜型のウイルスに対して良好な NA 阻害作用及びウイルス増殖阻害作用を示すこと、その作用がインフルエンザウイルスの NA に選択的なこと、また、R-125489 及び CS-8958 の細胞障害活性は十分に低いことが示された。*in vivo* では、CS-8958 は単回経鼻投与で、A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対してザナミビルやオセルタミビルリン酸塩の反復投与に匹敵する抗ウイルス作用を示すこと、H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス及び高病原性 H5N1 型トリインフルエンザウイルスに対しても薬効を示すことが確認された。また、R-125489 は、耐性ウイルスを発現しにくいことが示唆された。

2.2 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

2.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験では、*in vivo* 試験として CS-8958 を用いてマウス中枢神経系 (一般症状観察、運動活性、運動協調性、及びヘキソバルビタール麻酔時間) 及び胃腸管系、ラット心血管系、呼吸系、及び腎/泌尿器系に及ぼす影響を、*in vitro* 試験として CS-8958 及び R-125489 を用いてモルモット摘出心房の心拍動数と心筋収縮力に及ぼす影響並びに hERG 導入 CHO 細胞における hERG 電流に及ぼす影響について検討した。中枢神経系の試験では、CS-8958 の 69.7 mg/kg (最高投与量) の吸入投与で警戒性の上昇、疼痛に対する反応性の上昇、体姿勢の異常 (うずくまり)、歩行異常 (つま先歩き)、探索行動のわずかな増加あるいは攻撃的行動が観察されたが、統計学的に有意な変化ではなかった。また、全投与群で活動量及び活動時間のわずかな増加が観察されたが、用量に依存した作用ではなかった。運動協調性及びヘキソバルビタール麻酔時間には影響を認めなかった。心血管系の試験では、CS-8958 の 30 mg/kg (最高投与量) の経気管投与により麻酔ラットの心拍数の一過性の低下が観察され

たが、モルモット摘出心房の拍動数及び収縮力あるいは hERG 電流には CS-8958 及び R-125489 による影響を認めなかった。腎／泌尿器系への影響としては、CS-8958 の 84.3 mg/kg (最高投与量) の吸入投与により、6 時間後に尿中リン濃度のわずかな増加を認めた。CS-8958 による呼吸系あるいは胃腸管系に対する影響は認めなかった。

以上において認められた変化は、用量依存性が認められない、あるいは高用量群における所見で、かつ軽微な変化であることから、CS-8958 は臨床使用に際して問題となる薬理学的作用は持たないと判断された。

3. 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験では、*in vivo* 試験として、薬理試験で使用した動物種であるマウス、及び毒性試験で使用した動物種であるラット及びイヌを用いて CS-8958 の吸収、分布、代謝、及び排泄について検討した。投与経路は、臨床適用経路に準じて経鼻投与 (マウス) あるいは経気管投与 (ラット及びイヌ) を選択した。ラットにおける一部の試験では、生物学的利用率の検討などを目的として、静脈内投与及び経口投与も実施した。一方、*in vitro* 試験では、動物及びヒト由来の肺 S9 を用いて CS-8958 の代謝並びに加水分解を検討した。また、ヒト由来組織 (肝ミクロソーム及び肝細胞) を用いて薬物代謝酵素の阻害及び誘導作用等を検討した。

被験薬には CS-8958 及び R-125489、並びにそれらの ^{14}C 標識体 (^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489) を用いた。また、一部の試験では、類薬であるザナミビル及びその ^{14}C 標識体も用いた。

以下に示す薬物動態試験成績より、CS-8958 は生体内で活性代謝物 R-125489 に変換されて標的器官である気管及び肺に長時間貯留することから、プロドラッグ化の目的に適った薬物動態特性を有していることが示された。さらにこの貯留性は、既存の吸入剤であるザナミビルよりも高かったことから、この特長が CS-8958 の長期間持続する薬効発現に寄与しているものと考えられた。

3.1 吸収

3.1.1 血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度推移

CS-8958 をラット及びイヌに単回経気管投与後、並びにヒトに単回吸入投与後の PK パラメータを表 2.4.3.1-1 に示す。

ラットでは、CS-8958 (0.1、0.2、及び 0.4 mg/kg) の単回経気管投与において、血漿中 CS-8958 濃度は投与 0.5～0.7 時間後に $C_{\max}$ に達した。その後速やかに消失し、0.4 mg/kg の投与量における CS-8958 の $t_{1/2}$ は 0.9 時間であった。一方、血漿中 R-125489 濃度は投与 1.0～2.0 時間後に $C_{\max}$ に達した。以降、CS-8958 よりも緩やかに消失し、0.4 mg/kg の投与量における R-125489 の $t_{1/2}$ は 14.1 時間と長かった。CS-8958 及び R-125489 の $C_{\max}$ (CS-8958 : 52.9～143 ng/mL、R-125489 : 7.03～21.0 ng/mL) 並びに AUC_{last} (CS-8958 : 104～330 ng·h/mL、R-125489 : 29.6～219 ng·h/mL) は、いずれも投与量にほぼ比例して増加したことから、薬物

2.4 非臨床試験の概括評価

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

動態は 0.1～0.4 mg/kg の投与量範囲においてほぼ線形であると考えられた。CS-8958

(0.4 mg/kg) 静脈内投与における CS-8958 の AUC 並びに R-125489 (0.4 mg/kg) 静脈内投与後における R-125489 の AUC を求め、これらを用いて算出した CS-8958 経気管投与時の生物学的利用率は、CS-8958 として 52.1%、R-125489 として 30.1%であった。また、CS-8958

(0.4 mg/kg) を経口投与時の生物学的利用率は低く、CS-8958 として 0.3%、R-125489 として 3.5%であった。(4.2.2.2-1、4.2.2.2-5、4.2.2.2-6、4.2.2.2-9) なお、CS-8958 (0.4 mg/kg) 単回経気管投与における R-125489 の $t_{1/2}$ (14.1 時間) は、R-125489 (0.4 mg/kg) 静脈内投与時における R-125489 の $t_{1/2}$ (0.5 時間) よりも長かった。経気管投与された CS-8958 は R-125489 に加水分解されて気管及び肺に貯留したこと (3.2.1 及び 3.3.1 項)、この長い $t_{1/2}$ は、貯留器官である気管や肺から循環血中への R-125489 移行速度を反映しているものと考えられた。その一方で、CS-8958 (0.4 mg/kg) 単回静脈内投与時の R-125489 もほぼ同程度の長い $t_{1/2}$ (10.6 時間) を示したことから、CS-8958 経気管投与後に CS-8958 のまま循環血へと移行した本薬の一部は、肝臓や腎臓などの組織へと分布した後 (3.2.1 項)、R-125489 へと加水分解されて再び循環血中へと徐々に移行するものと推測された。

イヌでは、CS-8958 (0.2 mg/kg) の単回経気管投与において、血漿中 CS-8958 濃度は投与 0.8 時間後に 62.4 ng/mL の C_{max} に達した。その後、2.0 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失し、 AUC_{last} は 216 ng·h/mL であった。一方、血漿中 R-125489 濃度は投与 3.0 時間後に 10.7 ng/mL の C_{max} に達した後、42.9 時間の $t_{1/2}$ で徐々に消失し、 AUC_{last} は 127 ng·h/mL であった。(4.2.2.2-2)

表 2.4.3.1-1 CS-8958 を単回経気管投与後 (ラット及びイヌ) 並びに単回吸入投与後 (ヒト) の血漿中 PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	測定対象	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	資料番号
ラット	0.1	CS-8958	0.7	52.9	0.8	104	4.2.2.2-1
	0.2		0.5	74.6	0.8	152	
	0.4		0.6	143	0.9	330	
	0.1	R-125489	1.0	7.03	3.0	29.6	
	0.2		1.0	12.2	11.6	81.7	
	0.4		2.0	21.0	14.1	219	
イヌ	0.2	CS-8958	0.8	62.4	2.0	216	4.2.2.2-2
		R-125489	3.0	10.7	42.9	127	
ヒト (参考)	0.66 ^{a)}	CS-8958	0.5	141	1.8	505	5.3.3.1-1
		R-125489	4.0	24	64.0	623	

平均値

a) CS-8958 40 mg 投与を体重 60 kg で換算

3.1.2 血液中及び血漿中放射能濃度推移

ラットでは、 ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血漿中放射能濃度は、投与 0.88 時間後に 86 ng eq./mL の C_{max} を示した後、徐々に消失した (4.2.2.2-3)。イヌでは、 ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の血液中放射能濃度は、投与 0.8 時間後に 77 ng eq./mL の C_{max} に達した後、25.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中放射能濃度は、投与 0.7 時間後に 120 ng eq./mL の C_{max} に達した後、28.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した (4.2.2.2-4)。

3.2 分布

3.2.1 組織分布

^{14}C -CS-8958 (0.2 あるいは 0.4 mg/kg) のラット単回経気管投与において、放射能は気管や肺に多く認められた。肝臓及び腎臓にも放射能が認められたが、中枢神経系 (脳・脊髄) や精巣にはほとんど認められなかった。肺中放射能濃度の消失は非常に緩やかであり ($t_{1/2}$: 23.2 時間)、投与 24 時間後に投与放射能の 19.12% が、投与 48 時間後でも 8.56% が肺に貯留していた。(4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)

^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 (各 0.4 mg/kg) の妊娠ラットへの単回静脈内投与において、投与 0.5 時間後の子宮、卵巣、胎盤、及び羊膜では、血液と同程度あるいはそれ以下の放射能濃度が認められ、このうち羊膜では投与 24 時間後 (妊娠 13 日目) あるいは投与 48 時間後 (妊娠 18 日目) においても放射能濃度が認められた。一方、胎児では、投与 0.5 時間後あるいは 6 時間後までわずかに放射能濃度が認められたものの、それ以降では全身オートラジオグラム上で特定できないほど低かった。胎児組織中濃度 (妊娠 18 日目) についても同様であり、 ^{14}C -R-125489 投与で肝臓及び膀胱尿に放射能が認められた以外には、放射能が存在する胎児組織を全身オートラジオグラム上で特定できないほど低かった。(4.2.2.3-8)

3.2.2 肺中濃度推移

^{14}C -CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$; 240 $\mu\text{g/kg}$ 相当) のマウス単回経鼻投与では、ラットと同様に、気管及び肺に放射能が長時間にわたって貯留した (4.2.2.3-1)。この放射能の貯留性は、 ^{14}C -ザナミビル (0.5 $\mu\text{mol/kg}$; 170 $\mu\text{g/kg}$ 相当) の単回経鼻投与に比べて高く、さらに ^{14}C -R-125489 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$; 167 $\mu\text{g/kg}$ 相当) の単回経鼻投与よりも高かった (4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)。CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$; 240 $\mu\text{g/kg}$ 相当) のマウス単回経鼻投与において、肺中 CS-8958 濃度は 0.833 時間の $t_{1/2}$ で速やかに消失する一方、肺中 R-125489 濃度は投与 3 時間後に 2220 ng/g の C_{max} に達した後、41.4 時間の $t_{1/2}$ で徐々に消失した (図 2.4.3.2-1、4.2.2.3-6)。このように、経鼻投与された CS-8958 は、R-125489 に変換されて肺に長時間貯留することが確認されたことから、CS-8958 はプロドラッグ化の目的に適った薬物動態特性を有しているものと考えられた。また、A 型インフルエンザウイルスの感染マウスにおいても、CS-8958 経鼻投与の方がザナミビル経鼻投与に比べて高い肺中活性体濃度を示し、肺中ザナミビル濃度に対する肺中 R-125489 濃度の比が、単回投与群間では 15~29 倍、反復投与群間では 15~20 倍であった。(4.2.2.3-7)

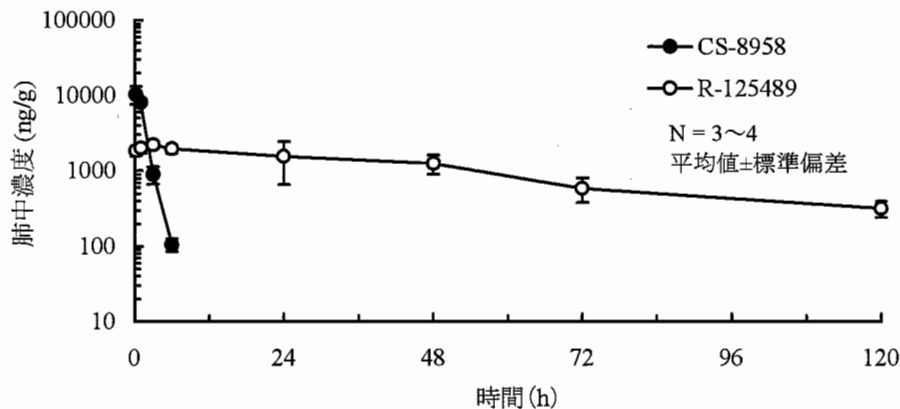


図 2.4.3.2-1 マウスに CS-8958 (0.5 $\mu\text{mol/kg}$; 240 $\mu\text{g/kg}$ 相当) を単回経鼻投与後の肺中濃度推移 (4.2.2.3-6)

3.2.3 蛋白結合及び血球移行

ラット、イヌ、及びヒトにおける ^{14}C -CS-8958 (2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) の *in vitro* 血漿蛋白結合率は 57.1%~69.9%であった。 ^{14}C -R-125489 (0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) の *in vitro* 血漿蛋白結合率はいずれの種においても低かった (2.1%以下)。(4.2.2.3-9)

ラット、イヌ、及びヒトにおける ^{14}C -CS-8958 (2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) 並びに ^{14}C -R-125489 (0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) の *in vitro* 血球移行率は、いずれも低かった (5.0%以下)。(4.2.2.3-10)

なお、 ^{14}C -CS-8958 (0.2 mg/kg) のイヌ単回経気管投与においても、血液中放射能の大部分は血漿中に存在しており、血球への移行は低いことが確認された。

3.3 代謝

3.3.1 代謝物のプロファイル及び推定代謝経路

^{14}C -CS-8958 をラットに単回経気管投与後、標的器官である気管及び肺での代謝物として R-125489 の生成が確認された (4.2.2.4-1、4.2.2.4-2)。血漿においても R-125489 が検出された (4.2.2.4-2)。 ^{14}C -CS-8958 をラットに単回静脈内投与後の血漿及び尿では、いずれも R-125489 が主代謝物として検出され、その他に CS-8958 アルキル側鎖の酸化代謝物 (代謝物 A*) がわずかに検出された (4.2.2.4-3、4.2.2.4-4)。さらに胆汁では、R-125489 の他、代謝物 A* 及びその β 酸化体 (代謝物 B*) が代謝物として認められた (4.2.2.4-5)。一方、 ^{14}C -CS-8958 をイヌに経気管投与後、肺での代謝物として R-125489 が検出された (4.2.2.4-7)。血漿においても R-125489 が検出された (4.2.2.4-7)。尿では R-125489 及び代謝物 A* が検出され、胆汁では代謝物 A* が代謝物として検出された (4.2.2.4-7)。また、マウス、ラット、及びイヌの肺 S9 において代謝物として検出されたのは、いずれも R-125489 のみであった (4.2.2.4-10)。

以上より、CS-8958 の代謝経路は、主として活性代謝物である R-125489 への加水分解であり、この加水分解は気管や肺において認められた。これ以外にアルキル側鎖の酸化代謝物 (代謝物 A*) やその β 酸化体 (代謝物 B*) を経たのち、R-125489 へと加水分解される経路もわ

ずかに存在すると考えられた (図 2.4.3.3-1)。さらに、ヒト肺 S9 においても、動物の肺 S9 と同様に R-125489 への加水分解が認められ (4.2.2.4-10、4.2.2.4-11)、この加水分解はラットに加えてヒトの気道上皮細胞ライセートでも認められた (4.2.2.4-12)。このことから、動物と同様にヒトにおいても、吸入投与された CS-8958 が標的器官である気管や肺で R-125489 へと変換されたのち、その薬効を発揮するものと考えられた。

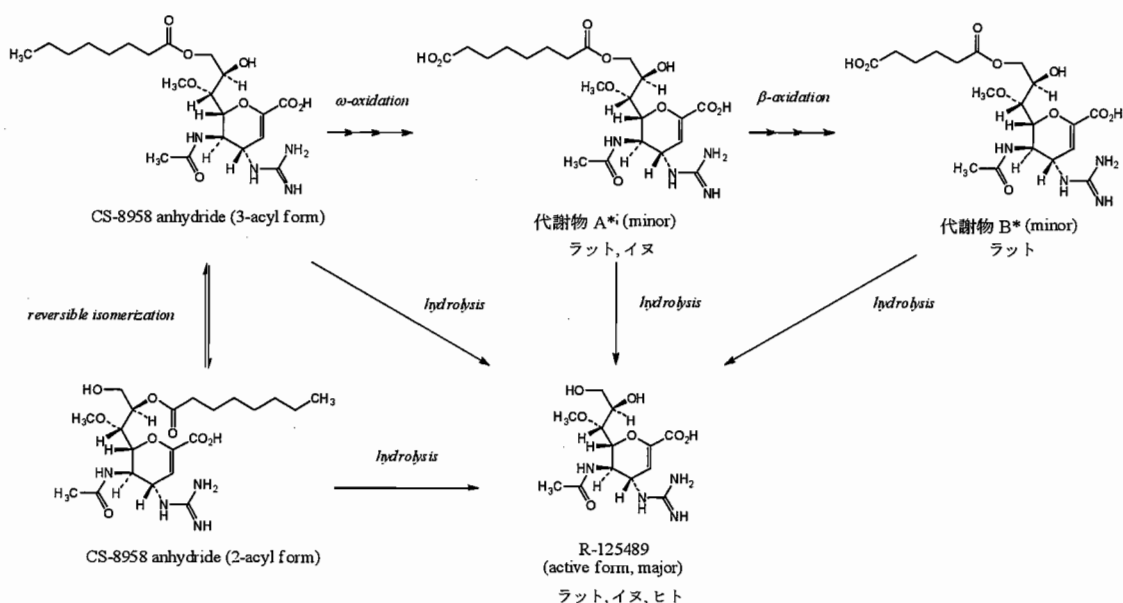


図 2.4.3.3-1 CS-8958 の推定代謝経路

3.3.2 ヒト肺 S9 における加水分解

ヒト肺 S9 における CS-8958 の加水分解速度は CS-8958 濃度の上昇に伴って増加した (表 2.4.3.3-1、4.2.2.4-13)。また CS-8958 は、個体ごとに調製されたヒト肺 S9 (10 ロット) のいずれにおいても加水分解を受け、加水分解活性に極端な個体差は認められなかった (加水分解速度の最大値/最小値比: 2.57 倍) (4.2.2.4-13)。各種阻害剤の CS-8958 加水分解に及ぼす影響を検討した結果、この加水分解にはカルボキシエステラーゼをはじめとするセリン水解酵素群やチオール基を有する加水分解酵素などの複数の酵素が関与していることが示唆された (4.2.2.4-14)。このように複数の酵素が CS-8958 の加水分解に関与することで、加水分解速度に極端な個体差が認められなかったものと推測される。

表 2.4.3.3-1 ヒト肺 S9 における CS-8958 (2~1000 μ M) の加水分解速度 (4.2.2.4-13)

CS-8958 濃度 (μ M)	加水分解速度 (pmol/min/mg protein)
2	0.327
10	1.58
50	7.23
200	26.5
1000	105

平均値、duplicate

3.4 排泄

ラット及びイヌに 14 C-CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回経気管投与後の放射能は、それぞれ投与後 72 時間及び 96 時間までに約 90%が尿糞中へと排泄された。投与後 168 時間までの尿中及び糞中排泄率は、ラットがそれぞれ 67.52%及び 29.55%、イヌがそれぞれ 76.52%及び 18.31%であり、主たる排泄経路は尿中であることが示された (4.2.2.5-1、4.2.2.2-4)。さらにその排泄は、ラット及びイヌともに持続的であった。一方、 14 C-CS-8958 (0.2 mg/kg) を単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 63.07%及び 36.41%、 14 C-R-125489 (0.2 mg/kg) を単回静脈内投与後の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 88.89%及び 8.25%であった (4.2.2.5-2、4.2.2.5-3)。 14 C-CS-8958 (0.2 mg/kg) のラット単回経気管投与において、投与 48 時間後までの胆汁中への放射能排泄率は 16.06%であった (4.2.2.5-4)。

哺育中ラットに 14 C-CS-8958 及び 14 C-R-125489 (各 0.4 mg/kg) を単回静脈内投与したところ、いずれも乳汁中への放射能の移行が認められた (4.2.2.5-5)。投与後 2 時間以降では、乳汁中放射能濃度の方が血漿中放射能濃度に比べて高かった。また、乳汁中における放射能濃度の消失は、 14 C-CS-8958 投与では血漿中における消失とほぼ同様であったのに対し、 14 C-R-125489 投与では血漿中における消失に比べて緩徐であった (4.2.2.5-5)。

3.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームにおいて、CS-8958 及び R-125489 は主要なチトクローム P450 分子種 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4) に対して阻害を示さなかった ($IC_{50} > 30 \mu$ M) (4.2.2.6-1)。ヒト肝細胞において、CS-8958 及び R-125489 はいずれも CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった (4.2.2.6-2)。以上より、臨床における他剤との併用時に、これらに基づく薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

なお、CS-8958 の加水分解過程での他の薬剤との薬物相互作用については、3.3.2 項で述べたように、CS-8958 が肺及び気管で複数の酵素により加水分解され得ることを考慮すると、その可能性は低いものと考えられた。

以上の薬物動態評価より、経鼻投与 (マウス) あるいは経気管投与 (ラット及びイヌ) された CS-8958 は、R-125489 に変換 (加水分解) されて標的器官である気管や肺に長時間貯留することが示された。さらに、気管や肺に貯留した R-125489 は徐々に循環血へと移行し、さらなる代謝を受けることなく、主として尿中へと排泄されるものと考えられた。また、

R-125489 の循環血からの緩やかな消失並びに尿中への持続的な排泄は、気管及び肺から循環血中への移行速度を反映しているものと考えられ、それに加えて上記以外の分布組織（肝臓及び腎臓など）からの移行も一部寄与しているものと推測された。（図 2.4.3.5-1）

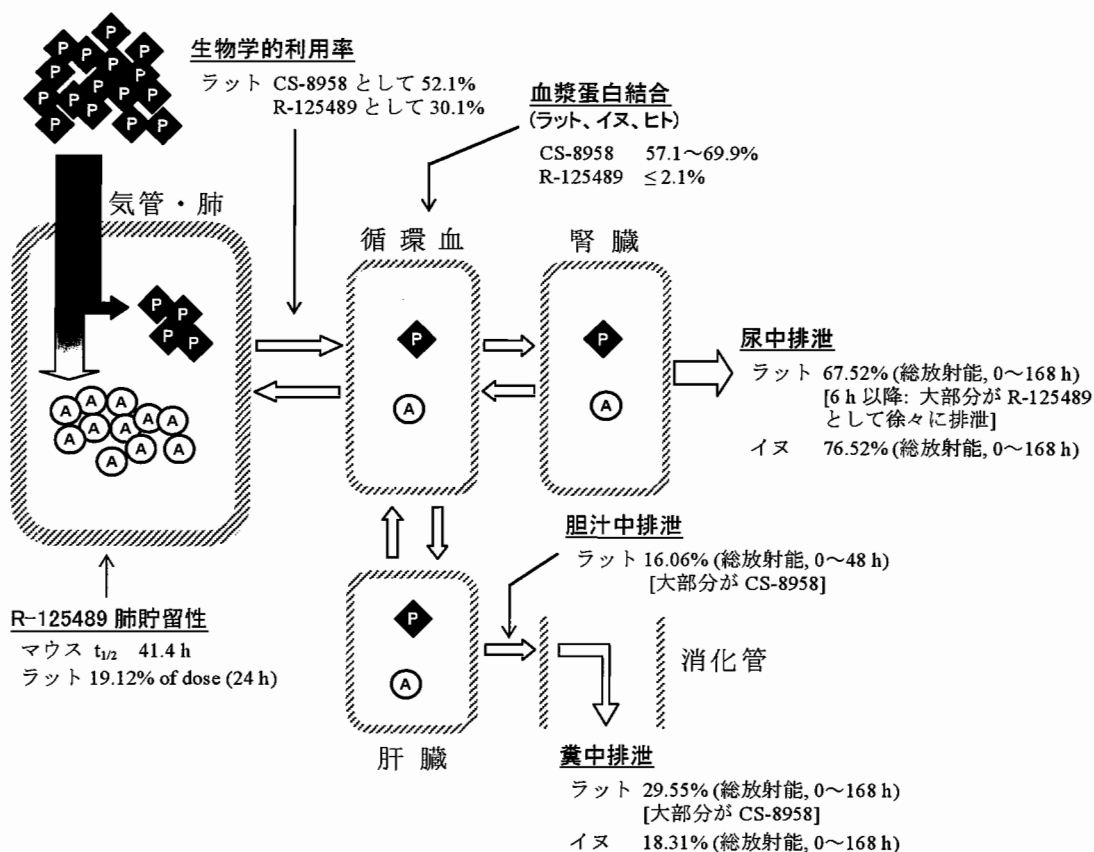


図 2.4.3.5-1 CS-8958 経気管あるいは経鼻投与後における体内動態の概略

◆ : CS-8958
 ○ : R-125489

マウス : 0.5 $\mu\text{mol/kg}$ 経鼻投与
 ラット : 0.2 あるいは 0.4 mg/kg 経気管投与
 イヌ : 0.2 mg/kg 経気管投与

4. 毒性試験

CS-8958 の毒性評価として、投与経路を主に臨床適用経路である吸入投与として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、眼粘膜刺激性試験、抗原性試験を実施した。

以下に示す毒性試験成績より、CS-8958 は、臨床使用で想定する用法・用量の範囲において、吸入投与による肺への影響も含め、重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

4.1 単回投与毒性試験

CS-8958 の単回投与毒性試験は、臨床適用経路である吸入投与、及び大量投与が可能であ

2.4 非臨床試験の概括評価

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

る代替投与経路として静脈内投与を選択して実施した。吸入投与試験では、CS-8958 の粉末から発生させたエアロゾルを 1 時間吸入させ、吸入させたエアロゾルが全量呼吸器に分布するものとして、エアロゾル濃度、分時換気量、曝露時間及び体重から CS-8958 の推定投与量を求めた。試験成績の要約を表 2.4.4.1-1 に示す。

ラット及びイヌ単回吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の異常及び投与に起因した死亡例は認められず、単回吸入投与時の CS-8958 の最小致死量はラットでは雌雄とも 178.6 mg/kg/日より大きく、イヌでは雄で 40.2 mg/kg/日、雌で 39.6 mg/kg/日よりそれぞれ大きいと結論した (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2)。

CS-8958 及びその活性代謝物である R-125489 のマウス及びラット単回静脈内投与毒性試験では、投与可能最大量を静脈内投与した場合でも、一般状態の異常はなく、投与に起因した死亡例は認められなかった。マウス及びラットへの単回静脈内投与時の CS-8958 の最小致死量は雌雄とも 125 mg/kg/日より大きく、R-125489 の最小致死量は 70 mg/kg/日より大きいと結論した。(4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5、4.2.3.1-6)

幼若ラットを用いた単回吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、死亡例、一般状態及び病理解剖学的な変化は認められず、CS-8958 の幼若ラットに対する単回吸入時の最小致死量は 105 mg/kg/日より大きいと結論した。また、成熟ラットにおける単回吸入毒性試験と比較して注目すべき異常は認められなかった。(4.2.3.1-7)

表 2.4.4.1-1 CS-8958 及び R-125489 の単回投与毒性試験成績

投与経路	動物種	投与量 (mg/kg)	最小致死量 (mg/kg/日)	資料番号
吸入	ラット	178.6	> 178.6	4.2.3.1-1
吸入	イヌ	雄 : 40.2 雌 : 39.6	雄 : > 40.2 雌 : > 39.6	4.2.3.1-2
吸入	幼若ラット	0, 28, 60, 105	> 105	4.2.3.1-7
静脈内	マウス	CS-8958 : 0, 125 R-125489 : 0, 70	CS-8958 : > 125 R-125489 : > 70	4.2.3.1-3 4.2.3.1-5
静脈内	ラット	CS-8958 : 0, 125 R-125489 : 0, 70	CS-8958 : > 125 R-125489 : > 70	4.2.3.1-4 4.2.3.1-6

4.2 反復投与毒性試験

CS-8958 の反復投与毒性試験は、臨床適用経路である吸入投与を選択して実施した。吸入投与方法は、単回吸入投与毒性試験に準じて、1 日 1 回 (1 時間) のエアロゾル吸入を所定の期間 (2 週間又は 4 週間) 反復した。なお、被験動物に吸入させたエアロゾルは、毒性試験の目的に応じて 2 種類のエアロゾルを用いた。すなわち、2 週間反復投与毒性試験では、より高曝露下での反復吸入投与を実施するため、単回投与毒性試験と同様に CS-8958 の粉末から発生させたエアロゾルを用いた。一方、4 週間反復投与毒性試験では、臨床処方に含まれる乳糖水和物の反復吸入による影響も合わせて評価するため、臨床処方に準じた CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末 (CS-8958-B20 ; 原薬である CS-8958 を 20%含有) から発生させたエアロゾルを用いた。CS-8958 の投与量は、推定投与量として、単回吸入投与試験と同様の算出方法で求めた。試験成績の要約を表 2.4.4.2-1 に示す。

ラットの2週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態、体重及び摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてCS-8958に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、無毒性量は84.9 mg/kg/日と結論した。反復投与15日目の無毒性量での血漿中R-125489濃度 (AUC_{0-24h}) は、雄で8062.6 ng·h/mL、雌で6030.4 ng·h/mLであった。(4.2.3.2-1)

CS-8958-B20を用いたラットの4週間反復吸入投与毒性試験において、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてもCS-8958に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、本試験の無毒性量は5.8 mg/kg/日と結論した。反復投与28日目の無毒性量での血漿中R-125489濃度 (AUC_{0-23h}) は、雄で1304 ng·h/mL、雌で1314 ng·h/mLであった。(4.2.3.2-3)

イヌの2週間反復吸入投与毒性試験では、最高用量まで、一般状態の変化は観察されず、投与に起因した死亡例も認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においても投与に起因した変化は認められず、本試験の無毒性量は38.1 mg/kg/日と結論した。反復投与14日目の無毒性量での血漿中R-125489濃度 (AUC_{0-24h}) は、雄で14252.6 ng·h/mL、雌で12786.6 ng·h/mLであった。(4.2.3.2-2)

CS-8958-B20を用いたイヌの4週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、尿検査、心電図、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてもCS-8958に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、本試験の無毒性量は5.76 mg/kg/日と結論した。反復投与28日目の無毒性量での血漿中R-125489濃度 (AUC_{0-23h}) は、雄で5081 ng·h/mL、雌で4345 ng·h/mLであった。(4.2.3.2-4)

CS-8958-B20を用いた幼若ラットの4週間反復吸入投与毒性試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、一般状態の変化、投与に起因した死亡例は認められなかった。また、体重、摂餌量、神経行動毒性評価、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査においてもCS-8958に起因した毒性学的変化は認められず、本試験の無毒性量は9.1 mg/kg/日と結論した。反復投与28日目の無毒性量での血漿中R-125489濃度 (AUC_{0-23h}) は、雄で1697 ng·h/mL、雌で1422 ng·h/mLであった。本試験成績を成熟ラットにおける4週間反復吸入毒性試験と比較したところ、注目すべき異常はなく、CS-8958製剤の反復吸入による毒性に成熟動物と幼若動物との間で質的及び量的な差はないと考えられた。(4.2.3.2-5)

2.4 非臨床試験の概括評価

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 2.4.4.2-1 CS-8958 の反復吸入投与毒性試験成績

投与経路	動物種 (例数 ^{a)})	投与期間 ^{b)}	投与量 (mg/kg) ^{c)}	無毒性量 (mg/kg/日)	資料番号
吸入	ラット (10)	2 週間	0, 21.6, 45.4, 84.9	84.9	4.2.3.2-1
吸入	ラット (10)	4 週間	0, 0.67, 2.1, 5.8	5.8	4.2.3.2-3
吸入	イヌ (3)	2 週間	0, 3.66, 10.81, 38.1	38.1	4.2.3.2-2
吸入	イヌ (4)	4 週間	0, 0.58, 1.92, 5.76	5.76	4.2.3.2-4
吸入	幼若ラット (10)	4 週間	0, 0.69, 2.6, 9.1	9.1	4.2.3.2-5

a) 1 群、片性あたりの動物数 (休薬群は含まず)

b) ラット反復投与毒性試験では、すべての試験で休薬群を設定した。

c) 2 週間反復投与試験では CS-8958、4 週間反復投与試験では CS-8958-B20 を使用。対照群には、イヌ 4 週間反復投与試験を除き、被験物質を含まない空気を吸入させた。イヌ 4 週間反復投与試験では、乳糖水和物 (0.83 mg/L) を含む空気を吸入させた。なお、ラット 4 週間反復投与試験及び幼若ラット 4 週間反復投与試験では、乳糖水和物 (ラット : 0.44 mg/L、幼若ラット : 0.98 mg/L) を含む空気を吸入させた媒体対照群も設定した。

4.3 遺伝毒性試験

CS-8958 の遺伝毒性の有無を検索する目的で、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞 (ヒトリンパ球) を用いる染色体異常試験、及びマウスリンフォーマ TK 試験を、*in vivo* 試験としてげっ歯類を用いる小核試験を実施した。さらに、R-125489 について、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験と哺乳類培養細胞 (CHL 細胞) を用いる染色体異常試験を実施した。いずれの試験においても結果は陰性であったことから、CS-8958 及び R-125489 は遺伝毒性を示さないと結論した。(4.2.3.3-1、4.2.3.3-2、4.2.3.3-3、4.2.3.3-4、4.2.3.3-5、4.2.3.3-6)

4.4 がん原性試験

がん原性試験ガイドライン及び臨床推奨用法が単回投与であることを踏まえ、CS-8958 のがん原性試験は実施していない。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった (4.3 項)。また、4 週間反復投与毒性試験において、肺を含めて増殖性変化、細胞壊死や再生性変化の増加は認められなかったこと、及び CS-8958 の作用機序及び化学構造より、CS-8958 が発がん性を有する可能性は低いと考えられる。

4.5 生殖発生毒性試験

CS-8958 の生殖発生毒性の有無を検索する目的で、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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を実施した。投与経路は、臨床適用経路である吸入投与を選択した。CS-8958 の粉末から発生させたエアロゾルを 1 日 1 回 (2 時間) 吸入させ、所定の期間反復投与した。試験成績の要約を表 2.4.4.5-1 に示す。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、投与可能最大濃度のエアロゾルを吸入させた場合でも、CS-8958 の投与に起因する親動物、生殖能、及び次世代発生に対する影響は認められず、親動物の一般毒性学的な無毒性量、生殖に対する無毒性量、及び次世代の発生に対する無毒

性量は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験ではすべて 63 mg/kg/日、ラット胚・胎児発生に関する試験ではすべて 61 mg/kg/日、ウサギ胚・胎児発生に関する試験ではすべて 31 mg/kg/日と判断した。(4.2.3.5-1、4.2.3.5-2、4.2.3.5-3)

ラット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では、54 mg/kg 投与群で親動物の妊娠期間の摂餌量に軽微な減少が認められたが、次世代動物には親動物への投与に起因する毒性学的影響は認められなかった。したがって、ラット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における親動物に対する無毒性量、生殖能に対する無毒性量、及び次世代発生に対する無毒性量は、それぞれ 19 mg/kg/日、54 mg/kg/日、及び 54 mg/kg/日と判断した。(4.2.3.5-4)

このように、投与可能最大量を投与した場合でも、CS-8958 投与による生殖発生への影響は認められなかった。しかし、0.4 mg/kg の ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 を哺育中ラットに単回静脈内投与したところ、いずれも胎児及び乳汁中への放射能の移行が認められた (3.4 項)。また、ヒトでの安全性は確立していないため、妊婦、産婦、授乳婦等への投与については、注意喚起が必要であると考えられた。

表 2.4.4.5-1 CS-8958 の生殖発生毒性試験成績

投与経路	試験種類	投与期間	投与量 (mg/kg) ^{a)}	無毒性量 (mg/kg/日)	資料番号
吸入	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄：交配前 4 週～雌の剖検 雌：交配前 2 週～妊娠 6 日	0, 6.4, 19, 63	63	4.2.3.5-1
吸入	ラット胚・胎児発生に関する試験	妊娠 6～17 日	0, 6.3, 19, 61	61	4.2.3.5-2
吸入	ウサギ胚・胎児発生に関する試験	妊娠 6～18 日	0, 8.6, 17, 31	31	4.2.3.5-3
吸入	ラット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	妊娠 6 日～出産後 20 日	0, 6.4, 19, 54	19 ^{b)} 54 ^{c)} 54 ^{d)}	4.2.3.5-4

a) 対照群には、被験物質を含まない空気を吸入させた。

b) 親動物に対する無毒性量

c) 生殖能に対する無毒性量

d) 次世代発生に対する無毒性量

4.6 吸入投与毒性試験の無毒性量における安全域

以上の吸入投与毒性試験（反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験）の無毒性量における活性代謝物 R-125489 の曝露とヒトにおける R-125489 の曝露（CS-8958 40 mg を単回吸入投与時）を比較した曝露比（安全域）を表 2.4.4.6-1 に示す。

CS-8958 の投与可能最大量を反復吸入投与した際に認められた毒性学的な所見は、ラット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における、親動物の妊娠期間の摂餌量の軽微な減少のみであった。この無毒性量 19 mg/kg/日におけるヒトとの曝露比を CS-8958 の活性代謝物 R-125489 の AUC に基づき求めたところ、安全域は約 6 倍であった。また、イヌでは、CS-8958 を 2 週間反復吸入投与した時の無毒性量 (38.1 mg/kg/日) から算出して、

2.4 非臨床試験の概括評価

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

安全域は約 21～23 倍であった。

表 2.4.4.6-1 CS-8958 の反復吸入投与毒性試験における無毒性量と臨床推奨用量との
活性代謝物 R-125489 の曝露比（安全域）

試験 種類	動物種	投与期間	性	無毒性量 (mg/kg/日)	AUC (ng・h/mL)	曝露比 (安全域) ^{a)}	資料番 号
反復 投与	ラット	2 週間	雄	84.9	8063	12.9	4.2.3.2-1
			雌	84.9	6030	9.7	4.2.3.2-1
		4 週間	雄	5.8 ^{b)}	1304	2.1	4.2.3.2-3
			雌	5.8 ^{b)}	1314	2.1	4.2.3.2-3
	イヌ	2 週間	雄	38.1	14253	22.9	4.2.3.2-2
			雌	38.1	12787	20.5	4.2.3.2-2
		4 週間	雄	5.76 ^{b)}	5081	8.2	4.2.3.2-4
			雌	5.76 ^{b)}	4345	7.0	4.2.3.2-4
	幼若ラット	4 週間	雄	9.1 ^{b)}	1697	2.7	4.2.3.2-5
			雌	9.1 ^{b)}	1422	2.3	4.2.3.2-5
Seg I	ラット	交配前 4 週～雌の剖検	雄	63	7571	12.2	4.2.3.5-1
		交配前 2 週～妊娠 6 日	雌	63	7200	11.6	4.2.3.5-1
Seg II	ラット	妊娠 6～17 日	雌	61	7282	11.7	4.2.3.5-2
	ウサギ	妊娠 6～18 日	雌	31	12217	19.6	4.2.3.5-3
Seg III	ラット	妊娠 6 日～出産後 20 日	雌	19	3821	6.1	4.2.3.5-4

Seg I：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、Seg II：胚・胎児発生に関する試験、Seg III：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

a) 健康成人男性（日本人）を対象とした臨床試験（5.3.3.1-1）で確認された、CS-8958 40 mg 単回吸入投与後における血漿中 R-125489 の AUC_{0-24h}（623 ng・h/mL）をもとに算出した。

b) 投与可能最大量。臨床処方に準じた CS-8958 と乳糖水和物の混合粉末（CS-8958-B20；原薬である CS-8958 を 20%含有）から発生させたエアロゾルを吸入投与。

4.7 局所刺激性試験

ウサギ眼粘膜刺激性試験では、CS-8958-B20 及び CS-8958-B0（原薬を含まない乳糖水和物粉末）ともに投与 1 時間後に流涙が認められたものの、實際上刺激性なしと判定された。したがって、CS-8958 製剤は粘膜に対して刺激性を示さないものと考えられた（4.2.3.6-1）。

4.8 その他の毒性試験

4.8.1 抗原性試験

マウス抗原性試験では、CS-8958 単独皮下投与群及び CS-8958 とフロイントの完全アジュバント併用投与群ともに血清中のラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）抗体価は検出されず、CS-8958 の抗原性は陰性であった（4.2.3.7-1）。

4.8.2 不純物の毒性試験

原薬に含まれる不純物のうち ICH Q3A (R)ガイドラインにおいて安全性の確認が求められる含量 0.15%を超えるものは認められなかったため、実施していない。

4.9 毒性試験のまとめ

CS-8958 の毒性評価として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試

験、眼粘膜刺激性試験、抗原性試験を実施した結果、ラット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の高用量群（54 mg/kg 群）で認められた親動物の妊娠期間の摂餌量の軽微な減少を除いては、毒性学的に有意な変化は認められなかった。

ラットを用いた2週間反復吸入投与毒性試験において、吸入投与に対する非特異的な生理的反応として肺胞マクロファージ出現頻度の増加を認めた。また、本剤と類似の吸入 NA 阻害剤であるザナミビルでは、アナフィラキシー様症状、気管支攣縮及び呼吸困難が、経口 NA 阻害剤であるオセルタミビルリン酸塩では、ショック、アナフィラキシー様症状、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、急性腎不全、白血球減少、血小板減少、精神・神経症状、出血性大腸炎が、それぞれヒトにおける重大な副作用として報告されている。

したがって、CS-8958 のリスクアセスメントとして、吸入投与による肺への影響、及び類薬から推測される副作用について考察した。

肺への影響

ラットを用いた CS-8958 の2週間反復吸入投与毒性試験において認められた肺胞マクロファージ出現頻度の増加については、変化は軽微であり、かつ休薬によって回復が認められている。また、対照群においても認められていることから、粒子を吸入したことに対する非特異的な生理的反応と考えられる。さらに、イヌを用いた CS-8958 の2週間反復吸入投与毒性試験、臨床試験用製剤の処方に準じた CS-8958-B20 のラット及びイヌを用いた4週間反復吸入投与毒性試験においては肺胞マクロファージ出現頻度の増加を含め、CS-8958 に起因する肺への影響は認められなかった。

CS-8958 は単回投与による薬効発現が期待されており、臨床において同様な変化が認められる可能性はほとんどないと考えられ、重篤な副作用に至る可能性は低いものと推測される。

類薬から推測される副作用

CS-8958 と類似の吸入 NA 阻害剤であるザナミビルでは、市販後に、口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状、気管支攣縮及び呼吸困難が、また、経口 NA 阻害剤であるオセルタミビルリン酸塩においては、ショック、アナフィラキシー様症状、肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、急性腎不全、白血球減少、血小板減少、精神・神経症状、出血性大腸炎が、それぞれ頻度不明の重大な副作用として報告されている。また、因果関係は不明であるものの、ザナミビルの使用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。同様に、因果関係は不明であるものの、10 歳以上の未成年の患者においては、オセルタミビルリン酸塩の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。CS-8958 に関しては、成熟動物を用いた毒性試験において肝障害の発現や中枢神経系への影響を示唆する変化は認められていない。また、幼若ラットを用いた単回及び反復吸入投与毒性試験においても、中枢神経系への影響を示唆する症状を含めて、成熟動物と比較して毒性に量的及び質的な差異は

認められなかった。その他の副作用についても、CS-8958 の毒性試験において発現を示唆する所見は認められていない。

以上の毒性評価より、CS-8958 は、臨床使用で想定する用法・用量の範囲において、吸入投与による肺への影響も含め、重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

5. 総括及び結論

CS-8958 は長時間作用型ノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤であり、反復投与により治療効果を示す既存薬とは異なり、単回吸入投与によりインフルエンザウイルス感染症に対する治療効果を得ることを企図して開発された。

A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染動物モデルを用いた薬理試験では、CS-8958 は単回経鼻投与で十分な抗ウイルス作用を示し、反復あるいは分割投与の必要がないこと、H1N1 型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス及び H5N1 型高病原性トリインフルエンザウイルスに対しても薬効を示すことが確認された。また、*in vitro* の検討により、CS-8958 の活性代謝物である R-125489 は既存薬に対する耐性ウイルス株を含むすべての NA 亜型のウイルスに対して低濃度で NA 阻害作用を示すこと、その作用がインフルエンザウイルスの NA に選択的なこと、細胞障害活性が十分に低いことが示された。以上の結果から、CS-8958 の申請効能・効果である「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症」に対する薬理学的な裏付けが得られた。また、今後懸念されるパンデミック発生時に、新たな治療の選択肢となり得る CS-8958 の有用性が示唆された。

安全性薬理試験では、CS-8958 の臨床使用上懸念される CS-8958 及び R-125489 による薬理学的作用は認められなかった。

薬物動態試験では、動物に経鼻投与あるいは経気管投与された CS-8958 は、R-125489 に変換（加水分解）されて標的器官である気管や肺に長時間貯留することが示された。さらに、気管や肺に貯留した R-125489 は徐々に循環血へと移行し、さらなる代謝を受けることなく、主として尿中へと排泄されるものと考えられた。また、R-125489 の循環血からの緩やかな消失並びに尿中への持続的な排泄は、気管及び肺から循環血中への移行速度を反映しているものと考えられ、それに加えて上記以外の分布組織（肝臓及び腎臓など）からの移行も一部寄与しているものと推測された。また、*in vitro* の検討により、肺での加水分解には極端な個体差は認められなかった。以上の結果から、CS-8958 は、生体内で活性代謝物 R-125489 に変換されて標的器官である気管及び肺に長時間貯留することから、プロドラッグ化の目的に適った薬物動態特性を有しており、この薬物動態特性の特長により、臨床において単回吸入投与で有効性が得られるものと考えられた。

毒性試験では、臨床適用経路である吸入投与を主に用いて、投与可能最大量を最長 4 週間ラット及びイヌに投与したところ、認められた毒性学的な所見は、ラット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における親動物の妊娠期間の摂餌量の軽微な減少のみであった。この無毒性量 19 mg/kg/日におけるヒトとの曝露比を CS-8958 の活性代謝物 R-125489 の AUC に基づき求めたところ、安全域は約 6 倍であった。イヌでは、投与可能最

大量を投与した際の無毒性量から算出して、安全域は約 21～23 倍であった。また、幼若動物における単回及び反復投与毒性試験の結果から、成熟動物と幼若動物との間に単回及び反復吸入毒性の質的及び量的な差はないと判断されることから、CS-8958 の小児に対する適用についても、毒性学的な見地から特段の問題はないと考える。以上の結果から、CS-8958 は、申請用法・用量の範囲において、吸入投与による肺への影響も含め、重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

以下に、これまでに得られている非臨床試験成績に基づき、添付文書（案）における注意喚起の必要性について考察した。

薬理試験では、CS-8958 の A 型及び B 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用は確認できているが、NA 阻害という CS-8958 の作用機序から C 型インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用は期待できない。そのため、添付文書（案）の【効能・効果に関する使用上の注意】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、同様の理由により、CS-8958 の細菌感染症への効果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。

安全性薬理試験では、統計学的に有意ではないものの、マウスにおいて中枢神経系への作用が CS-8958 の 69.7 mg/kg 吸入投与時に認められている。また、0.7～85.6 mg/kg の投与量範囲において、投与量非依存的に static activity への一過性のわずかな影響が観察されている。中枢神経系への作用（69.7 mg/kg）は投与量比（ヒト 0.67 mg/kg；CS-8958 40 mg を体重 60 kg で換算）で 100 倍以上の安全域が確保されており、投与可能最大量まで吸入投与した成熟動物を用いた毒性試験において、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。また、幼若ラットを用いた毒性試験において実施した神経行動毒性評価でも、中枢神経系への影響を示唆する所見は認められていない。また、薬物動態試験の結果、CS-8958 の中枢への移行性は極めて低いことが確認されている。しかし、CS-8958 の小児患者を対象とした臨床試験（5.3.5.1-5、5.3.5.1-6）においても異常行動等の精神神経症状を発現した例が確認されていることから、添付文書（案）の【使用上の注意】「重要な基本的注意」の項に「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。」と記載し、注意喚起することとした。

生殖発生毒性試験では、投与可能最大量を投与した場合でも、CS-8958 投与による生殖発生

への影響は認められなかった。しかし、0.4 mg/kg の ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 を哺育中ラットに単回静脈内投与したところ、いずれも胎児及び乳汁中への放射能の移行が認められた (3.4 項)。また、ヒトでの安全性は確立していないため、添付文書 (案) の【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「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。」「授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。」と記載し、注意喚起することとした。

マウス抗原性試験では、CS-8958 の抗原性は認められなかったが、類薬と同様に、添付文書 (案) でも、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者を【禁忌】とした。

以上、CS-8958 の非臨床試験成績から、CS-8958 の薬理学的、薬物動態学的、毒性学的特徴が示された。すなわち、CS-8958 の薬効の本体である活性代謝物 R-125489 は、すべての NA 亜型のインフルエンザウイルスに対し、NA 酵素阻害活性及びウイルス増殖阻害活性を示すとともに、生体内で変換された後、肺及び気管に長時間貯留し、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染動物モデルで、既存薬とは異なり単回投与で持続的に抗ウイルス作用を発揮した。重篤な副作用を示唆する毒性所見は認められず、成人及び小児ともに適切な安全域を確保した上で臨床適用が可能である。したがって、CS-8958 は、添付文書 (案) に基づく適正使用のもと、臨床において単回吸入投与により治療効果が得られる A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症治療薬として、臨床的有用性が期待できるものとする。

6. 参考文献一覧

該当する資料はない。