

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.5 臨床に関する概括評価

第一三共株式会社

目次

1.	製品開発の根拠	5
1.1	開発の背景	5
1.2	臨床試験計画	8
2.	生物薬剤学に関する概括評価	13
2.1	製剤の概要	13
2.2	<i>In vitro</i> 吸入特性の評価及び吸入用容器比較のための第 III 相臨床試験	13
3.	臨床薬理に関する概括評価	15
3.1	薬物動態学的評価の概観	15
3.2	薬物動態特性	15
3.3	内因性要因	17
3.4	外因性要因	18
3.5	臨床分離ウイルスの薬剤感受性及び耐性化	19
4.	有効性の概括評価	20
4.1	有効性評価の概観	20
4.2	対象とした被験者	20
4.3	試験デザイン	21
4.4	有効性成績に基づく臨床推奨用法・用量	25
5.	安全性の概括評価	31
5.1	安全性評価の概観	31
5.2	曝露の程度及び被験者集団の特徴	32
5.3	比較的良好とみられる有害事象	32
5.4	重篤あるいは重要な有害事象	34
5.5	特殊集団における安全性評価	35
5.6	用量と有害事象との関連性	37
5.7	その他の情報	37
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	38
6.1	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 の有用性	38
6.2	ハイリスク患者に対するベネフィットとリスク	39
6.3	インフルエンザ異常行動・言動	41
6.4	吸入用容器の使用	41
6.5	結論	41
7.	参考文献	42

表の目次

表 2.5.1.2-1 CS-8958 臨床試験一覧	12
表 2.5.4.3-1 有効性評価の対象となる臨床試験の要約	22

2.5 臨床に関する概括評価

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

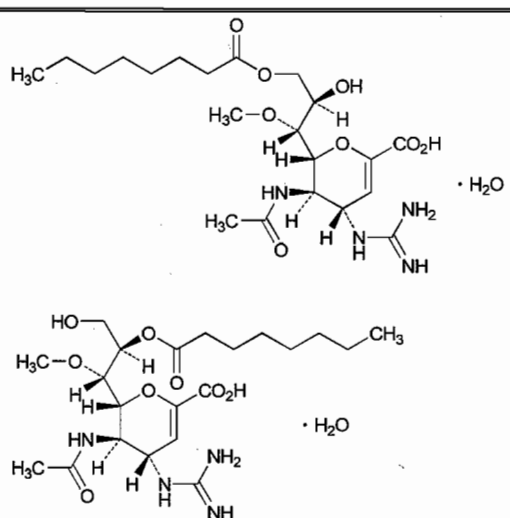
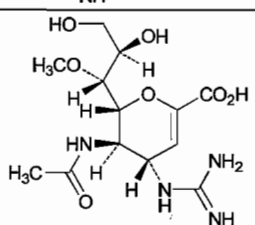
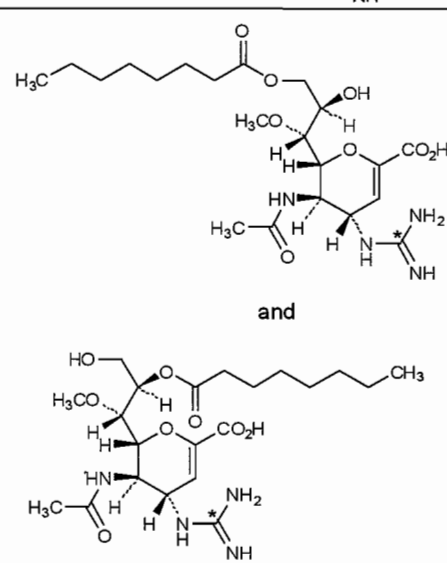
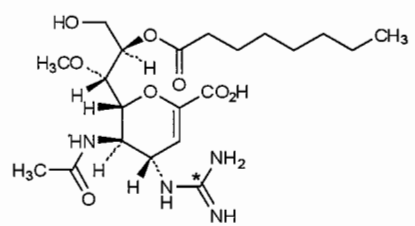
略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ACI	Andersen cascade impactor	アンダーセンカスケードインパクトター
Ae _{0-144h}	cumulative amount of compound excreted into urine up to 144 h	投与 144 時間後までの累積尿中排泄量
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tz}	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
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニクリアランス
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HA	hemagglutinin	ヘマグルチニン
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
LLT	lowest level term	下層語
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ
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
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
S9	supernatant at 9000 g	9000 g 上清
t _{1/2}	terminal elimination half life	終末相の消失半減期
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

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

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	
¹⁴ C-CS-8958		 and  *, ¹⁴C 標識位置

1. 製品開発の根拠

1.1 開発の背景

インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス科に属し、核タンパク質とマトリックスタンパク質の抗原性の違いにより A 型、B 型、及び C 型の 3 つの属に分類される。A 型は粒子表面に存在するヘマグルチニン (hemagglutinin : HA) とノイラミニダーゼ (neuraminidase : NA) の抗原性から、HA が 16 種類 (H1~H16)、NA が 9 種類 (N1~N9) 存在し、理論上 144 種類の抗原亜型に分類される。B 型に亜型は存在しない。このうち現在季節性インフルエンザの原因となるヒトインフルエンザウイルスは A 型 2 種 (H1N1 亜型、H3N2 亜型) 及び B 型である。なお、C 型は A 型及び B 型とは異なり、粒子表面に 1 種類のヘマグルチニンエステラーゼタンパク質を有するのみである。

インフルエンザウイルスの感染、伝播は患者の咳嗽やくしゃみにより発生する飛沫を直接吸入したり (飛沫感染)、飛沫に触れた手指を介して (接触感染)、もしくは閉鎖空間で長時間にわたり浮遊するインフルエンザウイルスを含む飛沫核を吸入すること (空気感染) により起こると考えられている¹⁾。インフルエンザウイルスに感染すると、短い潜伏期間の後、高熱と悪寒、倦怠感、疲労感、脱力、頭痛、又は筋肉痛などの重篤な全身症状に加え、乾性咳嗽、喉の痛みや鼻炎症状などの呼吸器症状を呈する²⁾。これらの全身症状はいずれもインフルエンザウイルスの直接的傷害作用ではなく、ウイルス感染に対する免疫応答によって誘導産生されるサイトカインの作用によるものである³⁾。ウイルスに感染した気道粘膜の上皮細胞では、ウイルスゲノム複製、ウイルスタンパク質合成が進行すると同時にサイトカインが産生される。また、近傍の上皮細胞へと感染拡大した子ウイルスが同様の反応を引き起こす。サイトカインは微量でも生理活性を発現させるため、ウイルス感染初期から高熱や全身倦怠感が顕在化する。また、ウイルス増殖とサイトカイン産生に伴う抗原特異的免疫反応が誘導され、感染細胞が破壊される。その結果、気道粘膜が広範囲にわたって損傷を受けることで呼吸器症状が発現する。小児では中耳炎や嘔吐、下痢などもよく見られる症状である⁴⁾。一般的に、免疫能が低いとされる乳幼児、高齢者、妊婦及び免疫不全患者など、また腎疾患や、糖尿病をはじめとする代謝性疾患、あるいは慢性呼吸器疾患や心疾患に罹患している患者はハイリスク患者と言われている。このような背景を持った患者は症状が重篤化して細菌による二次感染の合併や原疾患の悪化を伴うリスクがあり、時としてインフルエンザウイルス感染症が原因となり死に至ることもある。

インフルエンザウイルス感染症の流行は極めて明確な季節性を示し、通常温帯地域では冬季に発生する。国内では毎年 11 月下旬から 12 月上旬頃に発生が始まり、翌年の 1 月から 3 月頃に患者数が増加、4 月から 5 月にかけて減少していくというパターンであるが、流行の程度とピークの時期はその年によって異なる。このように同じ亜型のインフルエンザウイルスが毎年流行し続けるメカニズムは連続変異と呼ばれるウイルスの変異に由来している。HA、NA 上のアミノ酸変異により抗原性が少しずつ変化し、それが連続的に蓄積することにより抗原性の異なるウイルス (抗原変異株) が出現する。この変化によって以前の流行株に対する中和抗体

は活性が減弱してウイルス増殖を阻止できなくなることから、この抗原変異株が新しい流行起因株となる。

これに対して、これまでに流行していたウイルスとは亜型が異なる、もしくは遺伝子再集合などにより、抗原性が大きく異なるウイルスが出現することを不連続変異と呼ぶ。この新型ウイルスに対してはほとんどのヒトが特異免疫を欠くため、世界的な大流行（パンデミック）が発生し得る。1918年のスペイン風邪（H1N1 亜型）、1957年のアジア風邪（H2N2 亜型）、1968年の香港風邪（H3N2 亜型）はその当時の新型インフルエンザウイルスによるものである。このパンデミックは10年から数十年周期で発生しており、2009年にはブタ由来H1N1 亜型ウイルスによる新型インフルエンザが発生し、同年6月、世界保健機関（World Health Organization : WHO）は新型インフルエンザの警戒水準を引き上げ、パンデミックの発生を宣言した⁵⁾。現時点では、この新型ウイルスの重症度は1918年のスペイン風邪より低く、1957年のアジア風邪と同程度であると考えられている⁶⁾。しかし、新型ウイルスの病原性は季節性インフルエンザウイルスより高いとする報告もあり⁷⁾、今後の感染の拡大又は病原性の変化に注意が必要である。一方では、H5N1 亜型トリインフルエンザウイルスのヒト感染事例が2003年以降世界各国で報告されている。これまで報告されたH5N1 亜型ウイルスはヒトからヒトへと効率よく伝播することはなかったため、散発的な感染に留まっているが、今後の動向には引き続き注目する必要がある。仮にH1N1 亜型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルスが高病原性を獲得した場合や、あるいはH5N1 亜型ウイルスによる新たなパンデミックが発生した場合、その被害は甚大であることが予想される。2004年にはWHOより「WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics」が発表され、パンデミック対策としてのワクチン及び抗インフルエンザウイルス薬の備蓄、予防及び治療に関する指針が示されている⁸⁾。その中で、ワクチン及び抗インフルエンザウイルス薬は必要不可欠であり、重要視されているが、パンデミック発生直後はウイルスに適合するワクチンは供給困難であり、抗インフルエンザウイルス薬が唯一の予防及び治療手段となると述べられている。

国内では抗インフルエンザウイルス薬として、M2 チャネル阻害剤であるアマンタジン塩酸塩（シンメトレル[®]）、ノイラミニダーゼ阻害剤であるリン酸オセルタミビル（タミフル[®]）、ザナミビル水和物（リレンザ[®]）の3成分が承認され、臨床の場に供されている。しかし、アマンタジン塩酸塩に関しては米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）がインフルエンザ治療にアマンタジン塩酸塩を使用しないことを推奨し⁹⁾、河合らの調査では、アマンタジン塩酸塩の臨床的有効性の低下が示され、ウイルスの耐性化との関連が示唆されている¹⁰⁾。このような状況下、有効に使用できる抗インフルエンザウイルス薬はノイラミニダーゼ阻害剤のみであるが、リン酸オセルタミビルに関しても、次のような臨床上重要な問題が指摘されている。

第一に、10歳以上の未成年の患者において、因果関係は不明であるものの、リン酸オセルタミビル服用後に異常行動を発現し、転落などの事故に至った例が報告され、この年代の患者には、合併症、既往歴などからハイリスク患者と判断される場合を除いて、原則として使用が制限されていることである^{11, 12)}。厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安

全対策調査会において、基礎的、臨床的側面からリン酸オセルタミビルと異常行動との関連性が検討された結果、異常行動はインフルエンザウイルス感染症に伴い発現する場合があることがより明確となり、リン酸オセルタミビル服用により異常行動発現のリスクが高まるという結論には至らなかった。しかし、現状の安全対策に一定の効果を認めていることから、10歳代患者に対する使用制限は継続されることになった¹³⁾。

第二に、2007/08年シーズン初旬から、NAタンパク質の275番目のアミノ酸がヒスチジンからチロシン（H274Y [N2 Numbering]）に置換して、リン酸オセルタミビルに対して耐性となったH1N1亜型インフルエンザウイルスが北欧諸国を中心に高頻度の発生が報告されたことである¹⁴⁾。翌年の2008/09年シーズンは米国では分離株の98%、EU諸国では98%、またアジアでは日本及び韓国で、99%以上と高頻度に耐性株が分離された¹⁵⁾。重篤な合併症や死亡する症例は報告されていないものの、河合らが2008/09年シーズンに実施した調査によると、特に15歳以下の小児でH1N1亜型ウイルスに対するリン酸オセルタミビルの臨床効果の低下が認められ、H274Y変異による影響が示唆されている¹⁶⁾。またH5N1亜型ウイルス^{17, 18)}及びH1N1亜型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルス¹⁹⁾からもオセルタミビル耐性H274Y変異株が分離されており、その動向が注目されている。

以上のように、抗インフルエンザウイルス薬を取り巻く状況は刻々と変化し、パンデミック発生初期の唯一の対抗手段である抗インフルエンザウイルス薬の必要性は医学的だけでなく社会的にも高まっており、新たな治療上の選択肢を増やすことは重要であると考えられた。

CS-8958は第一三共株式会社が創製した長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤である。CS-8958はプロドラッグであり、活性代謝物R-125489はリン酸オセルタミビル、ザナミビル水和物と同様に、A型及びB型インフルエンザウイルスの増殖過程に必須であるノイラミニダーゼの阻害活性に基づく抗ウイルス作用を示す。CS-8958は吸入剤であり、投与後、インフルエンザウイルスの増殖の場と考えられる気道のうち、特に気管及び肺に分布し、そこで長時間貯留することを目指してデザインされた化合物である。そのため、既存薬が1日2回5日間の継続投与が必要なのに対して、CS-8958は単回投与により有効性が期待され、服薬コンプライアンスが確実な新規の抗インフルエンザウイルス薬として新たな治療上の選択肢の一つとなると考え、2011年より臨床試験を開始した。

1.2 臨床試験計画

CS-8958 は非臨床試験において、標的部位である気管及び肺に長時間貯留したこと (4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)、また、R-125489 は既知のオセルタミビル耐性ウイルス (4.2.1.1-3)、動物から分離された N3～N9 亜型 A 型インフルエンザウイルス (4.2.1.1-5) に対して良好なノイラミニダーゼ阻害活性を示したこと、また *in vivo* 試験において CS-8958 単回投与はリン酸オセルタミビル、ザナミビル水和物反復投与と比較して同等あるいはそれ以上の薬効を示したこと (4.2.1.1-11、4.2.1.1-12、4.2.1.1-18、4.2.1.1-19) から、以下に示す開発コンセプトに基づき臨床試験を実施した。

- 1) 既存薬が 1 日 2 回、5 日間投与が必要なものに対して、CS-8958 はより少ない投与回数で有効性を示すこと
- 2) 既存薬と比較して同等あるいはそれ以上の安全性プロファイルを示すこと
- 3) 成人のみならず小児に対しても有効性、安全性を示すこと

表 2.5.1.2-1 に実施した試験の概略を示す。有効性・安全性を評価する目的の試験として成人患者を対象に 5 試験 (国際共同試験 1 試験を含む)、小児・未成年患者を対象に 2 試験、そして薬物動態を評価する目的の試験を 7 試験、計 14 試験を実施した。

1.2.1 有効性・安全性を評価するための臨床試験

1.2.1.1 成人患者を対象とした臨床試験

1.2.1.1.1 第 II 相単回投与試験 (CS8958-A-J201 : 5.3.5.1-1)

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て、CS-8958 5 mg、10 mg、又は 20 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するために、リン酸オセルタミビル反復投与を対照とした 4 群の無作為化二重盲検比較試験を行った。本治験は CS-8958 が抗インフルエンザ薬として有効であるかを、リン酸オセルタミビルとの相対的な効果の位置づけから検討すること、つまり **proof of concept** を目的として実施した。主要評価項目は体温が平熱に回復するまでの時間とした (2007/08 年シーズン実施)。

なお、本治験の試験デザインは医薬品 [] 相談での医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) との相談結果を踏まえ決定した。

1.2.1.1.2 台湾第 II 相試験 (CS8958-A-A202 : 5.3.5.1-2)

台湾で 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て、CS-8958 10 mg、又は 20 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するために、プラセボを対照とした 3 群の無作為化二重盲検比較試験として実施した。主要評価項目は第 II 相単回投与試験 (5.3.5.1-1) と同様、体温が平熱に回復するまでの時間とした (2007/08 年シーズン実施)。

1.2.1.1.3 第 III 相国際共同試験 (CS8958-A-J301 : 5.3.5.1-3)

日本、台湾、韓国、及び香港の計 127 医療機関で国際共同無作為化二重盲検比較試験として実施した。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に、CS-8958 20 mg 又は

40 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性の検討を、リン酸オセルタミビル反復投与を対照に行うとともに、臨床推奨用量の検討を行った。

第Ⅱ相単回投与試験（5.3.5.1-1）の結果から、CS-8958 はいずれの用量も抗インフルエンザウイルス薬として有効であることが確認され、特に 20 mg 単回吸入投与がリン酸オセルタミビル反復投与に最も近い効果を示した。しかし、CS-8958 20 mg を単回吸入投与したときの体温が平熱に回復するまでの時間はリン酸オセルタミビル反復投与と比較すると十分な効果を示すことができなかったことから、本治験では 20 mg 投与群に加え、40 mg 投与群を設定した。CS-8958 の有効性はインフルエンザ罹病時間を主要な評価項目とし、リン酸オセルタミビルを対照薬とした非劣性試験により検証した。インフルエンザ罹病時間はリン酸オセルタミビルの国内外の臨床試験で主要評価項目として用いられた項目でもあり、治験薬の初回投与終了時刻から、患者日記に記載されるインフルエンザ症状（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、咳の 7 症状）について、すべての症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間と定義した（2008/09 年シーズン実施）。なお、本治験の試験デザインは医薬品 相談で機構との相談結果を踏まえ決定した。

1.2.1.1.4 第Ⅱ相反復投与試験（CS8958-A-J203 : 5.3.5.1-4）

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て、CS-8958 20 mg を反復吸入投与（1 日 1 回、2 日間）したときの有効性及び安全性を検討するために、リン酸オセルタミビル反復投与を対照とした 2 群の無作為化二重盲検比較試験を行った（2008/09 年シーズン実施）。

、第Ⅲ相国際共同試験（5.3.5.1-3）
、CS-8958 の臨床推奨用法・用量を検討した。本治験は前述の医薬品 相談において、第Ⅲ相国際共同試験（5.3.5.1-3）
との機構の意見を踏まえ実施した。主要評価項目は第Ⅲ相国際共同試験（5.3.5.1-3）と同様にインフルエンザ罹病時間とした。

1.2.1.1.5 吸入用容器比較試験（CS8958-A-J304 : 5.3.5.2-1）

市販用の吸入用容器（ツインキャップス）
について医薬品 相談を行った。機構からは、CS-8958 は
との見解を得た。そこで、成人 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て、CS-8958 40 mg を単回吸入投与した場合の有効性、安全性、及び薬物動態について、無作為化非盲検試験を実施し、市販用吸入用容器（ツインキャップス）と治験用吸入用容器（吸入器 A*）のそれぞれの有効性の結果から、両吸入用

容器の類似性を比較した。有効性はインフルエンザ罹病時間を主要評価項目とした（2008/09年シーズン実施）。

1.2.1.2 小児患者を対象とした臨床試験

小児患者を対象とした臨床試験は、有効性及び安全性を検討する目的の以下の2試験、及び臨床薬理試験を1試験（1.2.2.7項参照）実施した。これらの試験計画は医薬品 ██████████ ██████████ 相談で機構との相談結果を踏まえ決定した。対照薬のリン酸オセルタミビルはその添付文書に10歳以上の未成年患者は原則として使用を差し控えること^{11, 12)}と記載されており、対照薬として使用できない。したがって、この年齢層に対するCS-8958の有効性及び安全性の検討は対照薬を置かず、用量間の無作為化二重盲検比較試験として実施した。

1.2.1.2.1 9歳以下対象試験（CS8958-A-J302：5.3.5.1-5）

小児（9歳以下）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て、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するために、リン酸オセルタミビル（ドライシロップ製剤）反復投与を対照とした3群の無作為化二重盲検比較試験を行った。本治験では、その対象年齢からインフルエンザウイルス感染症の各症状を自己評価することが困難であると考え、保護者による客観的な評価が可能と判断された鼻症状及び咳の2つの症状を評価し、これに発熱の評価を統合してインフルエンザ罹病時間とした（2008/09年シーズン実施）。

1.2.1.2.2 10歳代対象試験（CS8958-A-J303：5.3.5.1-6）

未成年（10歳代）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て、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するために、無作為化二重盲検比較試験を行った。特に本治験の対象年齢はインフルエンザ異常行動・言動により、リン酸オセルタミビルの使用を原則差し控える^{11, 12)}ことになっているため、本治験ではインフルエンザ異常行動・言動に関する調査を行った（2008/09年シーズン実施）。

1.2.2 薬物動態を評価するための試験

1.2.2.1 第Ⅰ相単回投与試験（CS8958-A-J102：5.3.3.1-1）

健康成人男性を対象として、CS-8958 5 mg、10 mg、20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

1.2.2.2 第Ⅰ相反復投与試験（CS8958-A-J103：5.3.3.1-4）

健康成人男性を対象として、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を反復吸入投与（1日2回、3日間）したときの安全性及び薬物動態を検討した。

1.2.2.3 高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104 : 5.3.3.3-1)

健康高齢者に CS-8958 40 mg を単回吸入投与、又は 20 mg を反復吸入投与（1 日 1 回、2 日間）したときの安全性及び薬物動態を検討した。

1.2.2.4 腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105 : 5.3.3.3-2)

インフルエンザウイルス非感染の腎機能低下者に CS-8958 20 mg を単回吸入投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

1.2.2.5 第 I 相高用量単回投与試験 (CS8958-A-J106 : 5.3.3.1-2)

健康成人男性を対象として、CS-8958 80 mg 又は 120 mg を単回吸入投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。

1.2.2.6 市販用吸入用容器 PK 試験 (CS8958-A-J107 : 5.3.3.1-3)

健康成人男性を対象として、市販用吸入用容器（ツインキャップス）を用いて CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの薬物動態を検討した。

1.2.2.7 小児 PK 試験 (CS8958-A-J204 : 5.3.3.2-1)

小児(15 歳以下)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て、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与、あるいは、CS-8958 20 mg を反復吸入投与（1 日 1 回、2 日間）したときの薬物動態、安全性及び有効性を検討した（2008/09 年シーズン実施）。

以上の臨床試験成績をもとに、CS-8958 の生物薬剤学、臨床薬理、臨床的有効性及び安全性を次項以降で概括評価し、本剤のベネフィット及びリスクに関する結論を示す。

2.5 臨床に関する概括評価

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 2.5.1.2-1 CS-8958 臨床試験一覧

本文中で用いる試験名 (資料番号)			デザイン	CS-8958 投与量/投与回数 吸入用容器
有効性・安全性試験	成人対象	第II相単回投与試験 (5.3.5.1-1)	多施設共同、無作為化、実薬対照 (対照薬：リン酸オセルタミビル ^{a)}) 4群並行群間二重盲検比較試験	5 mg、10 mg、20 mg / 単回 吸入器 A*
		台湾第II相試験 (5.3.5.1-2)	多施設共同、無作為化、プラセボ対照 3群並行群間二重盲検比較試験	10 mg、20 mg / 単回 吸入器 A*
		第III相国際共同試験 (5.3.5.1-3)	国際共同 (日本・台湾・香港・韓国) 多施設共同、無作為化、実薬対照 (対照薬：リン酸オセルタミビル ^{a)}) 3群並行群間二重盲検比較試験	20 mg、40 mg / 単回 吸入器 A*
		第II相反復投与試験 (5.3.5.1-4)	多施設共同、無作為化、実薬対照 (対照薬：リン酸オセルタミビル ^{a)}) 2群並行群間二重盲検比較試験	20 mg / 1日1回、2日間 吸入器 A*
		吸入用容器比較試験 (5.3.5.2-1)	多施設共同、無作為化 非盲検比較試験	40 mg / 単回 吸入器 A*、ツインキャップス
	小児対象	9歳以下対象試験 (5.3.5.1-5)	多施設共同、無作為化、実薬対照 (対照薬：リン酸オセルタミビル ^{a)}) 3群並行群間二重盲検比較試験	20 mg、40 mg / 単回 吸入器 A*
		10歳代対象試験 (5.3.5.1-6)	多施設共同、無作為化、非対照 2群並行群間二重盲検比較試験	20 mg、40 mg / 単回 吸入器 A*
臨床薬理試験	第I相単回投与試験 (5.3.3.1-1)		単一施設、無作為化、プラセボ対照 二重盲検、単回投与試験	5 mg、10 mg、20 mg、40 mg / 単回 吸入器 A*
	第I相反復投与試験 (5.3.3.1-4)		単一施設、無作為化、プラセボ対照 二重盲検、反復投与試験	20 mg、40 mg / 1日2回、 3日間 吸入器 A*
	高齢者 PK 試験 (5.3.3.3-1)		単一施設、無作為化、プラセボ対照 二重盲検	40 mg / 単回 20 mg / 1日1回、2日間 吸入器 A*
	腎機能低下者 PK 試験 (5.3.3.3-2)		単一施設、非盲検、非対照試験	20 mg / 単回 吸入器 A*
	第I相高用量単回投与試験 (5.3.3.1-2)		単一施設、無作為化、プラセボ対照 二重盲検、単回投与試験	80 mg、120 mg / 単回 吸入器 A*
	市販用吸入用容器 PK 試験 (5.3.3.1-3)		単一施設、無作為化、並行群間 非対照、非盲検、単回投与試験	20 mg、40 mg / 単回 ツインキャップス
	小児 PK 試験 (5.3.3.2-1)		多施設共同、非対照、非盲検試験	20 mg、40 mg / 単回 20 mg / 1日1回、2日間 吸入器 A*

a) 1日2回、5日間投与

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 製剤の概要

第 I 相から第 III 相臨床試験で用いた治験用製剤は CS-8958 を $\blacksquare$ mg (ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を無水物として $\blacksquare$ mg) 含有する薬剤粉末が充てんされた $\blacksquare$ であり、服用時に治験用吸入用容器 (吸入器 A*) に $\blacksquare$ し $\blacksquare$ の薬剤粉末を吸入する製剤である。

治験用製剤は吸入用容器に装着して吸入する操作を投与量に応じた $\blacksquare$ 分繰り返す必要がある。このような操作は市販用製剤としては煩雑であると考え、新たな吸入用容器 (ツインキャップス) に薬剤粉末を直接充てんし、かつ $\blacksquare$ キット製剤を市販用製剤として開発した。市販用製剤は市販用吸入用容器 (ツインキャップス) の 2 ヶ所の充てん部に、CS-8958 として (ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を無水物として) 計 20 mg 含有する薬剤粉末*を充てんした製剤である。

市販用製剤に充てんした薬剤粉末と、治験用製剤に充てんした薬剤粉末の処方及び製法は同一である。また、市販用吸入用容器 (ツインキャップス) と治験用吸入用容器 (吸入器 A*) はともにそれ自体に薬剤粉末を噴霧する機能はなく、患者は息を吸う力で薬剤粉末を吸入する。

市販用製剤に切り替えるにあたって、ツインキャップスと吸入器 A* の *in vitro* 吸入特性の同等性を確認した (3.2.P.2-1)。また、医薬品 $\blacksquare$ 相談での機構の助言を踏まえ、吸入用容器比較のための第 III 相臨床試験 (吸入用容器比較試験 [5.3.5.2-1]) を実施した。

2.2 *In vitro* 吸入特性の評価及び吸入用容器比較のための第 III 相臨床試験

In vitro 吸入特性はアンダーセンカスケードインパクト (Andersen cascade impactor : ACI) を用いて評価した。両吸入用容器間の *in vitro* 吸入特性の同等性は微粒子量の同等性及び粒度分布の類似性により判定した。その結果、両吸入用容器の微粒子量に有意な差は認められず、また粒度分布の類似性の指標とした f_{2} 値は類似性判定の基準を上回り、両吸入用容器の *in vitro* 吸入特性は同等であると判断した。

吸入用容器比較試験 (5.3.5.2-1) は A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を市販用吸入用容器であるツインキャップス (TwinCaps 群) 又は治験用吸入用容器である吸入器 A* (吸入器 A* 群) に無作為に割り付け、CS-8958 40 mg を単回吸入投与し、有効性及び安全性を群間で比較するとともに、採血に同意が得られた一部の被験者で血漿中薬物濃度を測定し群間で比較した。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値は TwinCaps 群で 72.0 h、吸入器 A* 群で 78.0 h であり、中央値の差 (95%信頼区間) は -6.0 (-23.9~6.7) h と、TwinCaps 群は吸入器 A* 群と同程度であった。また、副次評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は TwinCaps 群で 44.4 h、吸入器 A* 群で 58.5 h であり、中央値の差 (95%信頼区間) は -14.1 (-23.1~-0.7) h と、TwinCaps 群は吸入器 A* 群に比べて有意に回復が早かった ($P=0.0354$)。その他の副次評価項目を含めて、吸入器 A* 群に比べて TwinCaps 群が劣った項目はなかった。第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) では吸入器 A* が使用され、CS-8958 40 mg を単回吸入投与したときの有効性が検証されており、両試験の結果から、どちらの吸入用容器

を用いてもインフルエンザウイルス感染症に対して有効であると考えられた。有害事象発現率は吸入用容器間で大きな差はなく、いずれも安全性に大きな問題は認められなかった。以上、有効性及び安全性の観点から、両吸入用容器に大きな違いはなく、ツインキャップスを市販用製剤として申請することに問題はないと判断した。

なお、ツインキャップス及び吸入器 A*使用時の薬物動態の結果は 3.4.1 項で比較し考察した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態学的評価の概観

CS-8958 の投与経路は吸入であり、その治療効果は気管や肺への直接曝露による部分が主と考えられる。血漿中及び尿中薬物濃度により評価される薬物動態は全身曝露の指標になり得るものの、これらと吸入投与後の作用部位の局所濃度及び曝露との関係は明確ではない。一般的に全身曝露と全身性の副作用には因果関係が認められる場合が多いことから、CS-8958 及び R-125489 の薬物動態評価はその基本特性を明らかにすること、及び種々の要因による全身曝露の変動を考察することを主眼として以下を検討した。

健康成人被験者に CS-8958 を単回吸入投与したときの薬物動態及び 1 日 2 回 3 日間吸入投与したときの薬物動態を、治験用吸入用容器（吸入器 A*）を用いて検討した（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-4）。また、健康成人被験者に市販用吸入用容器（ツインキャップス）を用いて単回吸入投与したときの薬物動態を確認した（5.3.3.1-3）。

健康成人被験者に CS-8958 を単回吸入投与した試験（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-3）の結果に基づき、市販用吸入用容器と治験用吸入用容器の薬物動態を比較した。また、成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした吸入用容器比較試験（5.3.5.2-1）で、CS-8958 を単回吸入投与したときの薬物動態を吸入用容器間で比較した。

小児インフルエンザウイルス感染症患者及び健康高齢者に CS-8958 を単回又は 1 日 1 回 2 日間吸入投与したときの薬物動態を検討した（5.3.3.2-1、5.3.3.3-1）。また、インフルエンザウイルス非感染の腎機能低下者に CS-8958 を単回吸入投与し、腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響を検討した（5.3.3.3-2）。

CS-8958 を吸入投与後の薬物動態の特徴を明らかにし、薬物動態パラメータに及ぼす共変量の影響を検討することを目的として、母集団薬物動態解析を行った（5.3.3.5-1）。

なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、血漿蛋白結合率（4.2.2.3-9）、血球移行率（4.2.2.3-10）、肺 S9 での CS-8958 の加水分解過程（4.2.2.4-10、4.2.2.4-11、4.2.2.4-12、4.2.2.4-13、4.2.2.4-14）、P450 分子種の阻害作用（4.2.2.6-1）、及び P450 分子種の誘導（4.2.2.6-2）を検討した。

3.2 薬物動態特性

市販用吸入用容器（ツインキャップス）を用いて、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したとき（5.3.3.1-3）、CS-8958 は速やかに全身循環血中で検出され、 $t_{\max}$ は 0.250 h、 $t_{1/2}$ は 1.78～2.67 h であった。CS-8958 の投与 144 時間後までの累積尿中排泄率は投与量に対して 4.5～5.3% であり、 CL_R は 33.9～35.4 mL/min であった。このとき R-125489 の血漿中濃度は CS-8958 よりも遅延して上昇し、 $t_{\max}$ は 4.000 h、 $t_{1/2}$ は 66.0～72.7 h であった。R-125489 の投与 144 時間後までの累積尿中排泄率は 18.8～23.1% であり、 CL_R は 82.9～105.6 mL/min であった。

薬物動態の用量比例性を検討した結果、個々の被験者の CS-8958 及び R-125489 の AUC_{0-12h} 、 $C_{\max}$ 、及び Ac_{0-144h} を投与量で補正した値は 5～120 mg のいずれの投与量でも同程度の範囲で

あったことから、CS-8958 吸入後の薬物動態は概ね用量に比例するものと考えられた (5.3.3.1-5)。

吸入投与後に CS-8958 の $t_{\max}$ が早期に見られることから、CS-8958 の一部は気道粘膜や肺胞などを介して速やかに全身循環血中に移行するものと考えられた。母集団薬物動態解析

(5.3.3.5-1) の結果から、全身循環血中に存在する R-125489 の多くは肺コンパートメントから移行したものと推定され、また R-125489 の組織から全身循環血中への移行速度は遅く、長時間組織に貯留しているものと考えられた。CS-8958 を吸入投与した場合、気道粘膜や肺胞などを介して一部の薬剤が全身循環血中へ吸収されるが、それらに到達しなかった薬剤の多くは嚥下され、消化管に移行すると考えられた。CS-8958 の消化管吸収を評価するための臨床薬理試験 (CS-8958 を経口投与したときの薬物動態評価など) は実施していないが、非臨床試験ではラットで経口投与後の消化管からの吸収率が極めて低い結果が得られている (4.2.2.2-9、4.2.2.2-10)。

CS-8958 又は R-125489 の放射標識体を用いて体内分布を検討する臨床薬理試験や静脈内投与により分布容積などを評価する臨床薬理試験は実施していない。In vitro の CS-8958 及び R-125489 のヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 66.6~69.9%及び 0.4%以下であり (4.2.2.3-9)、血漿中では、R-125489 のほとんどが非結合型で存在するものと考えられた。CS-8958 及び R-125489 のヒト血球への移行率はいずれも 0.1%未満であった (4.2.2.3-10)。ラットの CS-8958 及び R-125489 の分布容積はいずれも 0.2 L/kg 程度であり (4.2.2.2-5、4.2.2.2-6)、組織移行は高くないものと考えられた。ラットでは、 ^{14}C -CS-8958 単回経気管投与後、肺組織には他の臓器と比べて高い放射活性が長時間にわたり持続した。一方、その他の臓器への放射活性の移行は相対的に低く、また、消失も速やかであった (4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)。

ヒト肺 S9 を用いた試験では、CS-8958 の代謝物として R-125489 のみが検出され、それ以外の代謝物は認められなかった (4.2.2.4-10)。この代謝にはカルボキシルエステラーゼをはじめとするセリン水解酵素群並びにチオール基を有する加水分解酵素 (アリルエステラーゼ) など、生体内に存在する複数の酵素が関与していると考えられた (4.2.2.4-14)。さらに、個体別に調製された肺 S9 を用いた試験の結果 (4.2.2.4-13) から、代謝速度の個体差は大きくないものと考えられた。また、 ^{14}C -CS-8958 をラットに単回経気管投与して尿中並びに糞中に排泄された放射標識体を検討した結果 (4.2.2.4-8、4.2.2.4-9)、そのほとんどが CS-8958 又は R-125489 であった。ラット及びイヌ in vivo 試験では R-125489 以外に CS-8958 のアルキル側鎖の酸化体がわずかに検出されており、これら代謝物を經由して R-125489 へ変換される経路もわずかに存在すると推定されている (4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7)。

CS-8958 吸入投与後の尿中排泄については、CS-8958 及び R-125489 の CL_R はともに CL_{CR} とほぼ比例する関係が推定されている。血漿蛋白非結合率で補正した健康成人の CS-8958 及び R-125489 の CL_R は糸球体ろ過速度にほぼ等しく、CS-8958 及び R-125489 の腎排泄は糸球体ろ過が主であると考えられた。なお、放射標識体を投与してマスバランスを検討する臨床薬理試験は実施していない。ラット又はイヌに ^{14}C -CS-8958 を単回経気管投与した場合、放射標識体は主として尿中に排泄され、またラットに ^{14}C -R-125489 を静脈内投与した場合、投与量の約

90%の放射標識体が尿中排泄される (4.2.2.5-1、4.2.2.5-2、4.2.2.5-3、4.2.2.2-4)。これより、全身循環血中に移行した R-125489 のほとんどはさらなる代謝を受けることなく腎排泄されるものと考えられた。

薬物動態の個体間変動は母集団薬物動態解析の結果から、相対バイオアベイラビリティに対する個体間変動の標準偏差が 55%であり、薬物吸入過程での変動が示唆された。しかしながら、有効性、安全性のマージンを考慮すると、その臨床的な意義は乏しいと考えられた。

3.3 内因性要因

3.3.1 成人インフルエンザウイルス感染症患者

成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした吸入用容器比較試験 (5.3.5.2-1) で測定した血漿中薬物濃度を、健康成人被験者を対象とした試験 (5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-3) と比較した。その結果、CS-8958 を単回吸入投与したときの CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度推移はほぼ重なり合っており、両者の薬物動態は類似しているものと考えられた。

3.3.2 小児

小児インフルエンザウイルス感染症患者に CS-8958 を単回吸入投与したとき (5.3.3.2-1) の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度は成人インフルエンザウイルス感染症患者及び健康成人被験者に単回吸入投与したとき (5.3.3.1-1、5.3.3.1-2、5.3.3.1-3、5.3.5.2-1) と類似した経時推移を示し、小児でも 20~40 mg の投与量範囲で用量に比例した血中曝露を示すと考えられた。投与量で補正した小児の平均血漿中濃度は成人に比べてやや高値であったが、成人で認められた個体間のばらつきに比べて小児と成人での差は大きくなかった。母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1) で年齢は有意な共変量として選択されず、また最終モデルを用いたシミュレーションから、腎機能が正常範囲であれば AUC 及び C_{max} は体重によって大きな変動を受けないと予測された。これらの結果から、成人と小児の薬物動態に顕著な差異は無いものと考えられた。

3.3.3 高齢者

高齢者 PK 試験 (5.3.3.3-1) では、CS-8958 及び R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は高齢者群で非高齢者群に比して、幾何平均値の比が 0.464~0.800 と低値を示し、 Xu_{0-48h} も同様の傾向を示した。このとき、CS-8958 の $t_{1/2}$ は高齢者群で遅延し、 CL_R は高齢者群で低値を示した。これらの結果から、高齢者群では非高齢者群と比較して CL_R 及び吸収量の低下が示唆された。

CL_R の低下について、母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1) では CS-8958 及び R-125489 の CL_R は CL_{CR} とほぼ比例する関係が推定されていることから、加齢に伴う腎機能の低下によるものと考えられた。

吸収量の低下については、被験者が比較的高齢であった腎機能低下者 PK 試験 (5.3.3.3-2) における腎機能正常群 (53~79 歳) の累積尿中排泄率は健康成人男性 (非高齢者) を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1) の結果と近似していた。また母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1) では、年齢は相対バイオアベイラビリティの有意な共変量として選択されなかった。これらの

ことから、高齢者 PK 試験 (5.3.3.3-1) の高齢者群で示唆された吸収量の低下は年齢差に依存したものではなく、個体間のばらつきの範囲内と考えられた。

以上より、高齢者の薬物動態は、加齢に伴う腎機能の低下に影響されると考えられた。

3.3.4 腎機能低下者

腎機能低下者 PK 試験 (5.3.3.3-2) で、CS-8958 を単回吸入投与したときの CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。一方、R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は腎機能の低下に伴って増加し、腎機能重度低下群では正常群に比べてそれぞれ約 1.9 倍及び約 5 倍に増大した。

母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1) では、薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量として CL_{CR} が選択され、CS-8958 及び R-125489 の CL_R は CL_{CR} とほぼ比例する関係が推定されている。また、母集団薬物動態解析により得られた最終モデルを用いたシミュレーションから、腎機能の低下により R-125489 の AUC_{0-inf} が最も顕著な影響を受けると推定された。これより、R-125489 の全身血中曝露は腎機能が重度に低下した場合に大きく増大するものと考えられた。

3.3.5 肝機能低下者

肝機能低下者を対象に CS-8958 を吸入投与したときの薬物動態を検討する臨床薬理試験は実施していない。母集団薬物動態解析で薬物動態に影響を及ぼす共変量として肝機能の指標 (ALP、ALT、AST、総ビリルビン及び γ -GT) を検討したが、いずれも CS-8958 の全身クリアランス及び R-125489 への代謝クリアランスに対して有意な共変量として選択されなかった。非臨床試験から、全身循環血中に移行した CS-8958 及び R-125489 は主として腎排泄されること、CS-8958 の代謝物はほとんどが R-125489 であり、その代謝にはカルボキシルエステラーゼをはじめとする生体内の複数の酵素が関与していることなどから、肝機能の低下が影響して CS-8958 及び R-125489 の全身血中曝露が著しく増加する可能性は低いものと考えられた。

3.4 外因性要因

3.4.1 市販用吸入用容器 (ツインキャップス) と治験用吸入用容器 (吸入器 A*) の薬物動態の比較

健康成人被験者に CS-8958 を単回吸入投与したときの CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度は市販用吸入用容器 (ツインキャップス) を用いた場合 (5.3.3.1-3) に、治験用吸入用容器 (吸入器 A*) を用いた場合 (5.3.3.1-1) に比べて高値で推移した。

一方、成人インフルエンザウイルス感染症患者に CS-8958 を単回吸入投与したとき (5.3.5.2-1) の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度は市販用吸入用容器 (ツインキャップス) を用いた場合よりも治験用吸入用容器 (吸入器 A*) を用いた場合に高値で推移した。

健康成人被験者と成人インフルエンザ感染症患者で異なる結果が得られたが、吸入用容器の違いによる薬物動態の差異は個体間のばらつきの大きさに対して小さいものであり、ツインキャップスと吸入器 A* の薬物動態に顕著な差異はないものと考えられた。

3.4.2 薬物間相互作用

In vitro 試験で、CS-8958 及び R-125489 の血漿蛋白結合率及び血球移行率はいずれも低かった (4.2.2.3-9、4.2.2.3-10) ことから、血漿蛋白結合や血球移行における薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。また、ヒト肺 S9 を用いた試験で CS-8958 の加水分解に複数の酵素が関与していることが示唆され (4.2.2.4-14)、CS-8958 の加水分解過程で他の薬剤と薬物相互作用を受ける可能性は低いと考えられた。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた試験で、CS-8958 及び R-125489 は主要なチトクローム P450 分子種を阻害せず、また誘導も起こさなかった (4.2.2.6-1、4.2.2.6-2)。

以上から、薬物動態学的な相互作用を起こす可能性は低いと考えられ、薬物動態学的な相互作用を検討する臨床薬理試験は実施していない。

3.5 臨床分離ウイルスの薬剤感受性及び耐性化

インフルエンザウイルス感染症患者を対象として実施された全試験において、被験者から治験薬投与前及び投与後 2 時点のウイルスを分離し、R-125489 及びオセルタミビル活性体に対する感受性を、ノイラミニダーゼ阻害活性 (IC_{50}) を指標として検討した。

被験者から治験薬投与前に分離したウイルスの薬剤感受性を検討した結果、2007/08 年シーズンに実施した第 II 相単回投与試験 (5.3.5.1-1) 及び台湾第 II 相試験 (5.3.5.1-2) では、R-125489 の IC_{50} が高値であるウイルスは認められず、良好な感受性が確認された。オセルタミビル活性体の IC_{50} が高値であるウイルスは H1N1 亜型 (以下、AH1 型) では分離ウイルス 333 検体中 5 検体に認められ、いずれもオセルタミビル耐性で知られる H274Y 変異が認められた。H3N2 亜型 (以下、AH3 型) 及び B 型ではオセルタミビル活性体の IC_{50} が高値であるウイルスは分離されなかった。2008/09 年シーズンに実施した第 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 6 試験では、R-125489 の IC_{50} が高値のウイルスは分離されず、良好な感受性が確認された。オセルタミビル活性体の IC_{50} は AH1 型ではすべての分離ウイルスで高値を示し、そのほとんどに H274Y 変異が確認された。AH3 型及び B 型ではオセルタミビル活性体の IC_{50} が高値であるウイルスは分離されなかった。

治験薬投与によるウイルスの耐性化を検討した結果、治験薬投与前後で、R-125489 又はオセルタミビル活性体の IC_{50} が著しく増加したウイルスは認められず、CS-8958 又はリン酸オセルタミビル投与による耐性化は確認されなかった。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

CS-8958 の有効性評価は、成人患者を対象とした 5 試験（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]）及び小児及び未成年患者を対象とした 2 試験（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]）で行い、吸入用容器が使用可能な全年齢層を対象とした。なお、小児患者を対象とした試験のうち小児 PK 試験（5.3.3.2-1）でも有効性を検討しているが、薬物動態の評価が主目的であり、被験者が少なく、また無作為化及び盲検化も行っていないことから、有効性評価の対象には含めなかった。また、本項（「2.5.4 有効性の概括評価」）及び「2.7.3 臨床の有効性」では、成人対象試験である台湾第 II 相試験（5.3.5.1-2）に組み入れられた 18～19 歳の被験者は成人として評価し、小児対象試験である 10 歳代対象試験（5.3.5.1-6）に組み入れられた 15 歳以上の被験者は小児として評価した。有効性評価対象被験者数（FAS）は成人 1861 名、小児 304 名で、このうち CS-8958 投与群の被験者は成人 1289 名、小児 242 名であった。

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）は 2007/08 年シーズン、検証的試験を含むその他の試験は 2008/09 年シーズンに実施した。国立感染症研究所感染症情報センターの情報によると、2007/08 年シーズンの型別のインフルエンザウイルス分離・検出状況は AH1 型が 81.5%を占め、AH3 型及び B 型はそれぞれ 11.3%、6.8%であった。2008 年 1 月下旬のピークまではほとんどが AH1 型であったが、その後 AH1 型が減少するとともに AH3 型と B 型がやや増加した²⁰⁾。2008/09 年シーズンの 4 月上旬までの型別インフルエンザウイルス分離・検出状況は前シーズンに引き続き AH1 型が最も多く 53.6%を占め、AH3 型及び B 型はそれぞれ 25.8%、20.6%であった。2009 年 1 月下旬のピーク時には AH1 型が流行の中心で次いで AH3 型が多く、その後 AH1 型と AH3 型が減少するとともに B 型が増加した²¹⁾。2008/09 年シーズンは AH1 型ウイルスのうち 99.6%がオセルタミビル耐性（H274Y 変異）株であったが²²⁾、AH3 型及び B 型は、主な流行株に明確なオセルタミビル耐性は認められなかった²¹⁾。

4.2 対象とした被験者

成人を対象とした試験では、インフルエンザウイルスキットによる判定が陽性で、腋窩体温が 37.5℃ 以上、あるいは耳内体温が 37.8℃ 以上（台湾第 II 相試験 [5.3.5.1-2] のみ）、かつインフルエンザ症状が発現してから 36 時間以内の 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。小児を対象とした試験では、インフルエンザウイルスキットによる判定が陽性で、腋窩体温が 38.0℃ 以上（10 歳代対象試験 [5.3.5.1-6] は 37.5℃ 以上）、かつインフルエンザ症状が発現してから 36 時間以内の 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。通常、インフルエンザウイルス感染症の診断は臨床症状、流行状況や患者との接触歴、インフルエンザウイルスキットによる判定や抗体検査などにに基づき行われる。特に抗ウイルス薬の適正使用や感染管理のためには迅速な診断が不可欠であり、国内ではインフルエンザウイルスキットが基本的な検査として急速に普及、一般化している。したがって、有効性評

価を行った各試験で組み入れられた被験者は通常診療におけるインフルエンザウイルス感染症の診断方法と全く同じ方法により診断されたとと言える。また、組み入れられた被験者から分離されたウイルスの型・亜型の分布は 2007/08 年に実施した第 II 相単回投与試験 (5.3.5.1-1) では AH1 型が 89.1%、AH3 型が 6.2%、B 型が 0.6%であり、2008/09 年に実施した 5 試験では AH1 型が 49.2~69.8%、AH3 型が 21.2~32.3%、B 型が 0~22.5%であり、前述 (4.1 項) の型別のインフルエンザウイルス分離・検出状況と大差ない。すなわち、検討した被験者集団は当該シーズンの流行状況を反映したものであった。

インフルエンザウイルス感染症が重症化する懸念のあるハイリスク患者 (慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、免疫機能不全患者、妊婦、乳幼児、高齢者) は抗インフルエンザウイルス薬による治療の重要性は極めて高く、市販後の使用が想定される。しかし、有効性、安全性評価の観点から、成人対象の試験では慢性呼吸器疾患患者、慢性腎機能障害患者、及び妊婦を、小児対象の試験では、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、及び免疫機能低下患者をそれぞれ対象から除外し、有効性の評価は行わなかった。また、乳児への投与は行われなかった。

4.3 試験デザイン

有効性を評価した 7 試験のうち、成人を対象とした 3 試験 (第 II 相単回投与試験 [5.3.5.1-1]、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]) 及び小児を対象とした 9 歳以下対象試験 (5.3.5.1-5) は実薬対照、無作為化二重盲検比較試験であり、台湾第 II 相試験 (5.3.5.1-2) はプラセボ対照、無作為化二重盲検比較試験、吸入用容器比較試験 (5.3.5.2-1) は無作為化非盲検比較試験、10 歳代対象試験 (5.3.5.1-6) は非対照無作為化二重盲検比較試験として実施した。有効性を評価した 7 試験の要約を表 2.5.4.3-1 に示す。

表 2.5.4.3-1 有効性評価の対象となる臨床試験の要約

試験名 (資料番号)	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)	10 歳代対象試験 (5.3.5.1-6)	9 歳以下対象試験 (5.3.5.1-5)
(全試験共通)・A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 (インフルエンザウイルスキットによる判定) ・発症から 36 時間以内							
対象	腋窩体温が 37.5℃以上 20 歳以上、64 歳以下	耳内体温が 37.8℃以上 18 歳以上、64 歳以下	腋窩体温が 37.5℃以上 20 歳以上	腋窩体温が 37.5℃以上 20 歳以上	腋窩体温が 37.5℃以上 20 歳以上	腋窩体温が 37.5℃以上 10 歳以上 19 歳以下	腋窩体温が 38.0℃以上 9 歳以下
無作為化の有無	無作為化	無作為化	無作為化	無作為化	無作為化	無作為化	無作為化
盲検化レベル	二重盲検	二重盲検	二重盲検	二重盲検	非盲検	二重盲検	二重盲検
対照薬	リン酸オセルタミビル	プラセボ	リン酸オセルタミビル	リン酸オセルタミビル	なし	なし	リン酸オセルタミビル
CS-8958 1 回投与量	5 mg、10 mg、20 mg	10 mg、20 mg	20 mg、40 mg	20 mg	40 mg	20 mg、40 mg	20 mg、40 mg
CS-8958 投与回数	単回	単回	単回	1 日 1 回、2 日間	単回	単回	単回
吸入用容器	吸入器 A*	吸入器 A*	吸入器 A*	吸入器 A*	吸入器 A*、 ツインキャップス	吸入器 A*	吸入器 A*
主要評価項目	体温が平熱に回復するまでの時間 (腋窩体温が 36.9℃以下 の状態が 24 時間以上 継続)	体温が平熱に回復するまでの時間 (耳内体温が 37.2℃以下 の状態が 24 時間以上 継続)	インフルエンザ罹病 時間 (7 症状 ^{a)} がすべて改善 した状態が 21.5 時間以上 継続)	インフルエンザ罹病 時間 (7 症状 ^{a)} がすべて改善 した状態が 21.5 時間以上 継続)	インフルエンザ罹病 時間 (7 症状 ^{a)} がすべて改善 した状態が 21.5 時間以上 継続)	インフルエンザ罹病 時間 (7 症状 ^{a)} がすべて改善 した状態が 21.5 時間以上 継続)	インフルエンザ罹病 時間 (2 症状 ^{b)} がすべて改善 し、かつ腋窩体温が 37.4℃以下の状態が 21.5 時間以上継続)
主な副次評価項目	インフルエンザ罹病 時間 (7 症状 ^{a)} がすべて改善 した状態が 24 時間以上 継続)	インフルエンザ罹病 時間 (7 症状 ^{a)} がすべて改善 した状態が 24 時間以上 継続)	体温が平熱に回復するまでの時間 (腋窩体温が 36.9℃以下 の状態が 21.5 時間以上 継続)	体温が平熱に回復するまでの時間 (腋窩体温が 36.9℃以下 の状態が 21.5 時間以上 継続)	体温が平熱に回復するまでの時間 (腋窩体温が 36.9℃以下 の状態が 21.5 時間以上 継続)	体温が平熱に回復するまでの時間 (腋窩体温が 36.9℃以下 の状態が 21.5 時間以上 継続)	体温が平熱に回復するまでの時間 (腋窩体温が 37.4℃以下 の状態が 21.5 時間以上 継続)
有効性の主たる解析 対象集団	PPS	PPS	FAS	PPS	FAS	FAS	FAS
被験者数	324 名	182 名	1003 名 ^{c)}	187 名	183 名	120 名	186 名
実施時期	2007/08 年シーズン	2007/08 年シーズン	2008/09 年シーズン	2008/09 年シーズン	2008/09 年シーズン	2008/09 年シーズン	2008/09 年シーズン
実施国	日本	台湾	日本、台湾、韓国、 香港	日本	日本	日本	日本

a) 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、咳

b) 鼻症状、咳

c) 実施国別の内訳は、日本 787 名、台湾 188 名、韓国 21 名、香港 7 名

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

4.3.1 対照薬

現在、国内のインフルエンザウイルス感染症の治療には抗インフルエンザウイルス薬を使用することが一般的となっている。このような状況下、CS-8958の有効性を評価するためにプラセボを対照薬とした場合、被験者の同意取得に影響を及ぼし、臨床試験の実施可能性が低下することが考えられた。そこで、原則としてインフルエンザウイルス感染症に対して有効性が確立している既存のノイラミニダーゼ阻害剤を対照薬とした試験を実施することとした。ザナミビル水和物は吸入剤であり、CS-8958と同じ投与経路である。ザナミビル水和物を対照薬とした場合、CS-8958に特有の有害事象が正確に評価できるが、異なる製剤を用いていることから、二重盲検比較試験の実施は困難である。仮に、二重盲検比較試験とする場合には吸入回数が必要以上に増加することになる。また、ザナミビル水和物は国内臨床試験で有効性が検証されていないこと²³⁾から、CS-8958の有効性評価が困難となる可能性は否定できない。一方、リン酸オセルタミビルは国内外の臨床試験でプラセボに対する優越性を示すことでインフルエンザウイルス感染症に対する有効性が検証されており、現在最も汎用されている薬剤である。以上よりリン酸オセルタミビルが対照薬として適切であると判断した。

成人対象試験では二重盲検比較試験とした4試験のうち、第Ⅱ相単回投与試験(5.3.5.1-1)、第Ⅲ相国際共同試験(5.3.5.1-3)、及び第Ⅱ相反復投与試験(5.3.5.1-4)はリン酸オセルタミビルを対照とした。台湾第Ⅱ相試験(5.3.5.1-2)はプラセボ対照試験とした。

小児対象試験では、9歳以下対象試験(5.3.5.1-5)はリン酸オセルタミビルを対照とし、10歳代対象試験(5.3.5.1-6)はリン酸オセルタミビルが10歳以上の未成年への使用を原則差し控えることになっていることから^{11, 12)}非対照試験とした。

4.3.2 有効性の評価項目

第Ⅱ相単回投与試験(5.3.5.1-1)及び台湾第Ⅱ相試験(5.3.5.1-2)は体温が平熱に回復するまでの時間を主要評価項目とした。第Ⅱ相単回投与試験(5.3.5.1-1)及び台湾第Ⅱ相試験(5.3.5.1-2)は患者に対してCS-8958を投与する初めての試験であり、proof of conceptの位置づけとして、CS-8958の抗インフルエンザウイルス薬としての有効性を評価することを目的とした。その際、発熱がインフルエンザウイルス感染症の重要な症状の一つであり、客観的かつ定量的な指標であることから、発熱症状に着目し、主要評価項目とした。平熱は腋窩体温で36.9°C以下と規定し²⁴⁾、台湾第Ⅱ相試験(5.3.5.1-2)では耳内体温で測定していることから37.2°C以下とした²⁵⁾。体温が平熱に回復するまでの時間は治験薬の初回投与終了時刻から、平熱が24時間以上継続する最初の時点までの時間と規定した。

第Ⅱ相単回投与試験(5.3.5.1-1)における有効性の判定基準はリン酸オセルタミビルとプラセボの効果の差を見積もり、CS-8958がその差以上劣らないことを示すこととした。過去のリン酸オセルタミビルの臨床試験結果を参考とすると、リン酸オセルタミビルとプラセボとの体温が平熱に回復するまでの時間の中央値の差は概ね24時間以上であった。したがって、中央値の差(CS-8958各群－リン酸オセルタミビル群)の95%信頼区間の上限が24時間未満であった場合に、CS-8958は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と判定し

た。台湾第Ⅱ相試験(5.3.5.1-2)ではプラセボを対照にCS-8958の有効性を探索的に検討した。

なお、第Ⅱ相単回投与試験(5.3.5.1-1)及び台湾第Ⅱ相試験(5.3.5.1-2)では、体温が平熱に回復するまでの時間を主要評価項目としたが、有効性の評価は主要評価項目(体温が平熱に回復するまでの時間)のみならず、インフルエンザ罹病時間なども踏まえて行った。

一方、検証的試験を含むその他の試験ではインフルエンザ罹病時間を主要評価項目とした。インフルエンザ罹病時間はリン酸オセルタミビルの国内外の臨床試験で主要評価項目として用いられ、プラセボに対する有効性が検証された評価指標である。実薬対照としたCS-8958の各試験では対照薬にリン酸オセルタミビルを設定していること、また、第Ⅲ相国際共同試験(5.3.5.1-3)ではリン酸オセルタミビルに対する非劣性の検証を目的としたことから、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目とした。

インフルエンザウイルス感染症は1～2日の短い潜伏期の後、発熱とともに頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗などの全身症状が現れ、それと同時、もしくはやや遅れて鼻症状や咳、喉の痛みなどの呼吸器症状が発現する。発熱と全身症状は3～5日程度、呼吸器症状は1週間程度で軽快することが多いが、疲労感、咳などの一部の症状は1～2週間程度持続することもある²⁶⁾。これらの臨床症状により、患者はQOL (Quality of Life) 低下を来し、日常生活を維持できなくなる。したがって、これらすべての症状が軽快するまでの時間を評価し、その時間の短縮を確認することは臨床的に重要であり、かつCS-8958の抗インフルエンザウイルス薬としての有効性を評価する上で適切である。

インフルエンザ罹病時間は治験薬の初回投与終了時刻から、患者日記に記載される各インフルエンザ症状(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、咳)について、すべての症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上継続する最初の時点までの時間と規定した。9歳以下対象試験(5.3.5.1-5)については、対象年齢に小学校就学前の年齢層が含まれており、インフルエンザ症状の評価項目として規定した7項目すべてを自己評価させることは困難である。そこで、小児の急性呼吸器疾患の重症度評価スケールとして使用されているCARIFSスコア²⁷⁾の項目のうち、保護者が客観的に評価できる指標として鼻症状及び咳の2つの症状について4段階で評価し、これに全身症状の一つである発熱の評価を統合して、インフルエンザ罹病時間として評価することとした。すなわち、治験薬の初回投与終了時刻から、患者日記に記載される鼻症状及び咳の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21.5時間以上継続する最初の時点までの時間と規定した。

この他に、CS-8958はノイラミニダーゼ阻害によるウイルス増殖抑制作用に基づき臨床効果を示す薬剤であることから、有効性評価の対象となる全試験において、副次評価項目としてウイルス力価を設定した。ウイルス力価は治験薬投与前(Visit 1)、投与3日目(Visit 2: 投与2～4日目)及び投与6日目(Visit 3: 投与5～7日目)に、被験者の鼻腔又は咽頭のぬぐい液を採取し評価した。

4.3.3 有効性検証のための非劣性試験

第Ⅲ相国際共同試験（5.3.5.1-3）は主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間について、リン酸オセルタミビルに対する CS-8958 の非劣性を検証する試験であり、本治験の結果を用いて成人インフルエンザウイルス感染症に対する CS-8958 の有効性を検証した。非劣性限界値は CS-8958 の有効性、すなわちプラセボに対する優越性を保証する値として設定した。過去のリン酸オセルタミビルの臨床試験結果を参考とし、以下の観点から非劣性限界値は 18 時間とした。

- ・ 国内外で実施された臨床試験におけるリン酸オセルタミビルとプラセボの中央値の差より小さい値
- ・ 海外 3 試験の併合解析におけるリン酸オセルタミビルとプラセボの中央値の差の 95% 信頼区間の下限より小さい値

よって本治験では、インフルエンザ罹病時間の中央値の差（CS-8958 各群 - リン酸オセルタミビル群）の 95% 信頼区間の上限が 18 時間未満であった場合に、CS-8958 は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と判定した。

本治験は試験の分析感度を保つために過去のリン酸オセルタミビルの臨床試験と類似した試験デザインで実施した。ただし、本治験の選択基準はインフルエンザウイルスキットによる判定を設定したが、リン酸オセルタミビルの臨床試験はインフルエンザウイルスキットは用いられておらず、体温に加え、臨床症状による選択基準を設定されていた。それぞれの基準は異なったが、前述のリン酸オセルタミビルの臨床試験では、インフルエンザウイルス感染が確認された被験者が主たる解析対象集団とされていたことから、両者の解析対象集団に大きな違いはなく、有効性の評価に及ぼす影響は少ないと考えられた。

4.3.4 統計・解析方法

インフルエンザ罹病時間の中央値はカプランマイヤー法により推定し、中央値の差の 95% 信頼区間は一般化ウイルコクソン検定統計量に基づき算出した。群間比較の検定手法には一般化ウイルコクソン検定を用いた。なお、治験終了時まですべての症状の改善が 21.5 時間（第Ⅱ相単回投与試験 [5.3.5.1-1] 及び台湾第Ⅱ相試験 [5.3.5.1-2] は 24 時間）以上継続することが確認できなかった場合は患者日記に記載される最終測定時刻で打ち切りとして扱った。また、体温が平熱に回復するまでの時間についても同様の解析を行った。

ウイルス力価については、検査実施時期ごとに投与群別の要約統計量を算出した。検出限界値（1.5 log TCID₅₀/mL）未満の場合は 1.5 として扱った。また、検査実施時期ごとに投与群別の検出限界値未満となる被験者の割合を算出した。群間の比較には Fisher の正確検定を用いた。

4.4 有効性成績に基づく臨床推奨用法・用量

4.4.1 成人患者の有効性

第Ⅱ相単回投与試験（5.3.5.1-1）において、CS-8958 5 mg、10 mg、20 mg を単回吸入投与したときの有効性を検討したところ、有効性の主要評価項目である体温が平熱に回復するまでの

時間の結果から、CS-8958 単回吸入投与は抗インフルエンザウイルス薬として有効であると考えられた。中央値は CS-8958 10 mg 群と 20 mg 群で同程度であり、統計的に有意な用量反応関係は認められなかったものの、 Kaplan-Meier プロットの推移では CS-8958 の用量を増加すると効果が増す傾向が認められ、その中で CS-8958 20 mg 群がリン酸オセルタミビル群に最も近いと考えられた。しかし、体温が平熱に回復するまでの時間では、最高用量の CS-8958 20 mg でもリン酸オセルタミビルに比して十分な効果を示すことができず、用量を増加することにより効果を発揮し得ることが示唆された。

そこで、第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) では、20 mg 単回吸入投与群に加えて新たに 40 mg 単回吸入投与群を設定することとした。また、第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) と並行して、1 日 1 回 20 mg を 2 日間吸入投与する群を設定した第 II 相反復投与試験 (5.3.5.1-4) を実施した。

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の中央値は CS-8958 20 mg 群で 85.8 h、CS-8958 40 mg 群で 73.0 h、リン酸オセルタミビル群で 73.6 h であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差 (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。また、用量反応性の検討では、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群に比べてインフルエンザ罹病時間が有意に短く ($P=0.0384$)、用量反応関係が示された。投与 3 日目のウイルス力価が検出限界値 ($1.5 \log \text{TCID}_{50}/\text{mL}$) 未満となった被験者の割合は CS-8958 20 mg 群で 65.9%、CS-8958 40 mg 群で 72.4%、リン酸オセルタミビル群で 62.3% であり、CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった ($P=0.0063$)。

第 II 相反復投与試験 (5.3.5.1-4) では、インフルエンザ罹病時間の中央値は CS-8958 20 mg 2 回群で 86.0 h、リン酸オセルタミビル群で 87.4 h であり、中央値の差 (95%信頼区間) は -1.4 (-27.6~7.3) h と、CS-8958 20 mg 2 回群はリン酸オセルタミビル群と同程度の効果が認められた。また、投与 3 日目のウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は CS-8958 20 mg 2 回群で 75.0%、リン酸オセルタミビル群で 67.5% であったが、治験薬投与前の割合 (それぞれ 14.3%、7.5%) を考慮すると、意味のある差ではなかった。

よって、第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) と第 II 相反復投与試験 (5.3.5.1-4) の結果から、CS-8958 40 mg の単回吸入投与と CS-8958 20 mg の 2 回吸入投与はいずれも有効であると考えられた。

4.4.2 ウイルス型・亜型別の有効性 (成人)

ウイルス型・亜型別の有効性はリン酸オセルタミビルを対照薬とした検証的試験であり、有効性を評価した臨床試験の中で最も大規模な試験である第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) の結果より評価した。

AH1 型 (CS-8958 20 mg 群 215 名、CS-8958 40 mg 群 218 名、リン酸オセルタミビル群 212

名)では、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群、及びリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復し、中央値は CS-8958 20 mg 群で 82.9 h、CS-8958 40 mg 群で 74.0 h、リン酸オセルタミビル群で 77.5 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で 5.4 (-10.7~11.6) h、CS-8958 40 mg 群で -3.5 (-15.2~6.8) h であり、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった。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は CS-8958 20 mg 群で 68.1%、CS-8958 40 mg 群で 71.8%、リン酸オセルタミビル群で 57.1% であり、CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった ($P = 0.0212$ [CS-8958 20 mg 群]、 $P = 0.0017$ [CS-8958 40 mg 群])。

本治験では AH1 型と判定された被験者から分離されたウイルス検体のうち 99.7% にオセルタミビル耐性 H274Y 変異が認められた。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は CS-8958 各群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高く、オセルタミビル耐性株に対して CS-8958 が抗ウイルス効果を発揮した結果であると考えられた。

AH3 型 (CS-8958 20 mg 群 102 名、CS-8958 40 mg 群 108 名、リン酸オセルタミビル群 112 名) では、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群と同様な推移で回復したが、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅かった。中央値は CS-8958 20 mg 群で 91.2 h、CS-8958 40 mg 群で 72.5 h、リン酸オセルタミビル群で 67.5 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で 23.7 (3.4~38.7) h、CS-8958 40 mg 群で 5.0 (-7.3~19.8) h であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が有意に長かった ($P = 0.0141$)。CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった。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は CS-8958 20 mg 群で 61.4%、CS-8958 40 mg 群で 72.0%、リン酸オセルタミビル群で 71.8% であり、CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群では同程度であった。

以上より、リン酸オセルタミビル群との比較において、CS-8958 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 型は第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) における B 型の被験者数が少ない (CS-8958 20 mg 群 2 名、リン酸オセルタミビル群 1 名) ため評価できなかった。台湾第 II 相試験 (5.3.5.1-2) では、B 型と判定された被験者が 33 名 (CS-8958 10 mg 群 12 名、CS-8958 20 mg 群 12 名、プラセボ群 9 名) であった。B 型のインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットは CS-8958 各群でプラセボ群より早く回復する推移を示した。インフルエンザ罹病時間の中央値は CS-8958 10 mg 群で 62.4 h、20 mg 群で 58.4 h、プラセボ群で 112.8 h であった。よって、B 型に対して CS-8958 40 mg を投与した場合においても同様に効果が期待できるものと考えられた。なお、患者を対象とした全臨床試験で分離された B 型ウイルスに対する R-125489 とオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性 (IC_{50}) はそれぞれ 9.0~29 nM、8.2~53 nM であり、両者は同程度の活性を示していた (「2.7.2.4 特別な試験」参照)。

4.4.3 小児患者の有効性

9歳以下対象試験（5.3.5.1-5）において、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下）の中央値はCS-8958 20 mg 群で56.4 h、CS-8958 40 mg 群で55.4 h、リン酸オセルタミビル群で87.3 hであった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差（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、リン酸オセルタミビル群に比べて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、ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与3日目では各群で同程度であったが、投与6日目ではCS-8958 20 mg 群で93.3%、CS-8958 40 mg 群で86.9%、リン酸オセルタミビル群で79.0%であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と比較して有意に高く（ $P=0.0346$ ）、抗ウイルス効果が示された。

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の中央値は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。この結果はCS-8958 20 mg 群と40 mg 群との用量反応関係が示された、成人対象の有効性検証試験である第III相国際共同試験の結果と類似していた。

以上より、CS-8958 は9歳以下では20 mg 単回吸入投与及び40 mg 単回吸入投与ともに有効であり、10歳代では40 mg 単回吸入投与で20 mg 単回吸入投与に比べてより十分な効果を発揮すると考えられた。

4.4.4 ウイルス型・亜型別の有効性（小児）

リン酸オセルタミビルを対照薬とした9歳以下対象試験（5.3.5.1-5）についてウイルス型・亜型別の有効性を評価した。

AH1型（CS-8958 20 mg 群40名、CS-8958 40 mg 群40名、リン酸オセルタミビル群32名）では、インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下）のカプランマイヤープロットで、CS-8958 20 mg 群及びCS-8958 40 mg 群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向が認められ、中央値はCS-8958 20 mg 群で44.3 h、CS-8958 40 mg 群で49.6 h、リン酸オセルタミビル群で110.5 hであった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）はCS-8958 20 mg 群で-66.2（-81.2～-18.5）h、CS-8958 40 mg 群で-60.9（-71.0～-10.2）hであり、CS-8958 各群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が有意に短かった（ $P=0.0012$ [CS-8958 20 mg 群]、 $P=0.0079$ [CS-8958 40 mg 群]）。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与3日目ではCS-8958 20 mg 群で56.4%、CS-8958 40 mg 群で62.5%、リン酸オセルタミビル群で56.3%と各群で同程度であった。投与6日目ではCS-8958 20 mg 群で100.0%、CS-8958 40 mg 群で90.0%、リン酸オセルタミビル群で75.0%であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高く（ $P=0.0009$ ）、CS-8958 40 mg 群でも高い傾向が認められた。

本治験では AH1 型と判定された被験者から分離されたウイルス検体のうち 96.4%にオセルタミビル耐性 H274Y 変異が認められた。したがって、この結果は小児患者でのオセルタミビル耐性株に対するリン酸オセルタミビルの臨床効果の低下を示唆していると考えられ、これに対して CS-8958 はオセルタミビル耐性株に対しても十分な臨床効果を発揮することが示唆された。

AH3 型 (CS-8958 20 mg 群 12 名、CS-8958 40 mg 群 11 名、リン酸オセルタミビル群 16 名) では、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群よりも回復が遅れる傾向が認められ、中央値は CS-8958 20 mg 群で 70.4 h、CS-8958 40 mg 群で 88.6 h、リン酸オセルタミビル群で 44.3 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で 26.2 (-24.8~51.2) h、CS-8958 40 mg 群で 44.4 (-14.8~68.5) h であり、CS-8958 各群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が長い傾向が認められた。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目では CS-8958 20 mg 群で 41.7%、CS-8958 40 mg 群で 63.6%、リン酸オセルタミビル群で 75.0%であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて有意差は認められないものの低い値であった。投与 6 日目では CS-8958 20 mg 群で 90.9%、CS-8958 40 mg 群で 90.9%、リン酸オセルタミビル群で 100.0%と各群で同程度であった。

B 型 (CS-8958 20 mg 群 9 名、CS-8958 40 mg 群 10 名、リン酸オセルタミビル群 10 名) では、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群よりも回復が早い傾向が認められ、中央値は CS-8958 20 mg 群で 83.5 h、CS-8958 40 mg 群で 77.6 h、リン酸オセルタミビル群で 127.8 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で -44.3 (-93.8~36.1) h、CS-8958 40 mg 群で -50.2 (-104.4~10.4) h であり、CS-8958 各群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が認められた。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目では CS-8958 20 mg 群で 22.2%、CS-8958 40 mg 群で 30.0%、リン酸オセルタミビル群で 10.0%、投与 6 日目では CS-8958 20 mg 群で 66.7%、CS-8958 40 mg 群で 70.0%、リン酸オセルタミビル群で 60.0%であり、各群で同程度であった。

以上より、リン酸オセルタミビル群との比較において、AH1 型では CS-8958 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群ともに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 はリン酸オセルタミビルと比較して、AH3 型では効果が弱く、B 型では効果が強い可能性が示唆された。

4.4.5 臨床推奨用法・用量

有効性に基づく臨床推奨用法・用量は成人患者では第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) で得られた 20 mg 及び 40 mg 単回吸入投与の有効性と、第 II 相反復投与試験 (5.3.5.1-4) で得られた 20 mg 2 回吸入投与の有効性をそれぞれ比較し、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 の単回投与はいずれも有効であると考えられた。しかし、20 mg 2 回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。

一方、小児については、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) 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小児インフルエンザウイルス感染症に対する有効性を評価した。9 歳以下対象試験 (5.3.5.1-5) では、対照薬としたリン酸オセルタミビルに対する 20 mg 単回吸入投与と 40 mg 単回吸入投与の相対的な臨床効果は成人対象の第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) の結果と異なる傾向であった。このことは、オセルタミビル耐性ウイルスに対するリン酸オセルタミビルの臨床効果への影響が小児患者では大きいこと¹⁶⁾が理由として考えられた。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル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、いずれも約 30 時間早く改善していることから、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、オセルタミビル耐性ウイルス (AH1 型) 感染患者に高い効果があると考えられた。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 単回吸入投与と 40 mg 単回吸入投与でのインフルエンザ罹病時間の中央値は第 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。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、特に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²⁸⁾。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。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

5.1.1 安全性評価対象試験及び安全性解析対象被験者

CS-8958 の安全性評価では、インフルエンザウイルス感染症患者である「感染被験者」と、感染のない「非感染被験者」に分けて集計した。評価対象試験は、感染被験者を対象とした第 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、非感染被験者を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1)、第 I 相高用量単回投与試験 (5.3.3.1-2)、市販用吸入用容器 PK 試験 (5.3.3.1-3)、第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-4)、高齢者 PK 試験 (5.3.3.3-1)、腎機能低下者 PK 試験 (5.3.3.3-2) の 6 試験とした。感染被験者 2218 名が登録され、GCP 違反 (同意取得違反) が認められた 3 名及び治験薬を全く投与されなかった 7 名を除いた 2208 名を安全性解析対象集団とした。非感染被験者については、登録され治験薬が投与された 136 名を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団の感染被験者のうち、成人は 1870 名、小児は 338 名であった。安全性解析対象集団の非感染被験者 136 名のうち、65 歳以上の高齢者は 16 名、腎機能低下者は 13 名であった。

なお、本項 (「2.5.5 安全性の概括評価」) 及び「2.7.4 臨床的安全性」では、成人対象試験である台湾第 II 相試験 (5.3.5.1-2) に組み入れられた 18~19 歳の被験者は成人被験者に含めて評価し、また、小児対象試験である 10 歳代対象試験 (5.3.5.1-6) に組み入れられた 15 歳以上の被験者は小児被験者に含め評価した。

「2.7.4.1.1.2.4 併合解析」に記載した併合解析結果の詳細は CTD 第 5 部に添付した (5.3.5.3-1)。

5.1.2 非臨床の毒性学的情報

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、抗原性試験、ウサギ眼粘膜刺激性試験、安全性薬理試験を実施した。単回及び反復投与毒性試験では、CS-8958 投与に起因する毒性学的変化は認められなかった (4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5、4.2.3.1-6、4.2.3.1-7、4.2.3.2-1、4.2.3.2-2、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5)。生殖発生毒性試験 (4.2.3.5-1、4.2.3.5-2、4.2.3.5-3、4.2.3.5-4) のうち、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、親動物の妊娠期間の摂餌量の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

(4.2.3.5-4)。遺伝毒性試験 (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)、抗原性試験 (4.2.3.7-1) の結果は陰性であった。ウサギ眼粘膜刺激性試験の結果、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)。安全性薬理試験では、CS-8958 投与により臨床上的問題となるような所見は認められなかった (4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)。

CS-8958 と同じ作用機序のザナミビル水和物、リン酸オセルタミビルはそれぞれ薬剤との因

果関係は不明であるものの、服用後に異常行動などの精神・神経症状が発現した例が報告されている。CS-8958 は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変化は認められなかった (4.2.1.3-1、4.2.1.3-2、4.2.1.3-3、4.2.1.3-4)。また、幼若ラットを用いた単回及び反復吸入毒性試験でも、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 (4.2.3.1-7、4.2.3.2-5)。

5.2 曝露の程度及び被験者集団の特徴

感染被験者での CS-8958 最大曝露量は 40 mg (20 mg 2 回を含む) で、成人感染被験者 606 名、小児感染被験者 141 名が規定量 40 mg を吸入した。規定量を超えて吸入した被験者については、5.7.1 項へ記載した。非感染被験者での CS-8958 最大曝露量は 200 mg (40 mg×5 回) (6 名) であった。

CS-8958 が投与された感染被験者 1571 名のうち、成人感染被験者は 1295 名、小児感染被験者は 276 名であった。感染被験者の男女比率は成人感染被験者、小児感染被験者ともにほぼ同率であった。成人感染被験者の年齢内訳は 20 歳未満が 0.7% (9 名)、20 歳以上 40 歳未満が 69.0% (894 名)、40 歳以上 65 歳未満が 28.9% (374 名)、65 歳以上が 1.4% (18 名)、小児感染被験者の年齢内訳は 6 歳未満が 10.1% (28 名)、6 歳以上 13 歳未満が 73.9% (204 名)、13 歳以上 16 歳未満が 11.2% (31 名)、16 歳以上が 4.7% (13 名) であった。なお、CS-8958 が投与された小児感染被験者の最低年齢は 3 歳 (40 mg 群 1 名) であった。

5.3 比較的良好にみられる有害事象

特にことわりのない限り、有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.12.0 の器官別大分類 (system organ class : SOC) 及び基本語 (preferred term : PT) で記述した。

有害事象は CS-8958 が投与された成人感染被験者 (CS-8958 成人感染被験者)、リン酸オセルタミビルが投与された成人感染被験者 (リン酸オセルタミビル成人感染被験者)、プラセボが投与された成人感染被験者 (プラセボ成人感染被験者)、CS-8958 が投与された小児感染被験者 (CS-8958 小児感染被験者)、及びリン酸オセルタミビルが投与された小児感染被験者 (リン酸オセルタミビル小児感染被験者) 別に集計した。

5.3.1 有害事象の発現状況

成人感染被験者では、CS-8958 で 25.1% (325/1295) に、リン酸オセルタミビルで 27.1% (139/513) に有害事象が発現した。比較的良好に見られる有害事象 (CS-8958 の発現率が 1.0% 以上) は下痢 (CS-8958 : 6.0%、リン酸オセルタミビル : 7.8%、以下同順)、悪心 (1.5%、2.1%)、鼻咽頭炎 (1.5%、2.3%)、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 (表 2.7.4.2-3 参照)。CS-8958 の発現率が 3.0% 以上であった SOC 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 (PT) は下痢、悪心、及び鼻咽頭炎であった (表 2.7.4.7-6 参照)。

小児感染被験者では、CS-8958 で 27.9% (77/276) に、リン酸オセルタミビルで 38.7% (24/62)

に有害事象が発現した。比較的良好に見られる有害事象（CS-8958 の発現率が 1.0%以上）は下痢（CS-8958：4.3%、リン酸オセルタミビル：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（表 2.7.4.2-4 参照）。CS-8958 の発現率が 3.0%以上であった SOC 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、胸郭および縦隔障害」6.2%（17/276）であり、このうち主な有害事象（PT）は下痢、上気道の炎症、胃腸炎、及び気管支炎であった（表 2.7.4.7-7 参照）。

CS-8958 が投与された成人非感染被験者では、12.3%（14/114）に有害事象が認められた。比較的良好に見られる有害事象（発現率が 1.0%以上）は下痢 3.5%（4 名）であった（表 2.7.4.7-8 参照）。

成人、小児ともに、CS-8958 が投与された感染被験者の有害事象発現率はリン酸オセルタミビルが投与された感染被験者と同程度であった。成人と小児の感染被験者で、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」が共通して多く認められたが、いずれも重篤なものは認められなかった。

成人感染被験者では、浮動性めまいがリン酸オセルタミビルに比べて CS-8958 で発現率が高かった（CS-8958：1.0% [13/1295]、リン酸オセルタミビル：0.0% [0/513]）。CS-8958 で発現した浮動性めまいは軽度が 10 名、中等度が 3 名であり、いずれも回復が確認された。小児感染被験者では、リン酸オセルタミビルに比べて CS-8958 で発現率が高かった有害事象はなかった。

5.3.2 関連ありの有害事象の発現状況

成人感染被験者では、CS-8958 で 11.1%（144/1295）に、リン酸オセルタミビルで 13.5%（69/513）に、「関連あり」の有害事象が発現した。比較的良好に見られる「関連あり」の有害事象（CS-8958 の発現率が 1.0%以上）は、下痢（CS-8958：5.1%、リン酸オセルタミビル：7.0%、以下同様）、及び悪心（1.0%、1.4%）であった（表 2.7.4.7-11 参照）。CS-8958 の発現率が 3.0%以上であった SOC は、「胃腸障害」であった（表 2.7.4.7-11 参照）。

小児の感染被験者では、CS-8958 で 5.4%（15/276）に、リン酸オセルタミビルで 6.5%（4/62）に「関連あり」の有害事象が発現した。比較的良好に見られる「関連あり」の有害事象（CS-8958 で発現率が 1.0%以上）は下痢（2.9%、1.6%）及び嘔吐（1.1%、3.2%）であった（表 2.7.4.7-12 参照）。CS-8958 の発現率が 3.0%以上であった SOC は「胃腸障害」であった。（表 2.7.4.7-12 参照）。

CS-8958 が投与された非感染被験者では、114 名中 2 名（1.8%）に「関連あり」の有害事象が発現した。その内訳は下痢 1 名（0.9%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が同一被験者 1 名（0.9%）であった（表 2.7.4.7-13 参照）。

成人、小児ともに、CS-8958 が投与された感染被験者の「関連あり」の有害事象発現率はリン酸オセルタミビルが投与された感染被験者と同程度であった。CS-8958 投与被験者でのみ発現率が著しく増大する「関連あり」の有害事象は認められなかった。成人と小児の感染被験者

で下痢などの「胃腸障害」が共通して多く見られたが、その内訳に大きな差は認められず、発現率は成人の方が高かった。

5.4 重篤あるいは重要な有害事象

5.4.1 死亡例

全臨床試験を通じ、治験期間中に死亡した被験者は認められなかった。

5.4.2 その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団では、試験ごとに規定した有害事象収集期間中、CS-8958 が投与された被験者に重篤な有害事象は発現せず、リン酸オセルタミビルが投与された被験者（成人感染被験者 513 名、小児感染被験者 62 名）のうち成人感染被験者 2 名に 2 件、死亡以外の重篤な有害事象が認められた。有害事象収集期間後には、CS-8958 が投与された被験者（成人感染被験者 1295 名、小児感染被験者 276 名、非感染被験者 114 名）のうち成人感染被験者（CS-8958 40 mg 群）が出産した新生児 1 名に 4 件、死亡以外の重篤な有害事象が認められた。また、GCP 違反のため安全性解析対象集団から除外した被験者（3 名）のうち 1 名（CS-8958 20 mg 群）に 1 件、有害事象収集期間後に死亡以外の重篤な有害事象が認められた。いずれも第 III 相国際共同試験（5.3.5.1-3）の被験者である。

1 名は CS-8958 40 mg が投与された被験者（2 歳、女性）が出産した新生児で、胎児期に脳室拡張、出生後に脳奇形、低位耳介、及び小顎症が認められた。被験者に有害事象は認められなかった。治験実施計画書に「妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者」を除外基準として定めていたが、治験責任医師は治験薬投与に先立ち、問診にて被験者に妊娠の可能性が無いことを確認していたため、妊娠反応検査が判明する前に治験薬を投与した。しかし、服薬終了後に妊娠検査結果が陽性であったことが判明し、直ちに治験を中止した。被験者は、およそ妊娠 15 週であったと推定された。治験責任医師は出産まで被験者及び胎児への調査を継続し、当該有害事象が確認された。重篤と判定した理由は胎児期の脳室拡張が「障害のおそれ」、出生後認められた脳奇形が「障害」及び「先天異常」、その他の事象が「先天異常」であった。出生施設の担当医師は胎生期でのインフルエンザウイルス感染症罹患による可能性、又は偶発例である可能性も考えられるが、治験薬との因果関係を完全に否定することはできないため、治験薬との因果関係を関連ありと判定した。出生後に認められた有害事象はいずれも未回復である。

もう 1 名は CS-8958 20 mg が投与された被験者で、細菌性腸炎が認められた。本被験者は有害事象評価期間後に下痢が発現し、細菌性腸炎と診断された。重篤と判定した理由は「入院又は入院期間の延長」で、治験責任医師は治験薬服用終了後の発現であることから治験薬との因果関係を関連なしと判定した。発現した有害事象は回復したことが確認された。

リン酸オセルタミビル投与被験者 2 名に認められた有害事象 2 件の内容は肺炎 1 名、ワレンベルグ症候群 1 名であった。これらを重篤と判定した理由は「入院又は入院期間の延長」で、

ともに治験薬との因果関係は関連なしとされた。肺炎は回復、ワレンベルグ症候群は軽快したことが確認された。

5.4.3 重要な有害事象

成人感染被験者で CS-8958 に発現した重度の有害事象は気管支炎 3 名 (0.2%)、急性副鼻腔炎及び扁桃炎がそれぞれ 2 名 (0.2%)、下痢、嘔吐、胃腸の炎症、気管支肺炎、咽頭炎、肺炎、異常な夢、及び蕁麻疹がそれぞれ 1 名 (0.1%) であった。そのうち、重度の「関連あり」の有害事象は下痢、嘔吐、胃腸の炎症、異常な夢、及び蕁麻疹の各 1 名であった。小児感染被験者で CS-8958 に発現した重度の有害事象は気管支炎 1 名 (0.4%) であり、重度の「関連あり」の有害事象はなかった。CS-8958 に発現した重度の有害事象はいずれも回復が確認された。

CS-8958 が投与され、有害事象が発現し治験を中止した被験者は成人感染被験者で 13 名 (1.0%)、小児感染被験者で 1 名 (0.4%) であった。いずれも、治験を中止しているものの、CS-8958 の単回吸入投与又は 1 日 1 回 2 日間吸入投与が完了した後の中止であり、治療の中断につながる有害事象ではなかった。なお、いずれの有害事象も回復が確認された。

5.5 特殊集団における安全性評価

5.5.1 小児

小児対象試験で、CS-8958 が投与された被験者における有害事象の発現率は 27.9% (77/276)、CS-8958 が投与された成人感染被験者における有害事象の発現率は 25.1% (325/1295) であり、有害事象の発現率は小児と成人で同程度であった。全臨床試験を通じ、CS-8958 が投与された被験者のうち、最も若年であったのは 3 歳の被験者で、規定量 (40 mg) の治験薬を吸入し、関連ありの有害事象は発現せず治験を終了した。また、最も体重の軽かった被験者は 20 mg 群では 5 歳の女性の 14.5 kg、40 mg 群では 5 歳の男性の 16.2 kg であった。いずれの被験者も規定量の治験薬を吸入し、関連ありの有害事象は発現せず治験を終了した。

以上より、CS-8958 の小児集団における安全性に特に問題はないものと考えられた。

一方、成人被験者と比して、小児被験者での特有の有害事象として、譫妄、異常行動などの SOC で「精神障害」に分類される有害事象が認められた。この精神障害の有害事象は 10 歳代対象試験 (5.3.5.1-6) では 5.0% (6/120)、9 歳以下対象試験 (5.3.5.1-5) では 2.4% (3/123) に発現し、投与群別の内訳は CS-8958 20 mg 群 4 名、CS-8958 40 mg 群 5 名であった。いずれの有害事象も投与翌日までに発現した。重症度はいずれも軽度であり、インフルエンザ脳炎や脳症などの重篤な症状を発症した被験者はいなかった。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会臨床ワーキンググループが発表した「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 年 6 月 16 日)によると、リン酸オセルタミビルの服用の有無にかかわらず 10% 程度のインフルエンザウイルス感染症に罹患した小児患者に異常行動が認められると報告されている¹³⁾。また、小児対象試験で認められた精神障害に

分類される有害事象は本調査会で報告された異常行動と比較して、CS-8958 の投与により重症度を悪化させたり、発現率を増加させる傾向は認められなかった。

5.5.2 ハイリスク患者

慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、免疫機能不全患者、妊婦、乳幼児、及び高齢者は症状が重篤化して細菌による二次感染の合併や原疾患の悪化を伴うリスクがある。そこで、全臨床試験を通じ得られた安全性情報をもとに、これらハイリスク患者における CS-8958 の安全性評価を行った。

乳幼児は CS-8958 が投与された 5 歳以下の幼児 28 名が該当し、このうち 10 名 (35.7%) の被験者に有害事象が認められた。CS-8958 が投与された全小児感染被験者での有害事象発現率 27.9% (77/276) と比較してやや高かったが、5 歳以下の幼児に認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度で、回復が確認された (「2.7.4.5.1.1.1 幼児」及び表 2.7.4.7-58 参照)。乳児には投与されず安全性情報は収集されなかった。

高齢者は CS-8958 が投与された 65 歳以上の被験者 18 名が該当し、うち 5 名 (27.8%) の被験者に有害事象が認められた。CS-8958 投与群全体と比較して、特定の有害事象が増加したり、有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかった (「2.7.4.5.1.1.2 高齢者」及び表 2.7.4.7-10 参照)。

腎疾患患者については感染被験者の安全性情報は収集しなかった。腎機能低下者 PK 試験 (5.3.3.3-2) の結果、腎機能正常群と比較して、特定の有害事象が増加したり、有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかった (「2.7.4.5.1.1.3 腎機能障害患者」及び表 2.7.4.7-59 参照)。

代謝性疾患 (糖尿病、耐糖能異常等) を有する被験者は、CS-8958 が投与された成人感染被験者のうち 33 名が該当し、うち 7 名 (21.2%) の被験者に有害事象が認められた。いずれの有害事象も軽度又は中等度で、血中ブドウ糖増加及び総蛋白増加 (同一被験者) が未回復であった以外は回復又は軽快が確認された。CS-8958 投与群全体と比較して、特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった (「2.7.4.5.1.1.4 代謝性疾患」及び表 2.7.4.7-60 参照)。

慢性心疾患を有する被験者は、CS-8958 が投与された成人感染被験者のうち 12 名が該当し、うち 4 名 (33.3%) の被験者に有害事象が認められた。CS-8958 が投与された全成人感染被験者での有害事象発現率 25.1% (325/1295) と比較してやや高かったが、特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった (「2.7.4.5.1.1.5 慢性心疾患」及び表 2.7.4.7-61 参照)。

以上より、ハイリスク患者において懸念される、基礎疾患の悪化やインフルエンザウイルス感染症の重症化を示唆する所見などは認められず、また、ハイリスク患者と全被験者での有害事象の内訳に大きな差は認められなかった。なお、その他のハイリスク患者とされる、妊婦、慢性呼吸器疾患患者、及び免疫機能低下患者については全臨床試験で除外としたため、妊娠時に CS-8958 が投与された 1 名を除き、安全性情報は収集されなかった。

5.6 用量と有害事象との関連性

成人の感染被験者、非感染被験者、小児の感染被験者ともに、CS-8958 の用量の増加に伴って特定の有害事象や関連ありの有害事象が増加する傾向は確認されなかった（「2.7.4.2.1.1.4 投与方法、投与量別発現状況」参照）。

5.7 その他の情報

5.7.1 過量投与

第 III 相国際共同試験（5.3.5.1-3）では、規定の [] の吸入のうち、 [] の吸入が不良であったため、規定を超える [] 目を服用した被験者が CS-8958 40 mg 群に 1 名、CS-8958 20 mg 群に 1 名認められた。いずれの被験者も有害事象は確認されず、治験を終了した。感染被験者を対象とした全臨床試験を通じ、45 mg を超えて CS-8958 を投与された被験者はいなかった。

なお、9 歳以下対象試験（5.3.5.1-5）で、CS-8958 20 mg に割り付けられた 1 名に誤った薬剤番号の治験薬が処方され、CS-8958 20 mg とリン酸オセルタミビル（44.0 mg 1 回分）を重複して服用した。服用後に誤った治験薬が処方されたことが判明したため治験を中止した。本被験者にアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められたが、処置なしで回復が確認された。

5.7.2 依存性・反跳現象・乱用の可能性

全臨床試験を通じ、依存性、反跳現象及び薬物乱用に関する安全性情報は収集されなかった。

5.7.3 自動車運転及び機械操作に対する影響

CS-8958 の関連ありの有害事象のうち、運転及び機械操作に影響があると考えられるものとして、浮動性めまい、体位性めまいなどが認められたが、これらの発現頻度は 0.5%未満で、重度のめまいを発現した被験者はいなかった。また、失神や傾眠、感覚鈍麻などの有害事象は確認されなかった。よって、CS-8958 が自動車運転及び機械操作に影響する可能性は低いと考える。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 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 の有用性

CS-8958 はノイラミニダーゼ阻害によってインフルエンザウイルスの増殖を抑制し、その結果としてインフルエンザウイルス感染症に伴う臨床症状を改善させる。そこで CS-8958 の臨床的な有効性を評価するにあたっては、主に症状が軽快するまでの時間（インフルエンザ罹病時間）を評価した。成人患者では CS-8958 40 mg は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、リン酸オセルタミビル（1 日 2 回、5 日間経口投与）に匹敵する有効性を示した。10 歳代患者は成人患者での有効性と類似した結果を示し、9 歳以下の小児患者ではリン酸オセルタミビルと比較してインフルエンザ罹病時間を約 30 時間短縮させる結果であった。

安全性では、CS-8958 投与後に比較的良好とみられる有害事象は成人、小児ともに下痢などの胃腸障害であり、その頻度はリン酸オセルタミビルと同程度であった。また、用量の増加に伴って特定の有害事象が増加したり、関連ありの有害事象が増加する傾向も見られず、良好な安全性プロファイルが示された。

これら臨床試験成績を踏まえ、臨床推奨用法・用量は成人、小児ともに 40 mg 単回吸入投与が最適であると判断した。既存のノイラミニダーゼ阻害薬であるリン酸オセルタミビルやザナミビル水和物が 1 日 2 回 5 日間の反復投与が必要であるのに対し、CS-8958 は 40 mg 単回吸入投与でインフルエンザウイルス感染症に対して安全に、かつ十分な効果を発揮し得る薬剤であると考えられた。

CS-8958 はウイルスの増殖部位に長期貯留し、単回投与で治療を完結できる。このベネフィットは服薬コンプライアンスが確実となり、利便性が向上するといったことだけではない。一般的に小児は成人と比べて極めて高い罹患率を示し、15 歳未満の小児患者の割合は全体の 75% を占める²¹⁾。学校などの集団生活が流行の発端であるとともに、感染増幅の場にもなっている。これはウイルスが症状改善後も患者から放出されていることが一因と考えられ、治療の中断により感染拡大が一層進む懸念がある。これを防止する観点からも治療を完結させることが重要であり、CS-8958 の持つ特長はインフルエンザウイルス感染症の治療にとって好ましい性質であると考えられる。

臨床推奨用法・用量とした CS-8958 40 mg 単回吸入投与のウイルス型・亜型別の有効性では、成人患者は AH1 型、AH3 型のいずれにも有効であった。B 型は評価被験者数が少なく、リン酸オセルタミビルとの比較はできなかったが、台湾第 II 相試験（5.3.5.1-2）の結果から、B 型に対しても有効であることが示唆された。また小児患者では、AH1 型は優れた臨床効果を認めた。また評価被験者数が少ないものの、AH3 型では臨床効果が弱く、B 型では臨床効果が強い可能性が示唆された。したがって、CS-8958 はいずれの型・亜型に対しても概ね有効であると考えられた。

2008/09 年シーズンは AH1 型のほぼすべてがオセルタミビル耐性ウイルスであり、この耐性ウイルスに対しても CS-8958 の抗ウイルス効果及び臨床的な有効性が確認された。CS-8958 は *in vitro* 試験で、既知のオセルタミビル耐性ウイルスに対して概ねノイラミニダーゼ阻害活性

を有しており、ザナミビル耐性と報告されている B 型ウイルスに対しても、良好なノイラミニダーゼ阻害活性を有することが示されている (4.2.1.1-3)。したがって、CS-8958 は既存薬との交差耐性が生じにくいと考えられ、季節性インフルエンザウイルスのみならず、今後発生が懸念される既存薬の耐性ウイルスにも有効であり、新たな治療上の選択肢として有用であると考えられる。

6.2 ハイリスク患者に対するベネフィットとリスク

高齢者や基礎疾患を有する患者などでは、原疾患の悪化や二次的な細菌感染症の発現などにより、入院、死亡などの危険性が高まることが知られており、ハイリスク患者といわれている。慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、免疫機能不全患者、妊婦、乳幼児、及び高齢者がそれに該当する。ハイリスク患者には、予防の基本であるワクチン接種の徹底とともに、インフルエンザウイルス感染が確認された場合には、抗インフルエンザウイルス薬による早期治療が重要となる。また、新型インフルエンザウイルスの流行により、ハイリスク患者での重症化、死亡例が多く報告されている²⁹⁾ことから、治療の重要性は高く、CS-8958 の使用が想定される集団である。

これまで実施した CS-8958 の臨床試験において、成人対象の試験では慢性呼吸器疾患患者、慢性腎機能障害患者、及び妊婦を、小児対象の試験では、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、及び免疫機能低下患者を除外とし、有効性の評価は行わなかった。組み入れ可能であったハイリスク患者は有効性の評価被験者数が十分ではなく、高齢者 (65 歳以上) はインフルエンザ罹病時間及び体温が平熱に回復するまでの時間に一貫した効果を認めなかった。幼児 (3~5 歳)、代謝性疾患 (主に糖尿病)、慢性心疾患を有する被験者は有効性の評価を個別には行わなかった。一方、安全性についてはハイリスク患者で懸念される基礎疾患の悪化やインフルエンザウイルス感染症の重症化を示唆する所見などは認められなかった。ハイリスク患者に対するリン酸オセルタミビルの投与は、インフルエンザウイルス感染症に伴う肺炎の合併、抗菌薬使用や入院のリスクを減少させることが報告されている³⁰⁾。CS-8958 についても、これらハイリスク患者に対して早期から治療に用いることにより、効果が期待できるものと考えられる。しかし、これらの患者については重篤化などを防止する観点から、患者の状態を観察しながら投与することが必要である。

以下に、ハイリスク患者で特に考察が必要と考えられる慢性呼吸器疾患患者、慢性腎機能障害患者及び妊婦に対する CS-8958 のリスクについて記述した。

6.2.1 慢性呼吸器疾患患者

慢性呼吸器疾患を有する患者では、CS-8958 と同じ吸入剤であるザナミビル水和物投与により、頻度不明の重大な副作用として気管支攣縮や呼吸機能の低下が認められている²³⁾。

CS-8958 非臨床試験及び臨床試験では、気道の過敏性を亢進させるなどの有害事象は認められておらず、慢性呼吸器疾患患者に対する CS-8958 の安全性上の懸念は少ないものとする。しかし、CS-8958 が吸入剤であること、また治療の重要性が高いにもかかわらず本剤の使用経

験がないことから、当該患者への安全性及び有効性を確認するための臨床試験を計画し、2009/10 年シーズンに臨床試験を実施している。

6.2.2 慢性腎機能障害患者

CS-8958 の気管及び肺などの標的組織への分布は主として吸入投与後の CS-8958 の分布に依存し、腎機能の低下と直接は関係しない。したがって、有効性の観点からは腎機能障害患者でも腎機能が正常である場合と同様の用量が必要と考えられる。

腎機能低下者は腎機能低下者 PK 試験 (5.3.3.3-2) で CS-8958 20 mg を単回吸入投与したときの薬物動態を検討している。CS-8958 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は腎機能の低下によらず変化しなかったが、R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は腎機能の程度に伴い増大し、腎機能重度低下群では正常群に比べてそれぞれ約 1.9 倍及び約 5 倍に増大した。

CS-8958 を単回吸入投与したときの腎機能障害患者の薬物動態は健康成人と同様に用量比例性を示すと考えられ、重度腎機能障害患者に臨床推奨用量である CS-8958 40 mg を投与したときの CS-8958 の血中濃度は健康成人に同用量を投与した場合と変わらず、R-125489 の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は健康成人にそれぞれ 76 mg ($40 \text{ mg} \times 1.9$) もしくは 200 mg ($40 \text{ mg} \times 5$) を投与したときに相当すると推定される。第 I 相高用量単回投与試験 (5.3.3.1-2) では、健康成人に 120 mg を単回投与したときの安全性が確認されており、第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-4) で総投与量 200 mg ($40 \text{ mg} \times 5$ 回投与) までの安全性がそれぞれ確認されている。したがって、腎機能障害患者へ 40 mg を投与した経験は無いものの、腎機能低下の程度に依存した用量調整の必要はないものと考えられる。

6.2.3 妊婦

第 III 相国際共同試験 (5.3.5.1-3) で、妊娠中の被験者 1 名に CS-8958 40 mg が投与された。被験者に有害事象は認められなかった。しかし、出生児の胎児期に脳室拡張が、出生後に脳奇形、低位耳介、及び小顎症がそれぞれ認められた。出生施設の担当医師は、胎生期でのインフルエンザウイルス感染症罹患による可能性、又は偶発例である可能性も考えられるが治験薬との因果関係を完全に否定することはできないため、治験薬との因果関係を関連ありと判定した。

CS-8958 の生殖発生毒性試験 (4.2.3.5-1、4.2.3.5-2、4.2.3.5-3、4.2.3.5-4) において、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ず、CS-8958 が胎児奇形を発生させるリスクは認められていない。また CS-8958 の投与時、被験者は妊娠 15 週頃で相対過敏期終盤と推定された。この時期は原則として先天異常があらわれない比較過敏期 (妊娠 16 週～19 週) に近接していることから、先天異常の発生するリスクは低く、またあったとしても口蓋や外性器などの限られた部位への影響が考えられる時期であった。

1 名のみの投与例しかなく、CS-8958 の妊婦に対する安全性は明確ではない。妊婦に対しては次世代への影響を考慮した場合、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与を限定するなどの注意が必要である。

6.3 インフルエンザ異常行動・言動

小児被験者での特有の有害事象として、精神障害の譫妄、異常行動などが認められた。この精神障害の有害事象は10歳代対象試験（5.3.5.1-6）では5.0%（6/120）、9歳以下対象試験

（5.3.5.1-5）では2.4%（3/123）に確認された。いずれも軽度であり、インフルエンザ脳炎や脳症などの重篤な症状を発症した被験者はいなかった。また、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会臨床ワーキンググループの報告¹³⁾と比較して、重症度が悪化したり、発現率が増加する傾向は認められなかった。

以上より、CS-8958を小児集団に使用する場合も安全性に特に問題はないものと考えるが、インフルエンザ異常行動・言動の発現と薬剤との明確な関連性は現時点では不明である。そのためCS-8958においても既存薬と同様に小児・未成年者には、異常行動による転落などの万が一の事故を防止するための予防的な対応として、治療が開始された後は異常行動発現のおそれがあること、少なくとも2日間、保護者などは小児・未成年者が一人にならないよう配慮することを、患者や家族に対して説明するなどの安全対策が有効であると考える。

6.4 吸入用容器の使用

市販用吸入用容器であるツインキャップスはそれ自体に薬剤粉末を噴霧する機能はなく、患者自身の息を吸う力で薬剤粉末を吸入する。したがって薬剤粉末をウイルス増殖部位に必要量到達させ、十分効果を発揮させるためには、患者の吸入手技が重要である。そのため、患者又は保護者に使用説明書などを渡し、空の容器を使用したデモンストレーションなどで吸入方法を説明した上で適切に使用することが必要である。特に小児については患者本人が吸入方法を理解し、適切に吸入可能と判断される場合に限って投与する必要がある。

6.5 結論

CS-8958はこれまでに得られた臨床試験成績から、単回吸入投与で既存の抗インフルエンザウイルス薬1日2回5日間投与に匹敵する効果と安全性プロファイルを示し、H274Y変異ウイルスを始めとする既存薬の耐性ウイルスに交差耐性を認めず、安定した効果が期待できる有用性の高い薬剤であると考えられた。注意喚起及び情報提供を行うことでリスクを軽減させ、服薬コンプライアンスと利便性を向上させた新規の抗インフルエンザウイルス薬として期待できるとともに、今後のインフルエンザ対策に貢献できるものと考えられる。

7. 参考文献

- 1) Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1657-62.
- 2) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 1999;354(9186):1277-82.
- 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.
- 4) Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis.* 2003;36(3):299-305.
- 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. Available from: http://www.euro.who.int/influenza/AH1N1/20090611_11#
- 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.
- 7) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature.* 2009;460(7258):1021-5.
- 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. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf
- 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. Available from: <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm>
- 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.
- 11) タミフル®カプセル 75 [添付文書]. 中外製薬株式会社; 2009 Dec.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Available from:

- http://www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf
- 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.
 - 17) Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature.* 2005;437(7062):1108.
 - 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.
 - 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.
 - 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. Available from: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/345/tpc345-j.html>
 - 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. Available from: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2009/idwr2009-14.pdf>
 - 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. Available from: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/30/350/pr3503.html>
 - 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.
 - 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.
 - 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) による健常人鼓膜温の検討. *日本生気象学会雑誌.* 1996;33(4):123-30.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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. Available from: <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2009/09md22.pdf>
 - 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.