

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

第一三共株式会社

目次

1. 背景及び概観.....	3
1.1 製剤開発の経緯	3
1.2 分析法の概観	4
2. 個々の試験結果の要約.....	6
2.1 ツインキャップスと吸入器 A*間の <i>in vitro</i> 吸入特性の類似性	6
2.2 吸入用容器の切り替えを目的とした第 III 相臨床試験	7
3. 全試験を通しての結果と比較の解析	7

表の目次

表 2.7.1.1-1 治験用吸入用容器（吸入器 A*：左）と 市販用吸入用容器（ツインキャップ ス：右）	4
表 2.7.1.1-2 濃度測定を実施した臨床試験の概略.....	5
表 2.7.1.1-3 LC/MS/MS 法（血漿中濃度及び尿中濃度）の分析バリデーション	6

図の目次

図 2.7.1.1-1 治験用製剤（左）と市販用製剤（右）	3
-------------------------------------	---

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

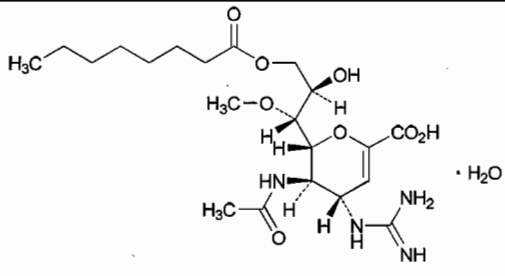
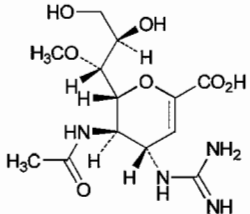
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

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
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィタンデム質量分析
PK	pharmacokinetics	薬物動態

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	

1. 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

CS-8958 はインフルエンザウイルスの増殖の場と考えられる気管や肺へ直接曝露させることを目的とし、吸入剤として開発した。第 I 相から第 III 相臨床試験で用いた治験用製剤は CS-8958 ■ 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 ■ mg) を含有する薬剤粉末が充てんされた ■ である。服用時に吸入用容器 (吸入器 A*) に ■ し、 ■ の粉末を吸入する製剤である。治験用製剤は吸入用容器に ■ して吸入する操作を、投与量に応じた ■ 分繰り返すことで ■ mg 以上の幅広い用量に対応できる。一方、投与量が多くなると繰り返す数が増え、例えば 40 mg を服用するには ■ 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、製剤及び吸入用容器の変更を検討した。その結果、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 ■ キット製剤を市販用製剤として検討することとした。ツインキャップスは CS-8958 20 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 20 mg) を含有する。

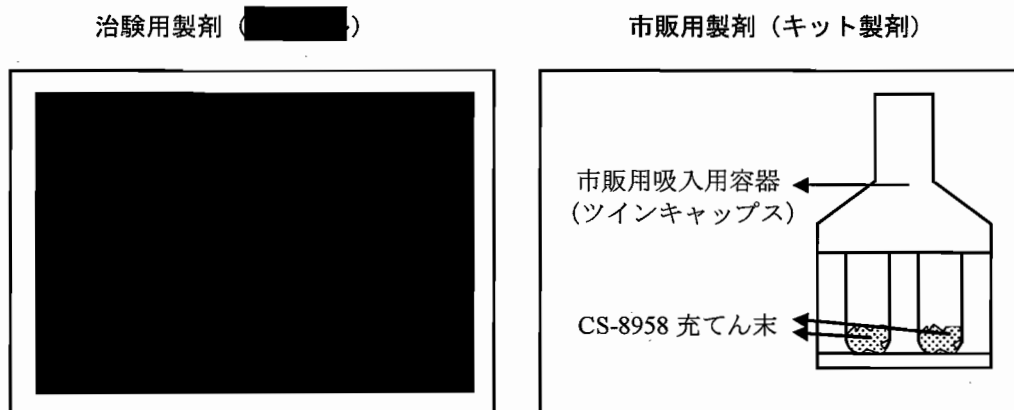
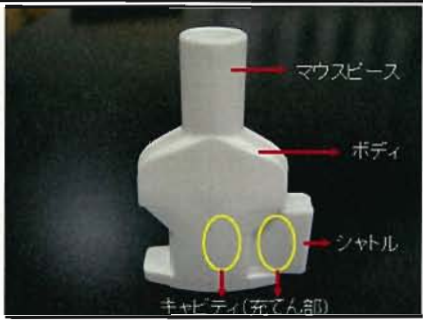


図 2.7.1.1-1 治験用製剤 (左) と市販用製剤 (右)

表 2.7.1.1-1 治験用吸入用容器（吸入器 A*：左）と
 市販吸入用容器（ツインキャップス：右）

	治験用吸入用容器 (吸入器 A*)	市販吸入用容器 (ツインキャップス)
外観		
仕様	薬剤粉末を充てんした [] を [] し て [] 容器	薬剤粉末を直接充てんした容器
吸入原理	吸入用容器の吸入口をくわえた後、息を吸う力により薬剤粉末を吸入する。(吸入用容器自体に薬剤を噴霧する機能はない)	
1 容器の最大 薬剤量	[] ことで、投与量の増量 が可能 ([] mg / [])	20 mg []

吸入器 A*とツインキャップスはともにそれ自体に薬剤を噴霧する機能はなく、患者は自身の能力で粉末を吸入する。また、ツインキャップスに充てんされた薬剤粉末は治験用製剤に充てんされた薬剤粉末と処方及び製法は同一である。市販用製剤に切り替えるにあたって、*in vitro* 吸入特性の同等性を確認し、さらに、「医薬品 [] 相談」で、 [] について相談した。その結果、 [] ことから、 [] との助言を受けた。この相談結果を踏まえ、臨床の有効性、安全性、及び血漿中薬物濃度を比較する目的で、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化比較試験（吸入用容器比較試験）を実施した（5.3.5.2-1）。また、市販用製剤での薬物動態を確認する目的で、市販吸入用容器 PK 試験を実施した（5.3.3.1-3）。*In vitro* 吸入特性の評価の詳細は「2.3.P.2.2 製剤」に記載し、臨床の有効性、安全性、及び血漿中薬物濃度の評価の詳細は「2.7.6.14 CS-8958 第 III 相試験ーインフルエンザウイルス感染症を対象としたデバイス比較のための無作為化比較試験ー」に、市販用製剤での薬物動態は「2.7.6.3 CS-8958 臨床薬理試験ーデバイス（TwinCaps）を用いた単回吸入投与時の薬物動態の検討ー」に記載した。なお、両吸入用容器を使用したときの薬物動態の結果は「2.7.2 臨床薬理試験」に記載した。

1.2 分析法の概観

各臨床試験で、CS-8958 の血漿中濃度及び尿中濃度、R-125489 の血漿中濃度及び尿中濃度は液体クロマトグラフィタンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry：LC/MS/MS）法により定量した。濃度測定を実施した臨床試験の概略を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2 濃度測定を実施した臨床試験の概略

試験名 (治験実施計画書番号) 資料番号	治験課題名	測定施設	測定 試料
第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102) 5.3.3.1-1	CS-8958 第 I 相試験－単回吸入投与時の 安全性及び薬物動態の検討－		血漿 尿
第 I 相高用量単回投与試験 (CS8958-A-J106) 5.3.3.1-2	CS-8958 第 I 相試験－単回吸入投与時の 安全性および薬物動態の検討 (2) －		血漿 尿
市販吸入用容器 PK 試験 (CS8958-A-J107) 5.3.3.1-3	CS-8958 臨床薬理試験－デバイス (TwinCaps) を用いた単回吸入投与時の 薬物動態の検討－		血漿 尿
第 I 相反復投与試験 (CS8958-A-J103) 5.3.3.1-4	CS-8958 第 I 相試験－反復吸入投与時の 安全性および薬物動態の検討－		血漿 尿
小児 PK 試験 (CS8958-A-J204) 5.3.3.2-1	CS-8958 小児対象臨床薬理試験－小児 (15 歳以下) のインフルエンザウイル ス感染症を対象とした臨床薬理試験－		血漿
高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104) 5.3.3.3-1	CS-8958 第 I 相試験－健康高齢者におけ る安全性および薬物動態の検討－		血漿 尿
腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105) 5.3.3.3-2	CS-8958 臨床薬理試験－腎機能低下患 者における安全性および薬物動態の検 討－		血漿 尿
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304) 5.3.5.2-1	CS-8958 第 III 相試験－インフルエンザ ウイルス感染症を対象としたデバイス 比較のための無作為化比較試験－		血漿

LC/MS/MS 法による CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度及び尿中濃度測定の分析バリデーション結果を表 2.7.1.1-3 に示す。

測定試料の前処理は血漿試料及び尿試料ともに固相抽出で行った。定量下限濃度は血漿、尿いずれの試料においても 1 ng/mL であり、定量範囲は 1～1000 ng/mL であった。血漿、尿いずれの試料においても、CS-8958 及び R-125489 の定量下限濃度サンプル測定時の精度及び真度はそれぞれ 20%以下及び 80～120%の範囲内、QC サンプルの精度及び真度は、それぞれ 15%以下及び 85～115%の範囲内であった。

表 2.7.1.1-3 LC/MS/MS 法（血漿中濃度及び尿中濃度）の分析バリデーション

試料	血漿		尿	
測定対象	CS-8958	R-125489	CS-8958	R-125489
前処理法	AEBSF 添加、固相抽出		固相抽出	
測定法	LC/MS/MS		LC/MS/MS	
内部標準物質	² H ₃ -CS-8958	² H ₃ -R-125489	² H ₃ -CS-8958	² H ₃ -R-125489
定量範囲 (ng/mL)	1～1000	1～1000	1～1000	1～1000
定量下限 (ng/mL)	1	1	1	1
日内変動：真度 (%) ^{a)} 定量下限 QC 濃度	104.0 98.8～100.5	110.0 97.1～102.0	106.0 100.3～101.0	103.0 97.6～99.3
日内変動：精度 (%) ^{b)} 定量下限 QC 濃度	9.2 2.1～4.7	11.5 2.8～11.5	3.4 1.0～2.2	8.8 1.5～5.1
日間変動：真度 (%) ^{a)} 定量下限 QC 濃度	97.0 100.0～104.3	95.9 98.7～100.0	102.0 100.8～102.7	95.2 97.7～100.5
日間変動：精度 (%) ^{b)} 定量下限 QC 濃度	10.6 4.2～6.2	19.1 3.0～9.7	4.9 1.5～3.2	13.7 3.2～4.7
希釈再現性	10 倍希釈	10 倍希釈	50 倍希釈 ^{c)}	50 倍希釈 ^{c)}
安定性 -70°C 凍結融解	7 ヶ月 (212 日) 3 回	7 ヶ月 (212 日) 3 回	6.5 ヶ月 (201 日) 3 回	6.5 ヶ月 (201 日) 3 回
試験番号	[REDACTED]		[REDACTED]	
資料番号	5.3.1.4-1、5.3.1.4-2		5.3.1.4-3、5.3.1.4-4、5.3.1.4-5	

a) 真度 (%) = 測定値 ÷ 理論値 × 100
 b) 精度 (%) = 測定値の標準偏差 ÷ 測定値の平均値 × 100
 c) 尿試料の希釈再現性は [REDACTED] より引用。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ツインキャップスと吸入器 A*間の *in vitro* 吸入特性の類似性

..... 資料番号 3.2.P.2-1

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。試験方法は米国薬局方及び欧州薬局方に規定されている吸入剤試験法に準じた ^{1,2)}。ACI で吸引された薬剤粉末は粒子径に応じてカスケードインパクトを構成する 12 個のパーツ (マウスピースアダプター、プレセパレーター、インダクションポート、ステージ 0～ステージ 7、フィルター) のいずれかに到達する。粒子径が小さいほど番号が大きなステージに到達し、ステージ 7 を通過した薬剤粒子はフィルターに捕集される。[REDACTED] [REDACTED] を微粒子量として測定した。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。微粒子量の同等性は両吸入用容器間での有意差検定で評価した。粒度分布の類似性は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号) の溶出挙動の類似性及び同等性を判定する際に用いられる f2 関数を適用し、[REDACTED] から [REDACTED]

までの分画の値から算出した f_2 値が %以上となることを判定基準として評価した。
の条件で ACI を用いて試験を実施した。微粒子量の同等性及び
粒度分布の類似性により両吸入用容器間の *in vitro* 吸入特性の同等性を判定した。両吸入用容
器の微粒子量に有意な差は認められず、また から までの分画の値から
算出した f_2 値は類似性判定の基準とした %を上回った。以上の結果より、両吸入用容器の
in vitro 吸入特性は同等であると判断した。

2.2 吸入用容器の切り替えを目的とした第 III 相臨床試験

..... 資料番号 5.3.5.2-1

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 40 mg を単回吸
入投与した場合の有効性、安全性、及び血漿中薬物濃度を、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*）で比較した。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、安全性は有害事象の発現率などを群間で比較した。また、同意が得ら
れた被験者で血漿中薬物濃度を比較した。最大の解析対象集団（FAS）として、市販用吸入
用容器を用いた TwinCaps 群 90 名、治験用吸入用容器を用いた吸入器 A*群 92 名を採用した。

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つ
た（ $P = 0.0354$ ）。有害事象発現率は TwinCaps 群と吸入器 A*群で大きな差はなく、いずれの
吸入用容器を用いても安全性に大きな問題は認められなかった。CS-8958 及び R-125489 の血
漿中濃度は採血に同意が得られた被験者 32 名（TwinCaps 群 14 名、吸入器 A*群 18 名）で、
吸入器 A*群に比べて TwinCaps 群で低値を示したが、吸入用容器間で類似した推移を示した。

以上より、吸入用容器を吸入器 A*からツインキャップスに切り替えることに、臨床的有效
性及び安全性上の問題はないと考えられた。

3. 全試験を通しての結果と比較の解析

ACI を用いた *in vitro* 吸入特性はツインキャップスと吸入器 A*で同等であった。インフル
エンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験の結果、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、吸入器 A*からツインキャップスへ切り替えることに問題はな
いと判断した。また、CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度は吸入器 A*群に比べて TwinCaps
群で低値を示したが、吸入用容器間で類似した推移を示した。

以上より、ツインキャップスを吸入用容器とした市販用製剤を申請することに問題はない
と判断した。

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.7.2 臨床薬理試験

第一三共株式会社

目次

1. 背景及び概観.....	7
1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験.....	7
1.2 臨床薬理試験.....	7
1.3 特別な試験.....	9
2. 個々の試験結果の要約.....	10
2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験.....	10
2.2 臨床薬理試験.....	12
3. 全試験を通しての結果と比較の解析.....	24
3.1 ヒト生体試料を用いた試験の結果の臨床的な意味.....	24
3.2 単回吸入投与時の薬物動態.....	24
3.3 母集団薬物動態解析.....	27
3.4 対象疾患の患者集団及び特別な患者集団の薬物動態.....	32
3.5 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*）を用いた場合の薬物動態の比較.....	34
4. 特別な試験.....	36
4.1 臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討.....	38
4.2 ウイルス耐性化の検討.....	42
5. 付録.....	46

表の目次

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験の一覧.....	7
表 2.7.2.1-2 薬物動態を検討した臨床試験の一覧.....	8
表 2.7.2.2-1 薬物動態を検討した臨床試験のデザインの要約.....	12
表 2.7.2.2-2 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：第 I 相単回投与試験.....	13
表 2.7.2.2-3 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：第 I 相高用量単回投与試験.....	14
表 2.7.2.2-4 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：市販用吸入用容器 PK 試験.....	16
表 2.7.2.2-5 CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移：吸入用容器比較試験.....	16
表 2.7.2.2-6 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：第 I 相反復投与試験.....	18
表 2.7.2.2-7 CS-8958 の血漿中濃度推移：小児 PK 試験.....	19
表 2.7.2.2-8 R-125489 の血漿中濃度推移：小児 PK 試験.....	19
表 2.7.2.2-9 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：高齢者 PK 試験（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）.....	21
表 2.7.2.2-10 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：高齢者 PK 試験（高齢者 20 mg 反復投与）.....	22
表 2.7.2.2-11 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：腎機能低下者 PK 試験.....	23

表 2.7.2.3-1	薬物動態パラメータの用量比例性の検討（パワーモデルを用いた線形回帰分析）	27
表 2.7.2.3-2	母集団パラメータ推定値、SE、%SEM 及び縮小（最終モデル）	30
表 2.7.2.4-1	ウイルスを分離した患者対象試験の一覧	37
表 2.7.2.4-2	ウイルスを分離した患者対象試験のデザインの要約	38
表 2.7.2.4-3	治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ（IC ₅₀ ）の要約統計量	39
表 2.7.2.4-4	治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ（IC ₅₀ ）：2007/08 年シーズン	40
表 2.7.2.4-5	治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ（IC ₅₀ ）：2008/09 年シーズン	41
表 2.7.2.5-1	薬物動態パラメータの一覧	46

図の目次

図 2.7.2.2-1	CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相単回投与試験	13
図 2.7.2.2-2	R-125489 の血漿中濃度推移：第 I 相単回投与試験	13
図 2.7.2.2-3	CS-8958 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験	15
図 2.7.2.2-4	R-125489 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験	15
図 2.7.2.2-5	CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相反復投与試験	17
図 2.7.2.2-6	R-125489 の血漿中濃度推移：第 I 相反復投与試験	17
図 2.7.2.2-7	CS-8958 の血漿中濃度推移：高齢者 PK 試験（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）	20
図 2.7.2.2-8	R-125489 の血漿中濃度推移：高齢者 PK 試験（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）	20
図 2.7.2.2-9	CS-8958 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験	23
図 2.7.2.2-10	R-125489 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験	23
図 2.7.2.3-1	投与量で補正した CS-8958 薬物動態パラメータ	25
図 2.7.2.3-2	投与量で補正した R-125489 薬物動態パラメータ	26
図 2.7.2.3-3	CS-8958 の母集団薬物動態の構造モデル	28
図 2.7.2.3-4	CS-8958 40 mg 単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の AUC _{0-inf} と CL _{CR} 及び体重との関係（シミュレーション）	31
図 2.7.2.3-5	健康成人被験者及び成人インフルエンザウイルス感染症患者における CS-8958 単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度推移の比較	32
図 2.7.2.3-6	成人及び小児被験者における CS-8958 単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度推移の比較	33

図 2.7.2.3-7	健康被験者（上）及び成人インフルエンザウイルス感染症患者（下）に 吸入器 A*又はツインキャップスを用いて CS-8958 を単回吸入投与した後の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度推移の比較.....	35
図 2.7.2.4-1	ノイラミニダーゼ阻害活性データ（IC ₅₀ ）の散布図：2007/08 年シーズン R-125489	43
図 2.7.2.4-2	ノイラミニダーゼ阻害活性データ（IC ₅₀ ）の散布図：2007/08 年シーズン オセルタミビル活性体	43
図 2.7.2.4-3	ノイラミニダーゼ阻害活性データ（IC ₅₀ ）の散布図：2008/09 年シーズン R-125489	44
図 2.7.2.4-4	ノイラミニダーゼ阻害活性データ（IC ₅₀ ）の散布図：2008/09 年シーズン オセルタミビル活性体	45

2.7.2 臨床薬理試験

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

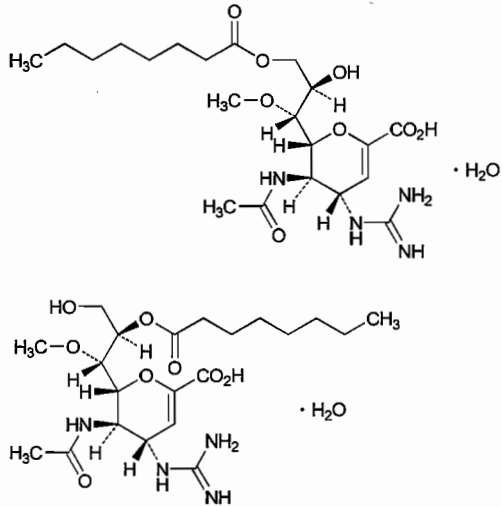
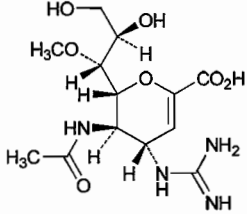
略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
%SEM	standard error of parameter estimate divided by population mean estimate times 100	パラメータ推定値の標準誤差/パラメータ推定値 × 100
Ae _{0-t}	cumulative amount of compound excreted into urine up to <i>t</i>	投与 <i>t</i> 時間後までの累積尿中排泄量
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve up to <i>t</i>	投与 <i>t</i> 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
BMI	body mass index	肥満度＝体重(kg)/身長(m) ²
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FEV _{1.0}	forced expiratory volume in one second	1 秒量
FEV _{1.0} %	forced expiratory volume in one second percentage	1 秒率 (=FEV _{1.0} /FVC × 100)
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
NADPH	β-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form	還元型 β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド リン酸
PK	pharmacokinetics	薬物動態
Radio- HPLC	high performance liquid chromatography with radioactive flow detection	放射能検出高速液体クロマトグラフィー
SE	standard error	標準誤差
S9	supernatant at 9000g	9000g 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
Xu _{0-t}	cumulative percentage of dose excreted in urine up to <i>t</i>	投与 <i>t</i> 時間後までの累積尿中排泄率

2.7.2 臨床薬理試験

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	

2.7.2 臨床薬理試験

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. 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。*In vitro* 試験は血漿蛋白結合率測定試験、血球移行率測定試験、*in vitro* 代謝試験、*in vitro* 薬物相互作用試験、*in vitro* 酵素誘導試験を実施した。*In vitro* 代謝試験は CS-8958 の作用部位を考慮し、肺 S9 及び気道上皮ライセートを用いて、代謝物の検索、活性代謝物 R-125489 の生成速度とその個体差並びに R-125489 生成に対する各種阻害剤の影響を検討した。*In vitro* 薬物相互作用試験では、全身循環血中に移行した CS-8958 及び R-125489 による影響を検討するためにヒト肝ミクロソームを用いて P450 分子種に対する阻害作用の有無を評価した。さらに、新鮮ヒト肝細胞を用いてヒト P450 分子種の誘導を検討した。

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の詳細は「2.6.4 薬物動態試験の概要文」に記載した。詳細を記載した CTD 中の項を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

試験内容	用いた ヒト組織	「2.6.4 薬物動態試験の概要文」での 記載箇所	資料番号
血漿蛋白結合率の測定	血漿	2.6.4.4.5 蛋白結合	4.2.2.3-9
血球移行率の測定	血液	2.6.4.4.6 血球移行	4.2.2.3-10
<i>In vitro</i> における代謝	肺 S9	2.6.4.5.3 <i>In vitro</i> における代謝	4.2.2.4-10
活性代謝物 (R-125489) の生成速度の検討	肺 S9、気道上皮細胞ライセート	2.6.4.5.5.1 肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートにおける加水分解	4.2.2.4-11 4.2.2.4-12
	肺 S9	2.6.4.5.5.2 ヒト肺 S9 における加水分解の濃度依存性	4.2.2.4-13
活性代謝物 (R-125489) 生成の個体差の検討	肺 S9	2.6.4.5.5.3 ヒト肺 S9 における加水分解の個体差	4.2.2.4-13
活性代謝物 (R-125489) 生成への各種阻害剤の影響の検討	肺 S9	2.6.4.5.5.4 ヒト肺 S9 における加水分解に及ぼす各種阻害剤の影響	4.2.2.4-14
ヒト薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 阻害の検討	肝ミクロソーム	2.6.4.7.1 薬物代謝酵素に対する阻害	4.2.2.6-1
ヒト薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP) 誘導の検討	新鮮肝細胞	2.6.4.7.2 薬物代謝酵素の誘導	4.2.2.6-2

1.2 臨床薬理試験

CS-8958 吸入投与時の薬物動態を検討するため、成人、小児、及び特殊被験者集団（健康高齢者、インフルエンザ非感染腎機能低下者）を対象に試験を行った。薬物動態の評価は CS-8958 と R-125489 を対象とした。臨床推奨用量・用法の検討段階では、複数回投与による検討を行ったため、一部の試験では単回投与に加えて複数回投与時の薬物動態についての検討を併せて行った。また、第 I 相から第 III 相臨床試験では吸入用容器に吸入器 A*を用いたが、市販用吸入用容器にはツインキャップスを用いることとしたため、ツインキャップスを用いたときの薬物動態を検討した。試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示し、個々の試験デザイン及び

主要な結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に、その要旨を「2.7.2.2 個々の試験結果の要約」に記載した。

表 2.7.2.1-2 薬物動態を検討した臨床試験の一覧

試験名 (治験実施計画書番号) 資料番号	治験課題名
第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102) 5.3.3.1-1	CS-8958 第 I 相試験－単回吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討－
第 I 相高用量単回投与試験 (CS8958-A-J106) 5.3.3.1-2	CS-8958 第 I 相試験－単回吸入投与時の安全性および薬物動態の検討 (2)－
市販用吸入用容器 PK 試験 (CS8958-A-J107) 5.3.3.1-3	CS-8958 臨床薬理試験－デバイス (TwinCaps) を用いた単回吸入投与時の薬物動態の検討－
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304) 5.3.5.2-1	CS-8958 第 III 相試験－インフルエンザウイルス感染症を対象としたデバイス比較のための無作為化比較試験－
第 I 相反復投与試験 (CS8958-A-J103) 5.3.3.1-4	CS-8958 第 I 相試験－反復吸入投与時の安全性および薬物動態の検討－
小児 PK 試験 (CS8958-A-J204) 5.3.3.2-1	CS-8958 小児対象臨床薬理試験－小児 (15 歳以下) のインフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床薬理試験－
高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104) 5.3.3.3-1	CS-8958 第 I 相試験－健康高齢者における安全性および薬物動態の検討－
腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105) 5.3.3.3-2	CS-8958 臨床薬理試験－腎機能低下患者における安全性および薬物動態の検討－

1.2.1 成人を対象とした臨床薬理試験

健康成人男性を対象に、吸入器 A*を用いて CS-8958 5～120 mg を単回吸入投与した際の薬物動態、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際の薬物動態を標準的な方法で検討した。また、吸入器 A*を用いて反復吸入投与した際の薬物動態を同様に検討した。

さらに、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験 (吸入用容器比較試験) で、同意が得られた一部の患者について少数時点で薬物動態を検討した。

1.2.2 小児を対象とした臨床薬理試験

健康小児を対象とした臨床薬理試験は実施しなかった。インフルエンザウイルス感染症患者 (15 歳以下) を対象に、吸入器 A*を用いて、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与、あるいは CS-8958 20 mg を 2 回吸入投与した際の薬物動態を少数時点で検討した (小児 PK 試験)。

1.2.3 特殊被験者集団を対象とした臨床薬理試験

健康高齢者及び腎機能低下者を対象に、吸入器 A*を用いて CS-8958 を吸入投与した際の薬物動態を標準的な方法で検討した（高齢者 PK 試験及び腎機能低下者 PK 試験）。非臨床薬物動態試験で、R-125489 を静脈内投与したときの排泄は尿中が主であり、また第 I 相単回投与試験で、R-125489 の血漿中からの消失半減期が比較的長く、尿中排泄が長時間持続していたことから、腎機能低下者の薬物動態を検討することとした。

1.2.4 母集団薬物動態解析

CS-8958 吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 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。母集団薬物動態解析には、健康成人、健康高齢者、腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験及び小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果を使用した。

1.3 特別な試験

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 (IC₅₀) を指標として検討した。「臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討」として、2007/08 年及び 2008/09 年のシーズンに実施した臨床試験で被験者が感染したウイルスの、R-125489 及びオセルタミビル活性体に対する感受性を検討した。また、「ウイルス耐性化の検討」として、被験者が感染したウイルスの治験薬投与による R-125489 又はオセルタミビル活性体への耐性化の有無を検討した。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1 血漿蛋白結合

..... 資料番号 4.2.2.3-9

ヒト血漿に ^{14}C -CS-8958 (終濃度: 2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) 及び ^{14}C -R-125489 (終濃度: 0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) を添加し、超遠心法により血漿蛋白に対する結合率を求めた。血漿蛋白結合率はいずれの終濃度でもほぼ同じ値を示し、 ^{14}C -CS-8958 の血漿蛋白結合率は 66.6～69.9%、 ^{14}C -R-125489 の血漿蛋白結合率は 0.4%以下であった。

2.1.2 血球移行

..... 資料番号 4.2.2.3-10

ヒト血液に ^{14}C -CS-8958 (終濃度: 2、5、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) 及び ^{14}C -R-125489 (終濃度: 0.2、2、及び 20 $\mu\text{g/mL}$) を添加し、血液中及び血漿中放射能濃度を測定し、ヘマトクリット値をもとに血球移行率を算出した。 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の血球移行率は、いずれも 0.1%未満であった。

2.1.3 *In vitro* における代謝

..... 資料番号 4.2.2.4-10

NADPH 産生系存在下及び非存在下において、ヒト肺 S9 に ^{14}C -CS-8958 を添加し (終濃度: 200 μM)、反応液中における代謝物プロファイルを放射能検出高速液体クロマトグラフィー (Radio-HPLC) により分析し、さらに代謝物の構造をマススペクトロメトリーにより解析した。NADPH 産生系存在下において代謝物として検出されたのは R-125489 のみであり、それ以外の代謝物は検出されなかった。また R-125489 の生成は NADPH 産生系非存在下においても同様に認められた。

2.1.4 活性代謝物 (R-125489) の生成

2.1.4.1 肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートにおける加水分解

..... 資料番号 4.2.2.4-11、4.2.2.4-12、4.2.2.4-13

ヒト肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートに ^{14}C -CS-8958 を添加し (終濃度: 200 μM)、反応液中の R-125489 生成量を測定した。肺 S9 及び気道上皮細胞ライセートいずれにも R-125489 の生成が認められ、その生成量は経時的に増加した。

ヒト肺 S9 に各濃度の CS-8958 を添加し (終濃度: 2～1000 μM)、反応液中の R-125489 生成量から、加水分解速度を算出した。加水分解速度は最高濃度 (1000 μM) において飽和傾向を示したものの、CS-8958 濃度の上昇に伴って増加した。

2.1.4.2 ヒト肺 S9 における加水分解の個体差

資料番号 4.2.2.4-13

10 名の肺より調製された個体別のヒト肺 S9 に CS-8958 を添加し（終濃度：50 μM ）、反応液中の R-125489 生成量から、各ヒト肺 S9 における加水分解速度を算出した。加水分解速度は 3.41~8.75 pmol/min/mg protein（最大値/最小値：2.57 倍）の範囲であり、極端な個体差は認められなかった。また、加水分解速度に対して喫煙の有無や性別はほとんど影響しないと考えられた。

2.1.4.3 ヒト肺 S9 における加水分解におよぼす各種阻害剤の影響

資料番号 4.2.2.4-14

ヒト肺 S9 に各種阻害剤を添加（終濃度：0.01、0.1、及び 1 mM）してプレインキュベートした後、CS-8958 を添加し（終濃度：50 μM ）、反応液中の R-125489 生成量を測定した。CS-8958 の加水分解は、ジイソプロピルフルオロリン酸により強く阻害された。5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)及びビス(4-ニトロフェニル)リン酸ナトリウムでも高濃度添加において阻害が認められた。一方、Eserine ではほとんど阻害されなかった。以上より、CS-8958 の加水分解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（アシルエステラーゼ）など、複数の酵素が関与している可能性が示唆された。

2.1.5 ヒト P450 分子種の阻害作用

資料番号 4.2.2.6-1

NADPH 産生系存在下、ヒト肝ミクロソームに各ヒト P450 分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、及び CYP3A4）の特異的基質を CS-8958 又は R-125489（終濃度：0.03 ~30 μM ）とともに添加し、反応液中における各基質代謝物の生成量から 50%阻害濃度（IC₅₀）を算出した。CS-8958 及び R-125489 はいずれの P450 基質の代謝も阻害しなかった（IC₅₀ > 30 μM ）。

2.1.6 ヒト P450 分子種の誘導

資料番号 4.2.2.6-2

新鮮ヒト肝細胞を CS-8958 又は R-125489（終濃度：0.1、1、及び 10 μM ）を含む培地中で培養後、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量並びに酵素活性から P450 分子種に対する誘導（非添加時に対する比）を検討した。陽性対照としたオメプラゾール及びリファンピシンはそれぞれ CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導したが、CS-8958 及び R-125489 はいずれの P450 分子種も誘導しなかった。

2.2 臨床薬理試験

薬物動態を検討した臨床試験のデザインの要約を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1 薬物動態を検討した臨床試験のデザインの要約

試験名 (治験実施計画書 番号)	デザイン	対象 (被験者数)	投与期間 (投与量)	吸入用容器
第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男性 (40 名)	単回 (5 mg、10 mg、 20 mg、40 mg)	吸入器 A*
第 I 相高用量 単回投与試験 (CS8958-A-J106)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男性 (20 名)	単回 (80 mg、 120 mg)	吸入器 A*
市販用吸入用容器 PK 試験 (CS8958-A-J107)	無作為化 非盲検	健康成人男性 (16 名)	単回 (20 mg、 40 mg)	ツインキャップス
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304)	多施設共同 無作為化 非盲検	インフルエンザウイルス 感染症患者 (成人) (32 名)	単回 (40 mg)	吸入器 A* / ツインキャップス
第 I 相反復投与試験 (CS8958-A-J103)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康成人男性 (16 名)	3 日間 (20 mg×5、 40 mg×5)	吸入器 A*
小児 PK 試験 (CS8958-A-J204)	多施設共同 非盲検	インフルエンザウイルス 感染症患者 (小児) (30 名)	単回 (20 mg、 40 mg) 又は 2 日間 (20 mg×2)	吸入器 A*
高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	健康高齢者及び 非高齢者 (24 名)	単回 (40 mg) 又は 2 日間 (20 mg×2)	吸入器 A*
腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105)	非盲検	腎機能低下者及び 腎機能正常者 (20 名)	単回 (20 mg)	吸入器 A*

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.2.1 成人を対象とした薬物動態

2.2.1.1 単回投与薬物動態試験

2.2.1.1.1 第 I 相単回投与試験

..... 資料番号 5.3.3.1-1

健康成人男性 40 名を対象とし CS-8958 5 mg、10 mg、20 mg、40 mg (各用量 8 名)、又はプラセボ (各用量群に 2 名ずつ計 8 名) を単回吸入投与した後の CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示す。

CS-8958 の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与 24 時間以降はすべての投与群で定量下限未満となった。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 1.65~1.87 h であった。

R-125489 の血漿中濃度はいずれの投与量においても t_{max} (中央値) が 4.00 h であった。 C_{max} は CS-8958 よりも低値を示したが、消失は CS-8958 よりも遅く、最高用量の 40 mg 群では最終測定時点の投与 144 時間後まで血漿中濃度が持続し、その $t_{1/2}$ は 63.99 h であった。

CS-8958 及び R-125489 の投与 144 時間後までの累積尿中排泄率 (Xu_{0-144h} ; 幾何平均値) はそれぞれ 1.841~2.651% 及び 9.165~12.126% であった。

2.7.2 臨床薬理試験

ラニ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

CS-8958 では C_{max} 、 AUC_{0-tz} 、 AUC_{0-inf} 、及び Ae_{0-144h} 、R-125489 では C_{max} と Ae_{0-144h} に、それぞれ用量比例性が認められた。

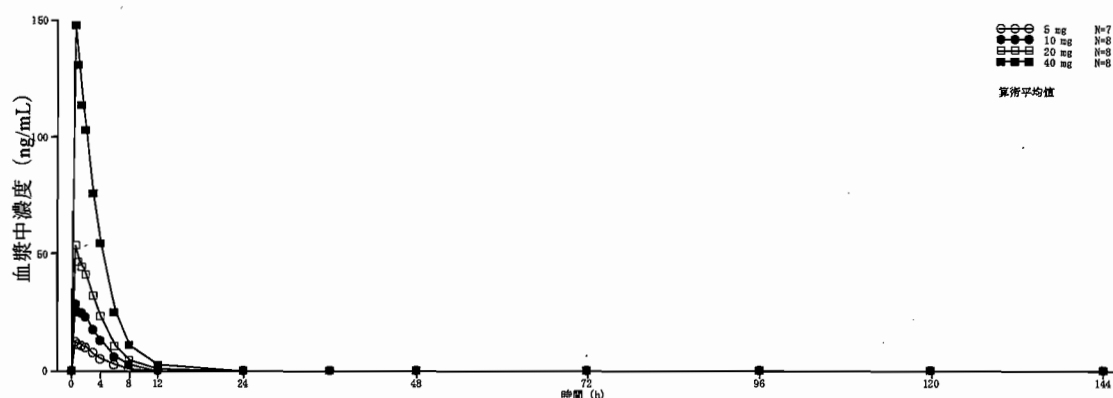


図 2.7.2.2-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：第Ⅰ相単回投与試験

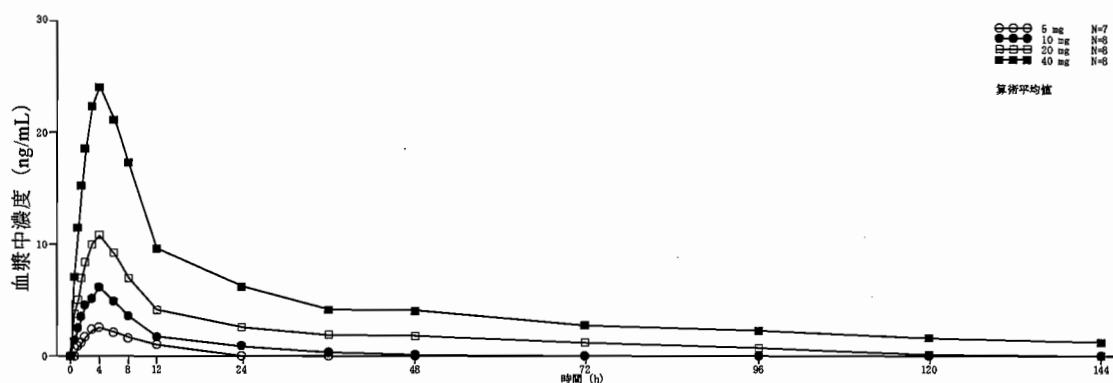


図 2.7.2.2-2 R-125489 の血漿中濃度推移：第Ⅰ相単回投与試験

表 2.7.2.2-2 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：第Ⅰ相単回投与試験

パラメータ (単位)		投与群			
		5 mg (N = 7)	10 mg (N = 8)	20 mg (N = 8)	40 mg (N = 8)
CS-8958	AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	29.225 (238.3)	102.365 (34.9)	185.648 (51.5)	505.152 (26.2)
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	64.436 (6.5) ^{a)}	108.007 (35.5)	191.323 (50.3)	511.781 (26.1)
	C_{max} (ng/mL)	10.027 (118.0)	27.088 (41.4)	49.145 (57.8)	140.589 (37.5)
	t_{max} (h)	1.00 (0.5, 1.5)	0.50 (0.5, 2.0)	0.50 (0.5, 1.5)	0.50 (0.5, 1.0)
	$t_{1/2}$ (h)	1.87 (26.0)	1.65 (6.6)	1.70 (12.8)	1.80 (7.3)
	Xu_{0-144h} (%)	1.841 (104.5)	2.590 (26.2)	2.317 (41.9)	2.651 (26.9)
R-125489	AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	NA	53.858 (75.0)	197.945 (95.6)	622.972 (18.9)
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	- ^{b)}	56.570 ^{c)}	474.770 ^{c)}	728.344 (24.4) ^{a)}
	C_{max} (ng/mL)	NA	5.670 (43.7)	10.130 (45.2)	23.619 (22.9)
	t_{max} (h)	4.00 (3.0, 6.0) ^{d)}	4.00 (3.0, 4.0)	4.00 (3.0, 4.0)	4.00 (4.0, 6.0)
	$t_{1/2}$ (h)	5.59 (22.0) ^{a)}	11.29 (125.7)	41.44 (91.7)	63.99 (16.4)
	Xu_{0-144h} (%)	9.165 (105.6)	10.799 (33.7)	10.155 (38.2)	12.126 (16.5)

幾何平均値 (幾何 CV : %)、 t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

NA : 値が 0 となるデータが存在するため算出せず

a) N = 5、b) N = 0、c) N = 1、d) N = 6

2.2.1.1.2 第Ⅰ相高用量単回投与試験

資料番号 5.3.3.1-2

健康成人男性 20 名を対象とし CS-8958 80 mg、120 mg（各用量 8 名）、又はプラセボ（各用量群 2 名ずつ計 4 名）を単回吸入投与した後の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示す。

CS-8958 の血漿中濃度は速やかに上昇し、 $t_{1/2}$ （幾何平均値）は 80 mg 群で 5.66 h、120 mg 群で 2.87 h であった。

R-125489 の血漿中濃度は 80 mg 群及び 120 mg 群で t_{max} （中央値）がともに 4.00 h であった。 C_{max} は CS-8958 よりも低値を示したが、消失は CS-8958 よりも遅かった。

表 2.7.2.2-3 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：第Ⅰ相高用量単回投与試験

パラメータ（単位）			投与群	
			80 mg (N = 8)	120 mg (N = 8)
CS-8958	AUC _{0-tz}	(ng・h/mL)	1254.984 (41.2)	1548.513 (16.3)
	AUC _{0-inf}	(ng・h/mL)	1272.828 (41.0)	1556.664 (16.2)
	C _{max}	(ng/mL)	334.995 (54.6)	411.659 (24.8)
	t _{max}	(h)	0.50 (0.5, 1.0)	0.50 (0.5, 0.5)
	t _{1/2}	(h)	5.66 (129.9)	2.87 (4.9)
	CL _R	(mL/min)	37.00 (19.4)	35.15 (13.5)
	Xu _{0-144h}	(%)	3.479 (31.9)	2.723 (19.0)
R-125489	AUC _{0-tz}	(ng・h/mL)	1512.827 (31.6)	2042.067 (13.7)
	AUC _{0-inf}	(ng・h/mL)	1996.443 (29.2)	2530.623 (14.2)
	C _{max}	(ng/mL)	47.044 (23.1)	64.819 (20.7)
	t _{max}	(h)	4.00 (4.0, 4.0)	4.00 (4.0, 24.0)
	t _{1/2}	(h)	79.53 (19.2)	71.14 (12.1)
	CL _R	(mL/min)	91.67 (12.0)	89.58 (8.8)
	Xu _{0-144h}	(%)	14.190 (25.7)	12.476 (17.3)

幾何平均値（幾何 CV：%）、 t_{max} は中央値（最小値，最大値）

2.2.1.1.3 市販用吸入用容器 PK 試験

資料番号 5.3.3.1-3

健康成人男性 16 名を対象とし CS-8958 20 mg 又は 40 mg（各用量 8 名）を市販用吸入用容器（ツインキャプス）を用いて単回吸入投与した後の CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示す。

CS-8958 の t_{max} （中央値）は 20 mg 群及び 40 mg 群ともに 0.250 h であった。血漿中濃度はいずれの投与群でも投与 24 時間後以降は定量下限未満に低下した。 $t_{1/2}$ （幾何平均値）は 20 mg 群で 1.78 h、40 mg 群で 2.67 h であった。

R-125489 の t_{max} は 20 mg 群及び 40 mg 群ともに 4.000 h であった。血漿中濃度はいずれの投与群でも最終測定時点の投与 144 時間後まで定量下限を上回り、その $t_{1/2}$ は 20 mg 群で 66.03 h、40 mg 群で 72.65 h であった。

2.7.2 臨床薬理試験

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

CS-8958 の Xu_{0-144h} (幾何平均値) は 20 mg 群で 4.538%、40 mg 群で 5.305% であった。R-125489 の Xu_{0-144h} は 20 mg 群で 18.785%、40 mg 群で 23.125% であった。

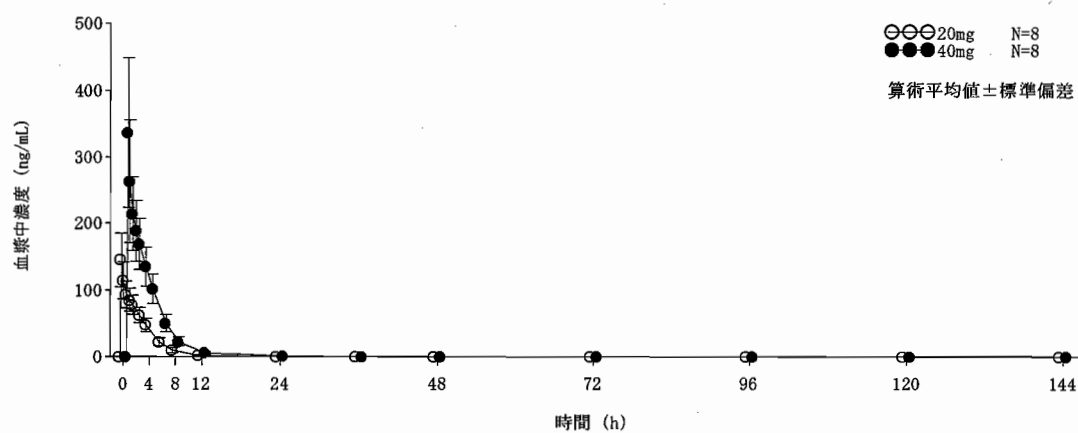


図 2.7.2.2-3 CS-8958 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験

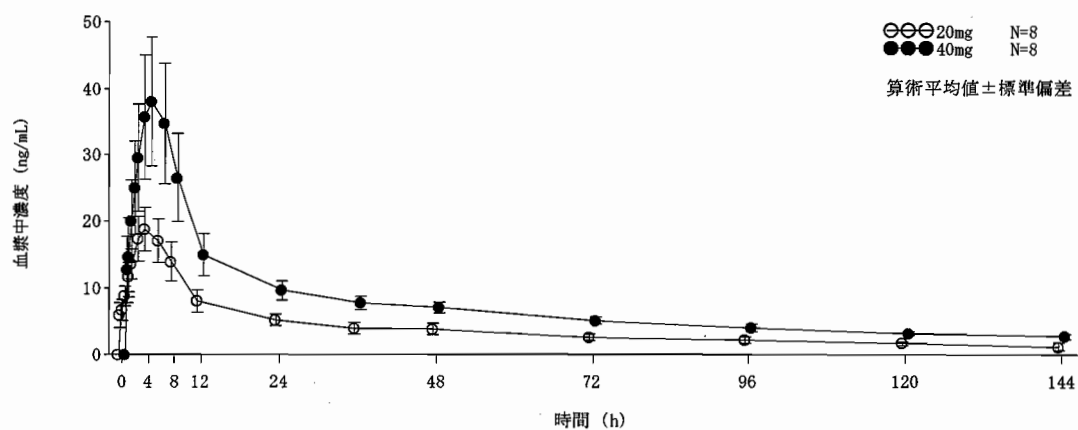


図 2.7.2.2-4 R-125489 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験

2.7.2 臨床薬理試験

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 2.7.2.2-4 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：市販用吸入用容器 PK 試験

パラメータ (単位)			投与群	
			20 mg (N = 8)	40 mg (N = 8)
CS-8958	AUC _{0-tz}	(ng·h/mL)	432.945 (20.5)	988.267 (27.6)
	AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	438.828 (20.6)	993.870 (27.3)
	C _{max}	(ng/mL)	140.317 (29.1)	317.654 (39.5)
	t _{max}	(h)	0.250 (0.25, 0.25)	0.250 (0.25, 0.25)
	t _{1/2}	(h)	1.78 (6.3)	2.67 (17.2)
	CL _R	(mL/min)	33.93 (15.5)	35.44 (17.7)
	Xu _{0-144h}	(%)	4.538 (24.9)	5.305 (30.7)
R-125489	AUC _{0-tz}	(ng·h/mL)	551.078 (16.8)	1070.229 (15.0)
	AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	684.680 (16.2)	1364.591 (15.5)
	C _{max}	(ng/mL)	18.799 (14.9)	37.024 (29.0)
	t _{max}	(h)	4.000 (3.00, 6.00)	4.000 (3.00, 6.00)
	t _{1/2}	(h)	66.03 (13.3)	72.65 (22.4)
	CL _R	(mL/min)	82.88 (24.5)	105.58 (17.3)
	Xu _{0-144h}	(%)	18.785 (23.0)	23.125 (11.1)

幾何平均値 (幾何 CV : %)、t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

2.2.1.1.4 吸入用容器比較試験

..... 資料番号 5.3.5.2-1

成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象とし CS-8958 40 mg を吸入用容器としてツインキャプス又は吸入器 A*を用いて単回投与した試験において、治験薬が投与された被験者のうち 32 名で薬物動態の検討を行った (TwinCaps 群 14 名、吸入器 A*群 18 名)。CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移を表 2.7.2.2-5 に示す。

血漿中濃度の平均値は測定した 3 時点で、CS-8958 が投与 1 時間後に、R-125489 が投与 4 時間後に最大を示した。各時点の血漿中濃度は CS-8958 及び R-125489 のいずれも、吸入器 A*群と比べて TwinCaps 群が低値を示したが、吸入用容器間で類似した推移を示した。

表 2.7.2.2-5 CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移：吸入用容器比較試験

		(ng/mL)			
投与群	被験者数 (名)	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 120 時間後	
CS-8958	TwinCaps 群	14	124.202 (52.133)	55.071 (26.457)	BLQ
	吸入器 A*群	18	165.446 (52.538)	74.248 (18.079)	BLQ
R-125489	TwinCaps 群	14	13.399 (5.893)	23.549 (10.835)	1.874 (1.035)
	吸入器 A*群	18	17.066 (7.214)	30.286 (10.039)	2.719 (1.080)

算術平均値 (標準偏差)

BLQ : 定量下限 (1 ng/mL) 未満

2.2.1.2 反復投与薬物動態試験

2.2.1.2.1 第Ⅰ相反復投与試験

資料番号 5.3.3.1-4

健康成人男性 16 名を対象とし CS-8958 20 mg、40 mg（各 6 名）、又はプラセボ（各投与群 2 名ずつ計 4 名）を 1 日 2 回 3 日間（最終日は 1 回投与のみ、計 5 回）吸入投与した後の CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-5 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示す。

両投与群とも、CS-8958 の血漿中濃度は投与後速やかに上昇し、その AUC_{0-10h} 及び C_{max} は投与 1 日目と 3 日目で同程度であった。R-125489 の AUC_{0-10h} 及び C_{max} は反復投与によって増大した。

CS-8958 及び R-125489 とも、 AUC_{0-10h} 及び C_{max} は投与量に伴った増加を示し、 CL_R に変動はみられなかった。

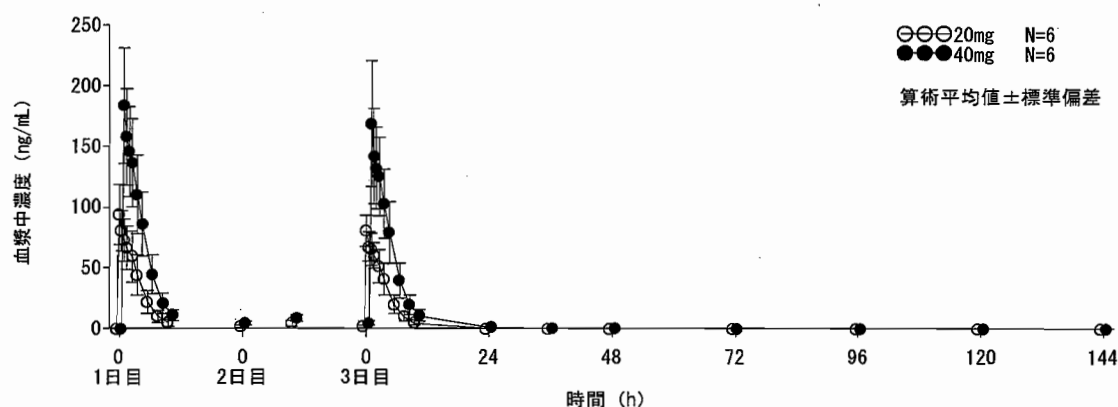


図 2.7.2.2-5 CS-8958 の血漿中濃度推移：第Ⅰ相反復投与試験

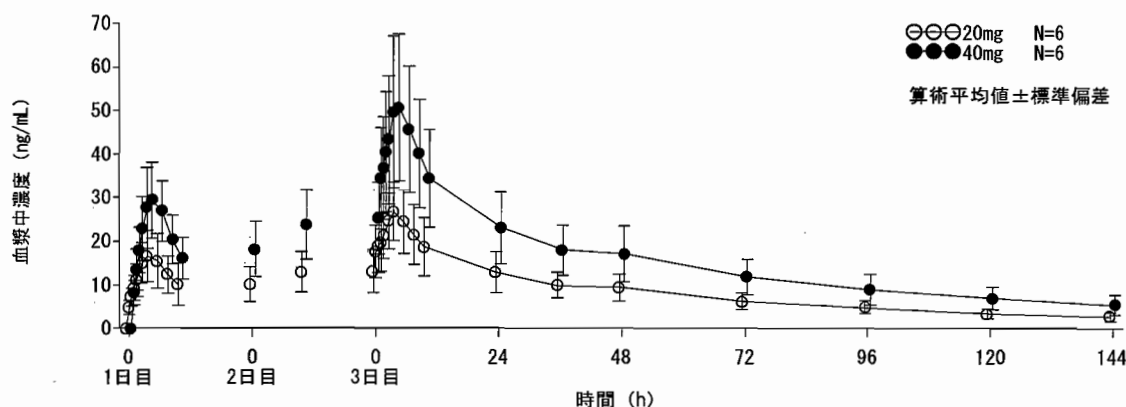


図 2.7.2.2-6 R-125489 の血漿中濃度推移：第Ⅰ相反復投与試験

2.7.2 臨床薬理試験

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 2.7.2.2-6 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：第Ⅰ相反復投与試験

投与群		パラメータ (単位)	1 日目	3 日目
CS-8958	20 mg (N = 6)	AUC _{0-10h} (ng・h/mL)	354.719 (28.3)	319.839 (25.0)
		C _{max} (ng/mL)	91.121 (27.5)	79.445 (16.9)
		t _{max} (h)	0.50 (0.5, 0.5)	0.50 (0.5, 0.5)
		t _{1/2} (h)	-	1.95 (7.7)
		CL _R (mL/min)	32.60 (29.8)	37.24 (14.7)
		Xu _{0-10h} (%)	3.473 (37.5)	3.573 (20.5)
		投与 1 日目との AUC _{0-10h} 比	-	0.901 (12.7)
	40 mg (N = 6)	AUC _{0-10h} (ng・h/mL)	700.079 (32.0)	635.039 (37.7)
		C _{max} (ng/mL)	177.859 (29.3)	160.031 (39.5)
		t _{max} (h)	0.50 (0.5, 0.5)	0.50 (0.5, 0.5)
		t _{1/2} (h)	-	3.50 (48.1)
		CL _R (mL/min)	36.66 (11.5)	38.12 (13.6)
		Xu _{0-10h} (%)	3.850 (30.1)	3.630 (39.3)
		投与 1 日目との AUC _{0-10h} 比	-	0.908 (10.4)
R-125489	20 mg (N = 6)	AUC _{0-10h} (ng・h/mL)	119.025 (31.3)	215.430 (27.1)
		C _{max} (ng/mL)	15.858 (32.1)	26.131 (23.2)
		t _{max} (h)	4.00 (3.0, 4.0)	4.00 (4.0, 4.0)
		t _{1/2} (h)	-	55.49 (12.7)
		CL _R (mL/min)	91.42 (33.0)	104.57 (17.7)
		Xu _{0-10h} (%)	4.453 (27.8)	9.223 (19.0)
		投与 1 日目との AUC _{0-10h} 比	-	1.809 (15.0)
	40 mg (N = 6)	AUC _{0-10h} (ng・h/mL)	211.312 (31.2)	409.065 (31.2)
		C _{max} (ng/mL)	28.406 (32.0)	49.239 (31.6)
		t _{max} (h)	4.00 (3.0, 4.0)	4.00 (3.0, 4.0)
		t _{1/2} (h)	-	61.54 (10.7)
		CL _R (mL/min)	101.11 (11.4)	109.63 (11.8)
		Xu _{0-10h} (%)	4.373 (25.0)	9.176 (28.5)
		投与 1 日目との AUC _{0-10h} 比	-	1.936 (16.5)

幾何平均値 (幾何 CV : %)、t_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

2.2.2 小児を対象とした薬物動態試験

2.2.2.1 小児 PK 試験

資料番号 5.3.3.2-1

小児インフルエンザウイルス感染症患者（15 歳以下）に、CS-8958 を単回あるいは 2 回吸入投与（1 日 1 回 2 日間）したときの薬物動態を評価した。薬物動態解析対象の被験者は 30 名（20 mg 単回投与群 8 名、40 mg 単回投与群 11 名、20 mg 2 回投与群 11 名）であった。このときの CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移を表 2.7.2.2-7 及び表 2.7.2.2-8 に示す。

20 mg 及び 40 mg 単回投与群の血漿中濃度は測定した 4 時点で、CS-8958 が投与 1 時間後に、R-125489 が投与 4 時間後に最大を示した。このとき、40 mg 単回投与群の濃度は 20 mg 単回投与群の約 2 倍であった。CS-8958 は投与 24 時間後では定量下限付近まで減衰していた。一方、R-125489 の消失は緩やかであった。

20 mg 2 回投与群の 2 日目投与 1 時間後の CS-8958 の血漿中濃度は 1 日目の同時点と同程度であった。一方、R-125489 の血漿中濃度は 1 日目の同時点と比較して高値を示した。

表 2.7.2.2-7 CS-8958 の血漿中濃度推移：小児 PK 試験

投与群	被験者数 (名)	投与 1 時間後	投与 4 時間後	(ng/mL)	
				投与 24 時間後	投与 144 時間後
20 mg 単回投与群	8	91.096 (53.718)	32.018 (17.609)	0.509 (0.741)	BLQ
40 mg 単回投与群	11	204.747 (90.122)	74.655 (31.357)	1.143 (0.644)	BLQ
20 mg 2 回投与群	1 日目	11	118.509 (93.173)	43.080 (-) ^{a)}	-
	2 日目	11	133.999 (85.552)	-	0.102 (0.338)

算術平均値（標準偏差）

BLQ：定量下限未満

a) 被験者数 1 名

表 2.7.2.2-8 R-125489 の血漿中濃度推移：小児 PK 試験

投与群	被験者数 (名)	投与 1 時間後	投与 4 時間後	(ng/mL)	
				投与 24 時間後	投与 144 時間後
20 mg 単回投与群	8	12.036 (8.098)	17.631 (10.048)	5.325 (2.737)	0.529 (0.762)
40 mg 単回投与群	11	21.680 (7.659)	32.665 (9.960)	9.641 (2.993)	2.019 (1.100)
20 mg 2 回投与群	1 日目	11	11.467 (6.952)	21.130 (-) ^{a)}	-
	2 日目	11	18.426 (9.434)	-	2.413 (1.456)

算術平均値（標準偏差）

a) 被験者数 1 名

2.2.3 特殊被験者集団における薬物動態試験

2.2.3.1 高齢者 PK 試験

..... 資料番号 5.3.3.3-1

健康な高齢者 16 名（65 歳以上、男性 11 名・女性 5 名）及び非高齢者 8 名（20 歳以上、45 歳以下、男性のみ）に CS-8958 又はプラセボを単回吸入投与した。また、高齢者については反復（1 日 1 回 2 日間）吸入投与も検討した。

単回投与時の CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-7 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に示す。

CS-8958 及び R-125489 の C_{max} 、 AUC_{0-inf} は高齢者では非高齢者に比べて低値で、 t_{max} は高齢者と非高齢者で同程度であった。また、CS-8958 及び R-125489 の Xu_{0-48h} は高齢者では非高齢者に比べて低値であった。

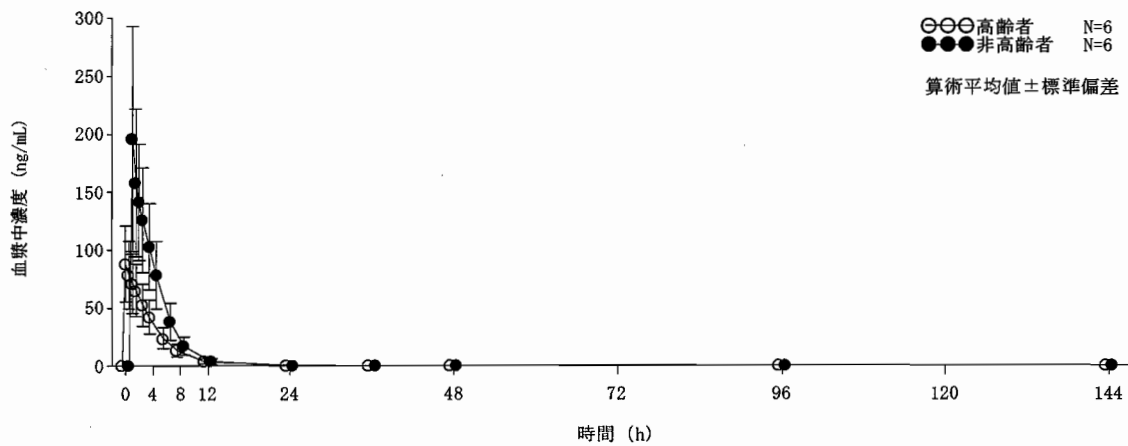


図 2.7.2.2-7 CS-8958 の血漿中濃度推移

: 高齢者 PK 試験（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）

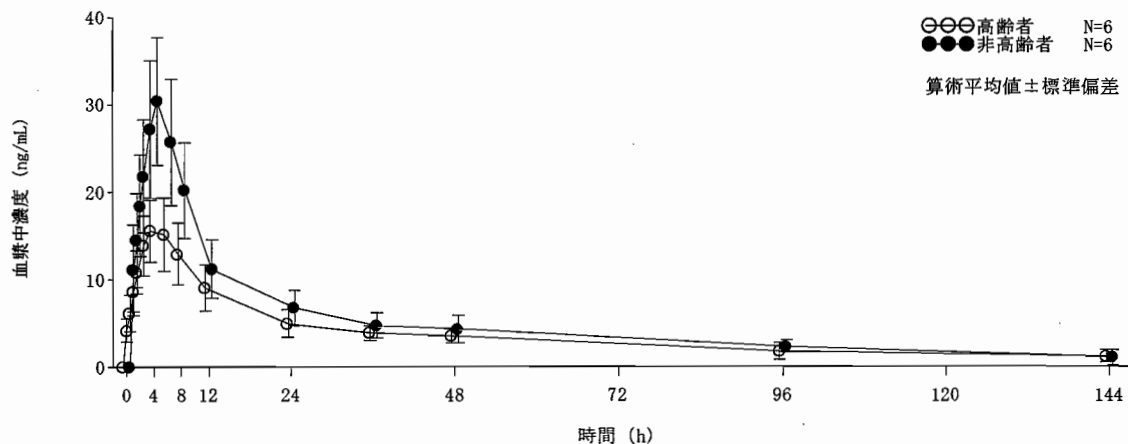


図 2.7.2.2-8 R-125489 の血漿中濃度推移

: 高齢者 PK 試験（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）

2.7.2 臨床薬理試験

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 2.7.2.2-9 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ

：高齢者 PK 試験（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）

パラメータ（単位）		投与群		幾何平均値の比 [95%信頼区間]
		高齢者 40 mg 単回 (N = 6)	非高齢者 40 mg 単回 (N = 6)	
CS-8958	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	379.102 (34.7)	654.135 (52.6)	0.580 [0.336~0.999]
	C _{max} (ng/mL)	83.391 (37.6)	179.707 (56.6)	0.464 [0.259~0.831]
	t _{max} (h)	0.50 (0.5, 0.5)	0.50 (0.5, 1.5)	-0.25 [-0.81~0.31]
	t _{1/2} (h)	2.47 (16.7)	1.88 (6.0)	-
	CL _R (mL/min)	23.06 (34.5)	35.72 (6.6)	-
	Xu _{0-48h} (%)	1.345 (56.5)	3.549 (54.5)	-
R-125489	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	652.028 (30.7)	815.109 (31.8)	0.800 [0.540~1.185]
	C _{max} (ng/mL)	15.486 (23.0)	29.490 (30.0)	0.525 [0.375~0.736]
	t _{max} (h)	4.00 (4.0, 6.0)	4.00 (4.0, 4.0)	0.17 [-0.07~0.40]
	t _{1/2} (h)	67.48 (18.7)	60.36 (20.3)	-
	CL _R (mL/min)	69.14 (25.1)	97.70 (9.1)	-
	Xu _{0-48h} (%)	4.454 (35.1)	9.185 (26.9)	-

幾何平均値（幾何 CV : %）、t_{max} は中央値（最小値，最大値）、幾何平均値の比は高齢者／非高齢者、
t_{max} は算術平均値の差：（高齢者-非高齢者）／非高齢者

反復投与（1日1回2日間）時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

CS-8958 の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は 1 日目と 2 日目で同程度であり、R-125489 の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は 1 日目に比べて 2 日目で上昇した。

表 2.7.2.2-10 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ
： 高齢者 PK 試験（高齢者 20 mg 反復投与）

パラメータ（単位）			1 日目	2 日目
CS-8958	AUC_{0-24h}	(ng・h/mL)	227.640 (26.8)	228.329 (22.4)
	$C_{\max}$	(ng/mL)	45.989 (36.8)	42.508 (25.4)
	$t_{\max}$	(h)	0.50 (0.5, 1.5)	1.00 (0.5, 2.0)
	$t_{1/2}$	(h)	-	2.31 (7.5)
	CL_R	(mL/min)	22.79 (37.6)	25.71 (23.3)
	Xu_{0-24h}	(%)	1.554 (26.5)	1.762 (23.5)
R-125489	AUC_{0-24h}	(ng・h/mL)	144.729 (50.4)	206.073 (46.8)
	$C_{\max}$	(ng/mL)	10.479 (53.9)	13.311 (43.1)
	$t_{\max}$	(h)	4.00 (4.0, 6.0)	4.00 (4.0, 6.0)
	$t_{1/2}$	(h)	-	49.43 (44.4)
	CL_R	(mL/min)	62.79 (34.8)	72.52 (27.2)
	Xu_{0-24h}	(%)	3.717 (23.3)	6.119 (26.9)

N = 6、幾何平均値（幾何 CV : %）、 $t_{\max}$ は中央値（最小値，最大値）

2.2.3.2 腎機能低下者 PK 試験

..... 資料番号 5.3.3.3-2

腎機能低下者及び腎機能正常者 20 名（腎機能正常群 7 名、軽度低下群 4 名、中等度低下群 5 名、重度低下群 4 名）に CS-8958 20 mg を単回吸入投与した後の CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-9 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-10 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に示す。

CS-8958 の $C_{\max}$ 、 AUC_{0-inf} 、及び $t_{\max}$ は腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。すべての被験者の血漿中濃度は投与 36 時間後に定量下限未満に低下した。 CL_R は腎機能の低下に伴って低下し、消失が遅延した。 Xu_{0-48h} は腎機能の低下に伴って低下した。

R-125489 の $C_{\max}$ は中等度低下群で正常群に比べて約 1.6 倍、重度低下群で正常群に比べて約 1.9 倍上昇した。 AUC_{0-inf} は中等度低下群で正常群に比べ約 2 倍、重度低下群で正常群に比べて約 5 倍に増大した。また、 $t_{\max}$ は中等度低下群及び重度低下群で正常群に比べて遅延した。 CL_R は腎機能の低下に伴って低下した。一方、 $t_{1/2}$ は腎機能の低下に伴った変化が認められなかった。 Xu_{0-48h} は腎機能の低下に伴う大きな変化は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理試験

ラニ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

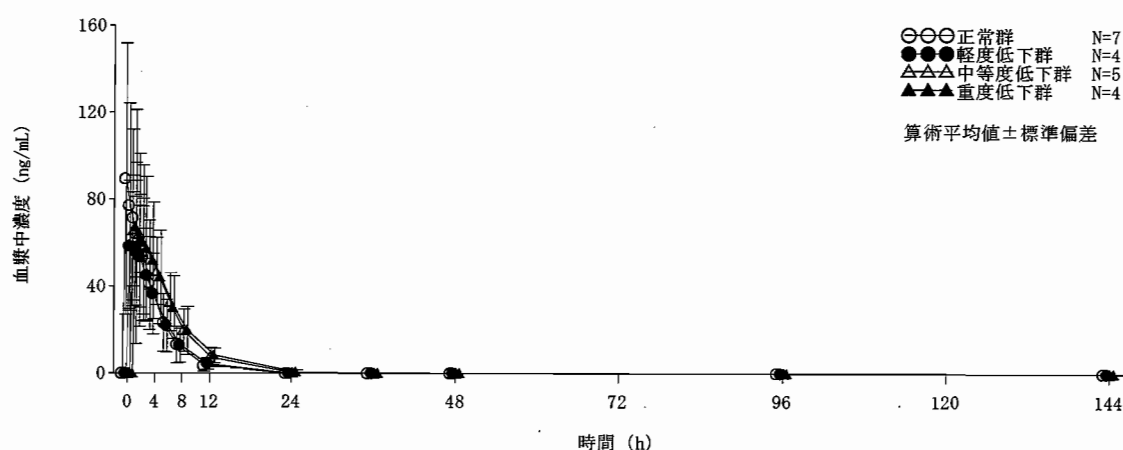


図 2.7.2.2-9 CS-8958 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験

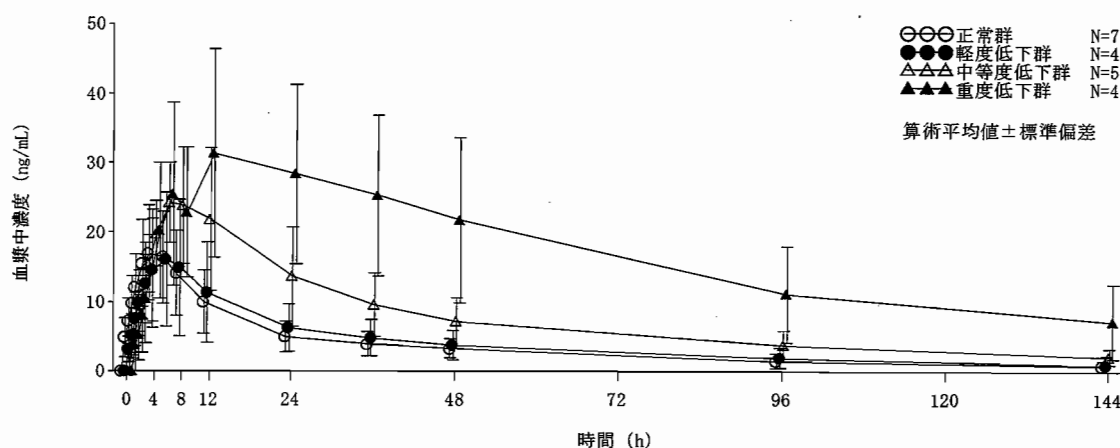


図 2.7.2.2-10 R-125489 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験

表 2.7.2.2-11 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ：腎機能低下者 PK 試験

パラメータ (単位)		正常群 ($CL_{CR} > 80$) (N = 7)	軽度低下群 ($50 \leq CL_{CR} \leq 80$) (N = 4)	中等度低下群 ($30 \leq CL_{CR} < 50$) (N = 5)	重度低下群 ($CL_{CR} < 30$) (N = 4)
CS-8958	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	338.291 (66.1)	305.701 (55.0)	419.785 (39.8)	400.059 (60.9)
	C_{max} (ng/mL)	74.260 (77.0)	57.401 (47.5)	65.693 (36.1)	57.931 (90.6)
	t_{max} (h)	0.50 (0.5, 1.5)	1.00 (0.5, 2.0)	0.60 (0.5, 2.0)	1.50 (0.5, 3.0)
	$t_{1/2}$ (h)	2.29 (16.2)	2.56 (10.7)	2.70 (13.7)	3.52 (5.8)
	CL_R (mL/min)	25.99 (14.1) ^{a)}	18.49 (17.2)	10.47 (13.8)	6.46 (16.2)
	Xu_{0-48h} (%)	2.350 (65.2) ^{a)}	1.752 (51.4)	1.349 (39.0)	0.785 (55.3)
R-125489	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	569.723 (52.9)	629.192 (66.0)	1158.180 (51.6)	2804.129 (70.5)
	C_{max} (ng/mL)	15.837 (46.9)	14.468 (59.6)	25.052 (33.6)	29.866 (48.3)
	t_{max} (h)	6.00 (4.0, 6.0)	5.00 (4.0, 6.0)	6.00 (6.0, 12.0)	12.00 (8.0, 36.0)
	$t_{1/2}$ (h)	56.12 (23.3)	54.05 (22.1)	53.16 (14.9)	56.96 (46.3)
	CL_R (mL/min)	65.05 (14.0) ^{a)}	47.36 (13.4)	26.06 (16.6)	12.68 (33.3)
	Xu_{0-48h} (%)	7.947 (56.6) ^{a)}	6.401 (57.7)	6.746 (41.3)	5.844 (65.6)

幾何平均値 (幾何 CV: %), t_{max} は中央値 (最小値, 最大値), CL_{CR} の単位: mL/min、a) N = 6

3. 全試験を通しての結果と比較の解析

3.1 ヒト生体試料を用いた試験の結果の臨床的な意味

^{14}C -CS-8958 の血漿蛋白結合率は 66.6~69.9%であり、 ^{14}C -R-125489 の血漿蛋白結合率は 0.4%以下であった。また、 ^{14}C -CS-8958 及び ^{14}C -R-125489 の血球移行率はいずれも 0.1%未満であった。いずれの結合率も高くないことから、CS-8958 及び R-125489 は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が低いと考えられた。

ヒト肺 S9 で CS-8958 の加水分解が認められ、その速度は CS-8958 濃度の上昇に伴って増加した。この加水分解にはカルボキシルエステラーゼをはじめとする生体内に存在する複数の酵素が関与していることが示唆され、CS-8958 の加水分解過程で他剤と薬物相互作用を受ける可能性は低いものと考えられた。また、複数の酵素の関与に加え、個体ごとに調製されたヒト肺 S9 における加水分解速度に極端な個体差は認められなかったことから、R-125489 の生成速度の個体差は大きくないものと考えられた。

ヒト肝ミクロソームの試験から、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。また、ヒト肝細胞では、CS-8958 及び R-125489 はいずれも CYP1A2 及び CYP3A4 を誘導しなかった。以上より、これらの P450 分子種が関与する併用薬の代謝には影響を与えないと考えられ、これらに起因する薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。

3.2 単回吸入投与時の薬物動態

3.2.1 薬物動態の特徴

健康成人に CS-8958 を市販用吸入用容器(ツインキャップス)を用いて吸入投与したとき、CS-8958 は速やかに全身循環血中で検出され、その $t_{\max}$ は投与後の最初の採血時点(投与 0.25 時間後)であった。その後、血漿中の CS-8958 は約 2 時間の $t_{1/2}$ で消失し、投与 24 時間後までに定量下限未満の濃度に減衰した。CS-8958 の尿中排泄率は投与量の 5%程度であり、 CL_R はおよそ 35 mL/min であった。

R-125489 の血漿中濃度は CS-8958 よりも $t_{\max}$ が遅く、投与 4 時間後に最高濃度を示した。R-125489 の消失は遅く、 $t_{1/2}$ は約 3 日であった。R-125489 の尿中排泄率は投与量の 20%前後であり、 CL_R はおよそ 80~110 mL/min であった。

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近似している。また、腎機能低下者での薬物動態結果を加味した母集団薬物動態解析(3.3 項)で、 CL_R と CL_{CR} に比例的な関係が推定されている。これらの結果から、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。

CL_R と CL_{CR} に比例的な関係が推定されている一方で、腎機能低下者 PK 試験の結果、R-125489 の $t_{1/2}$ は約 55 時間で、腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。また、後述の母集団薬物動態解析から、R-125489 のクリアランス及び分布容積から算出される理論的な $t_{1/2}$ は実際の値よりも低値を取るものと推定された。これらのことから、R-125489 の体内からの消失は腎からの排泄過程が律速段階ではなく、薬物吸入後に分布した組織から全身循環

血中への移行する速度が遅く、全身血中への移行速度が消失の律速過程になっている (flip-flop) ものと考えられた。

3.2.2 薬物動態パラメータの用量比例性

CS-8958 を健康成人男性に 5~40 mg 単回投与した第 I 相単回投与試験と、投与量以外の条件 (被験者選択・除外基準、採血時点、薬物濃度測定方法、薬物動態パラメータ算出方法等) に大きな相違がない第 I 相高用量単回投与試験の結果を合わせて、5~120 mg 投与時の用量比例性について検討を行った (5.3.3.1-5)。

投与量で補正した CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータを図 2.7.2.3-1 及び図 2.7.2.3-2 に示す。投与量で補正した CS-8958 及び R-125489 の AUC_{0-tz} 、 C_{max} 、及び Ae_{0-144h} は 80 mg 群で高値傾向にあるものの、5~120 mg の範囲でいずれの用量も同程度の範囲にあると考えられた。

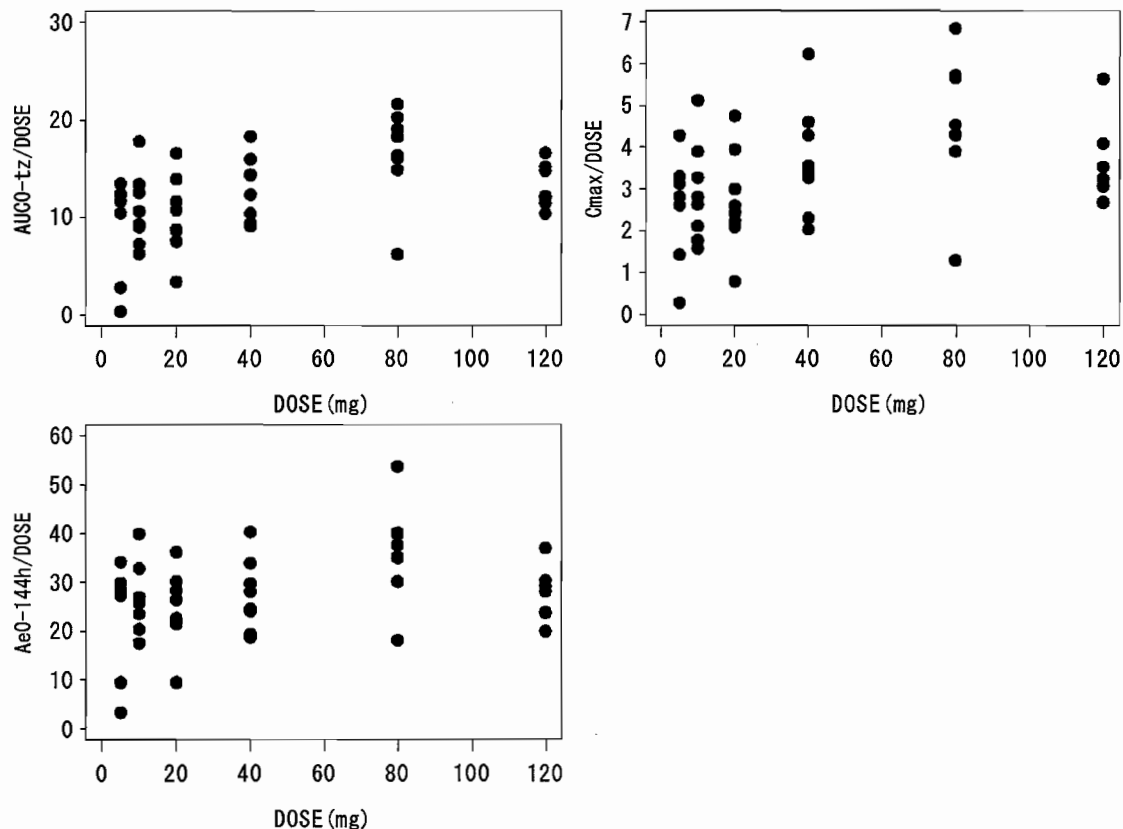


図 2.7.2.3-1 投与量で補正した CS-8958 薬物動態パラメータ

2.7.2 臨床薬理試験

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

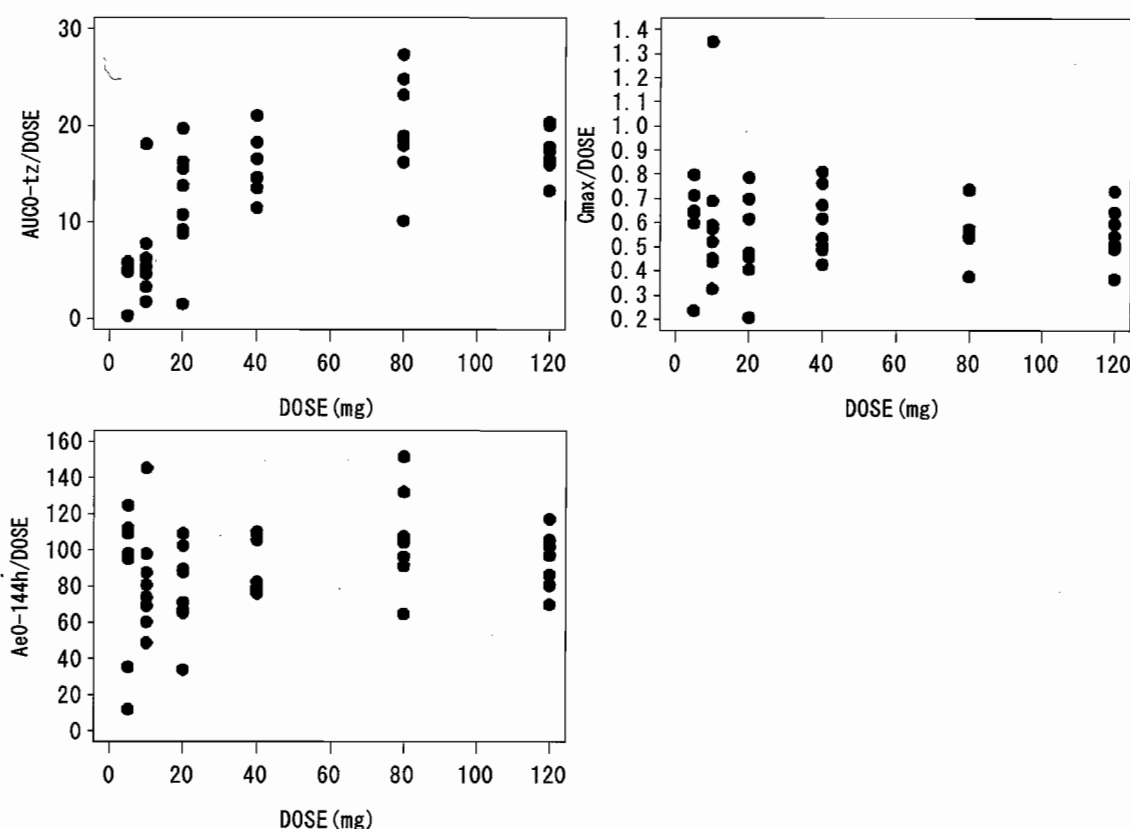


図 2.7.2.3-2 投与量で補正した R-125489 薬物動態パラメータ

さらに、CS-8958 と R-125489 の AUC_{0-tz} 、 C_{max} 、及び Ae_{0-144h} と用量の関係について、パワーモデル ($\log Y_{ij} = \alpha + \beta \log X_i$ 、 X_i : 用量、 Y_{ij} : 薬物動態パラメータ) を用いて検討した。なお、解析には薬物動態パラメータが 0 となるデータが存在する用量群を除いた。線形回帰分析の結果を表 2.7.2.3-1 に示す。

R-125489 の C_{max} では推定された β の 95%信頼区間に 1 が含まれ、その他のパラメータでは含まれなかった。この解析では用量比以上に各パラメータ値が増加する傾向がみられたが、これは低投与量群で薬物濃度測定時の定量感度が一部のパラメータ算出に影響を与えていること（例えば、定量可能な最終測定時点が低投与量では早い等）や、原因は不明であるものの第 I 相高用量単回投与試験の 80 mg 投与群の各パラメータが他の用量と比較して高値傾向にあったことが一部影響しているものと考えられた。

CS-8958 及び R-125489 の *in vitro* 試験では、CS-8958 から R-125489 への代謝、血漿蛋白結合率の変動や酵素誘導等、薬物動態の非線形性を示唆する結果はなく、また、投与量で補正したいずれのパラメータも同程度の範囲にあることから、用量比例性がほぼ確保されていると考えられた。

表 2.7.2.3-1 薬物動態パラメータの用量比例性の検討
(パワーモデルを用いた線形回帰分析)

対象	パラメータ	係数 ^{a)}	推定値	標準誤差	95%信頼区間	推定値の 逆対数変換値
CS-8958	AUC _{0-tz}	α	1.56034	0.28232	0.99173～2.12896	4.7604513197
		β	1.24423	0.08049	1.08211～1.40635	-
	C _{max}	α	0.44758	0.24151	-0.03885～0.93401	1.5645269833
		β	1.19405	0.06886	1.05536～1.33274	-
	Ae _{0-144h}	α	2.80416	0.19743	2.40651～3.20180	16.513124365
		β	1.13287	0.05629	1.01950～1.24625	-
R-125489	AUC _{0-tz}	α	0.76307	0.33384	0.08724～1.43889	2.1448409972
		β	1.47807	0.08922	1.29746～1.65869	-
	C _{max}	α	-0.62456	0.20379	-1.03710～-0.21202	0.5354967376
		β	1.01110	0.05446	0.90085～1.12136	-
	Ae _{0-144h}	α	4.04944	0.18675	3.67330～4.42558	57.36516475
		β	1.11345	0.05325	1.00621～1.22070	-

a) パワーモデル: $\log Y_{ij} = \alpha + \beta \log X_i$ (X_i : 用量、 Y_{ij} : 薬物動態パラメータ)

-: 算出せず

値が 0 のデータを有する用量群は解析に含めていない

3.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析では、CS-8958 吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 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た。母集団薬物動態解析には、健康成人、健康高齢者、腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験、及び小児（15 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床薬理試験の結果を使用した（5.3.3.5-1）。母集団薬物動態解析には、被験者 143 名（健康被験者 113 名及び小児インフルエンザウイルス感染症患者 30 名）から得られた CS-8958 及び R-125489 の全血漿中濃度及び尿中濃度データ 4749 点（CS-8958 血漿中濃度 1316 点、尿中濃度 722 点、R-125489 血漿中濃度 1884 点、尿中濃度 827 点）を用いた。

3.3.1 薬物動態最終モデル

NONMEM VI 2.0 (ICON Development Solutions) を用いて、CS-8958 及び R-125489 の薬物動態解析を行った。最終モデルを図 2.7.2.3-3 に示す。

共変量候補として、体重、BMI、年齢、性別、喫煙習慣、肝機能、腎機能、肺機能、及び吸入用容器の違い（吸入器 A*及びツインキャップス）の影響を検討したところ、最終的に有意な共変量として、CL₁₀、CL₁₂ 及び CL₄₅ に CL_{CR} が、CL₁₄、V₁ 及び V₄ に体重がそれぞれ選択された。肝機能、年齢、性別、喫煙習慣及び吸入用容器の違いによる影響はいずれも統計的に有意ではないか、又はパラメータに対する影響が小さかった。

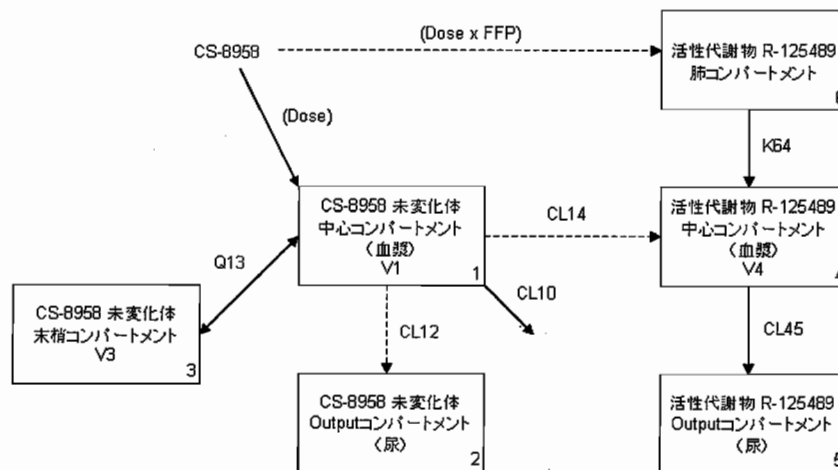


図 2.7.2.3-3 CS-8958 の母集団薬物動態の構造モデル

CL10 = CS-8958 の全身クリアランス、CL12 = CS-8958 の腎クリアランス、V1 = CS-8958 の中心コンパートメントの分布容積、V3 = CS-8958 の末梢コンパートメントの分布容積、Q13 = CS-8958 のコンパートメント間のクリアランス、CL14 = CS-8958 から R-125489 への代謝クリアランス、CL45 = R-125489 の腎クリアランス、V4 = R-125489 の中心コンパートメントの分布容積、K64 = 肺コンパートメントから R-125489 の中心コンパートメントへの移行速度定数、FFP = 肺中で R-125489 に変換される薬物量の割合。数値はコンパートメント番号を表す。破線矢印は、元のコンパートメントの薬物量には影響を及ぼさないことを表す。吸入投与された CS-8958 は、図中に示した薬物量がそれぞれ CS-8958 の中心コンパートメント（コンパートメント 1）及び肺コンパートメント（コンパートメント 6）に瞬時投与されると仮定した。

最終モデルにおける各薬物動態パラメータの共変量モデル式は以下のとおりであった（[パラメータ]_i：被験者 i のパラメータ値、 η ：個体間変動誤差）。また、最終モデルにおける母集団パラメータの推定値、SE、及び 95%信頼区間を表 2.7.2.3-2 に示す。

$$CL_{10,i}(L/h) = 64.8 \cdot \left(\frac{CL_{CR,i}}{109} \right)^{0.330} \cdot \exp(\eta_{CL_{10,i}})$$

$$CL_{12,i}(L/h) = 1.95 \cdot \left(\frac{CL_{CR,i}}{109} \right)^{0.996} \cdot \exp(\eta_{CL_{12,i}})$$

$$CL_{45,i}(L/h) = 5.21 \cdot \left(\frac{CL_{CR,i}}{109} \right)^{0.902} \cdot \exp(\eta_{CL_{45,i}})$$

$$CL_{14,i}(L/h) = 2.20 \cdot \left(\frac{\text{体重}_i}{58} \right)^{0.659} \cdot \exp(\eta_{CL_{14,i}})$$

$$V_{1,i}(L) = 215 \cdot \left(\frac{\text{体重}_i}{58} \right)^{0.222}$$

$$V_{4,i}(L) = 21.3 \cdot \left(\frac{\text{体重}_i}{58} \right)^{0.991}$$

最終モデルより、CS-8958 を吸入投与後、肺コンパートメント中で R-125489 に変換される割合（% of dose）は 12.0%、肺からの R-125489 の $t_{1/2}$ は 57.8 h と推定され、これらの結果は第 I 相単回投与試験で観測された R-125489 の Xu_{0-14h} 並びに尿中排泄速度の $t_{1/2}$ と整合した。また、循環血中に移行した CS-8958 から代謝によって生じる R-125489 の割合（% of dose、 $CL_{14} : CL_{10}$ の比）は約 3.4% であり、循環血中に現れる R-125489 の 70~80% は肺から移行したものと推定された。さらに R-125489 のクリアランス（ CL_{45} ）及び分布容積（ V_4 ）から求められる理論的な血漿中濃度の $t_{1/2}$ は実際の R-125489 の $t_{1/2}$ より小さく、肺から血中への移行が律速になっていると考えられた。また、CS-8958 及び R-125489 の腎クリアランス（ CL_{12} 及び CL_{45} ）と CL_{CR} の関係はほぼ比例的であると推定された。

薬物動態の個体間変動は相対バイオアベイラビリティ（F）に対する個体間変動の標準偏差（ ω 値）が 55% であり、薬物吸入過程での変動（吸入用容器の操作等）が示唆された。

肺機能検査値データが測定された被験者を対象に、最終モデルの経験ベイズ推定値に基づいてこれらの因子の F に対する影響を事後的に検討した結果、 $FEV_{1.0}$ 及び $FEV_{1.0}\%$ との関連性が示唆されたが、いずれの因子も個体間のばらつきを単独で説明するものではなかった。

2.7.2 臨床薬理試験

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 2.7.2.3-2 母集団パラメータ推定値、SE、%SEM 及び縮小（最終モデル）

母集団パラメータ	母集団平均 (θ)		個体間変動誤差 (η): 相対誤差			
	推定値 (SE) [95%信頼区間]	%SEM	Ω^2 推定値 (SE)	ω	%SEM	η -縮小
CL10 (L/h)	64.8 (2.99) [59.0, 71.2]	4.61	0.0166 (0.00342)	0.129	20.6	0.179
CL _{CR} 効果の指数	0.330 (0.0481) [0.270, 0.385]	14.6				
CL12 (L/h)	1.95 (0.0513) [1.81, 2.11]	2.63	0.102 (0.0200)	0.319	19.6	0.225
CL _{CR} 効果の指数	0.996 (0.0694) [0.851, 1.14]	6.97				
CL14 (L/h)	2.20 (0.0625) [2.11, 2.30]	2.84	0.0304 (0.00504)	0.174	16.6	0.170
体重効果の指数	0.659 (0.0976) [0.485, 0.830]	14.8				
CL45 (L/h)	5.21 (0.088) [5.04, 5.38]	1.69	0.0221 (0.00437)	0.149	19.8	0.153
CL _{CR} 効果の指数	0.902 (0.0584) [0.838, 0.964]	6.47				
Q13 (L/h)	4.05 (0.351) [3.62, 4.53]	8.67	NE	NA	NA	NA
V1 (L)	215 (10.3) [196, 236]	4.79	NE	NA	NA	NA
体重効果の指数	0.222 (0.0671) [0.116, 0.322]	30.2				
V3 (L)	303 (36.0) [260, 356]	11.9	NE	NA	NA	NA
V4 (L)	21.3 (0.551) [20.6, 21.9]	2.59	NE	NA	NA	NA
体重効果の指数	0.991 (0.110) [0.814, 1.16]	11.1				
FFP	0.120 (0.00642) [0.108, 0.133]	5.35	0.0806 (0.0145)	0.284	18.0	0.124
K64 (/h)	0.0120 (0.000194) [0.0116, 0.0124]	1.62	0.0175 (0.00391)	0.132	22.3	0.291
F	1 (固定)	NA	0.302 (0.0793)	0.550	26.3	0.00645
残差誤差 (ϵ)	相対誤差		絶対誤差 (ng/mL)		ϵ -縮小	
	σ_{prop} 推定値 (SE)	%SEM	σ_{add} 推定値 (SE)	%SEM		
血漿中 CS-8958	0.161 (0.00649)	4.03	0.462 (0.0523)	11.3	0.0578	
血漿中 R-125489	0.126 (0.0129)	10.2	0.312 (0.0695)	22.3	0.0406	
尿中 CS-8958	0.360 (0.0233)	6.47	NA	NA	0.0807	
尿中 R-125489	0.147 (0.00844)	5.74	NA	NA	0.0809	

NE = not estimable, NA = not applicable

95%信頼区間は、プロファイル対数尤度に基づく 95%信頼区間を示す。

CL10 = CS-8958 の全身クリアランス、CL12 = CS-8958 の腎クリアランス、CL14 = CS-8958 から R-125489 への代謝クリアランス、CL45 = R-125489 の腎クリアランス、Q13 = CS-8958 のコンパートメント間のクリアランス、V1 = CS-8958 の中心コンパートメントの分布容積、V3 = CS-8958 の末梢コンパートメントの分布容積、V4 = R-125489 の中心コンパートメントの分布容積、FFP = 肺中で R-125489 に変換される薬物量の割合、K64 = 肺コンパートメントから R-125489 の中心コンパートメントへの移行速度定数、F = 相対バイオアベイラビリティ (F1 及び F6)

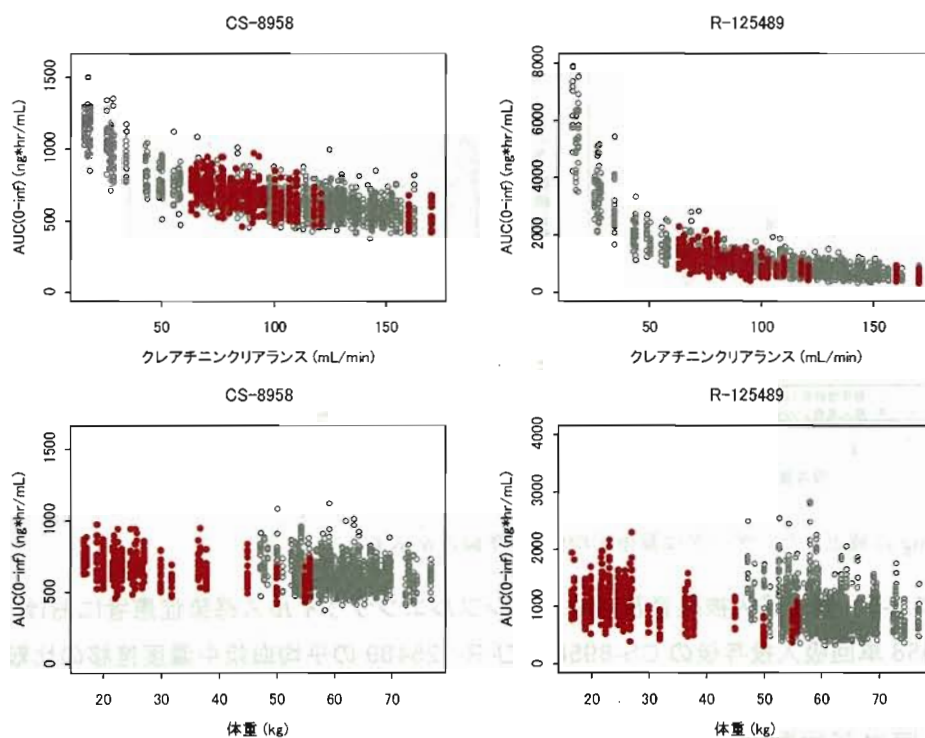
$\omega^2 = \eta$ の分散、 $\omega = \eta$ の標準偏差、 $\sigma_{prop} = \epsilon$ の相対誤差成分の標準偏差、 $\sigma_{add} = \epsilon$ の絶対誤差成分の標準偏差、SE = パラメータ推定値の標準誤差、%SEM = SE/パラメータ推定値 $\times 100$ 、 η -縮小 = $1 - (\eta$ の経験ベイズ推定値の標準偏差) $/\omega$ 、 ϵ -縮小 = $1 - (\text{個別重み付き残差の標準偏差})$

3.3.2 最終モデルを用いたシミュレーション

3.3.2.1 CS-8958 及び R-125489 の AUC_{0-inf} 及び C_{max} に対する共変量の影響

シミュレーションデータセット (N=2000) を用いて算出した CS-8958 40 mg 単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の AUC_{0-inf} 及び C_{max} と、体重及び CL_{CR} の関係を検討した。 AUC_{0-inf} と、体重及び CL_{CR} の関係を図 2.7.2.3-4 に示す。

CL_{CR} の低下によって、R-125489 の AUC_{0-inf} が最も顕著な影響を受けると考えられた。この関係は成人と小児被験者で同様であった。一方、体重の変動に対しては、CS-8958 及び R-125489 のいずれの薬物動態パラメータも大きな影響を受けず、腎機能が正常範囲であれば、成人と小児の間に臨床的に意味のある差を生じないと考えられた。



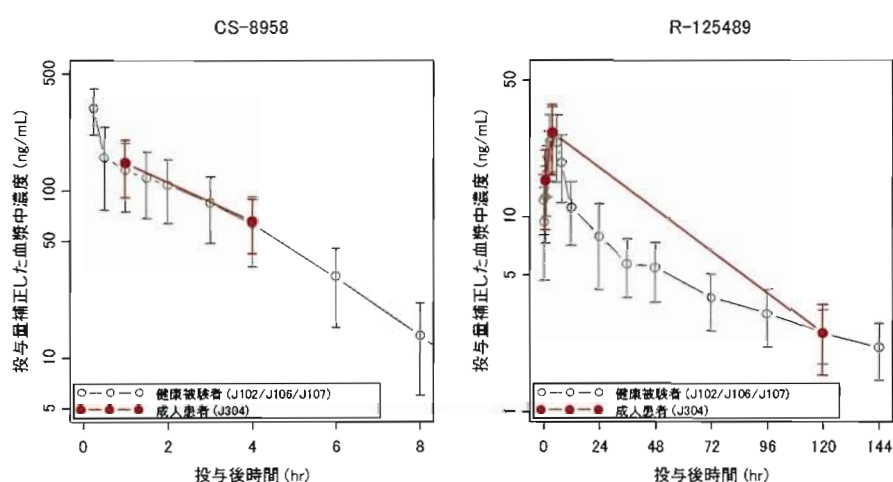
赤点は小児データであることを示す。体重とのプロットでは、腎機能の影響を除外するため、 CL_{CR} が 50 mL/min 未満のデータを除外した。

図 2.7.2.3-4 CS-8958 40 mg 単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の AUC_{0-inf} と CL_{CR} 及び体重との関係 (シミュレーション)

3.4 対象疾患の患者集団及び特別な患者集団の薬物動態

3.4.1 成人インフルエンザウイルス感染症患者的薬物動態

健康成人被験者及び成人インフルエンザウイルス感染症患者的に CS-8958 を単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移を比較した。健康成人被験者として第 I 相単回投与試験、第 I 相高用量単回投与試験、及び市販吸入用容器 PK 試験の結果を、成人インフルエンザウイルス感染症患者的として吸入用容器比較試験の結果を図 2.7.2.3-5 に示した。平均血漿中濃度推移はほぼ重なり合っており、インフルエンザウイルス感染症患者的と健康成人被験者の薬物動態は類似しているものと考えられた。



投与量は 40 mg に補正した。データは算術平均値±標準偏差を示す。

図 2.7.2.3-5 健康成人被験者及び成人インフルエンザウイルス感染症患者的における CS-8958 単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度推移の比較

3.4.2 小児の薬物動態

成人及び小児被験者に CS-8958 を単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移を比較した。成人被験者として第 I 相単回投与試験、第 I 相高用量単回投与試験、市販吸入用容器 PK 試験、及び吸入用容器比較試験の結果を、小児被験者として小児 PK 試験の結果を図 2.7.2.3-6 に示した。なお、小児に 40 mg を投与したときの平均血漿中濃度は CS-8958 及び R-125489 とともに 20 mg を投与したときの約 2 倍であったことから、この投与量では用量に比例した血中曝露を示すと考えられた (2.2.2.1 項)。

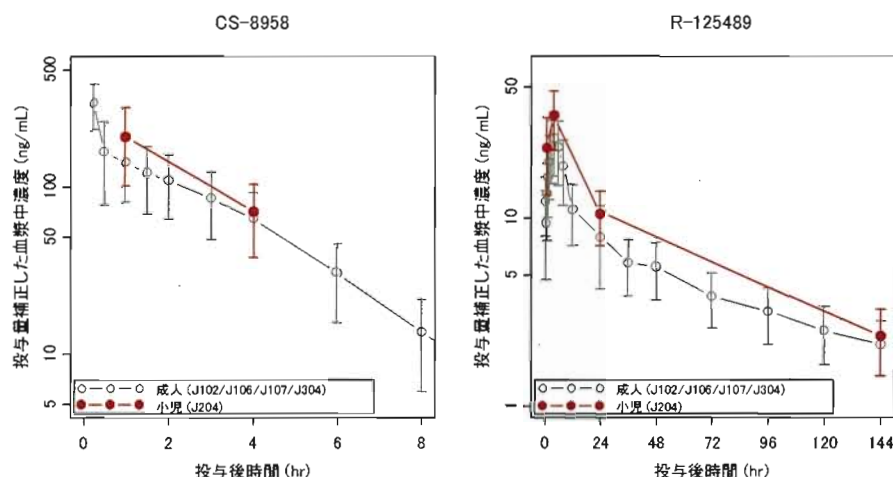
投与量で補正した CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度は成人と小児で類似した経時推移を示した。小児の平均血漿中濃度は成人よりも高値傾向が見られたが、成人で認められた個体間のばらつきの大きさに比べて両者の差は大きくなかった。また、母集団薬物動態解析で薬物動態に影響を及ぼす共変量候補として年齢の影響を検討したが、最終的に有意な共変量として選択されなかった。さらに最終モデルを用いたシミュレーションから、腎機能が

2.7.2 臨床薬理試験

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

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、小児の薬物動態は成人と臨床的に意味のある差を生じないことが示唆された。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。



投与量は 40 mg に補正した。データは算術平均値±標準偏差を示す。

図 2.7.2.3-6 成人及び小児被験者における CS-8958 単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度推移の比較

3.4.3 高齢者の薬物動態

高齢者 PK 試験では、CS-8958 及び R-125489 の t_{max} は高齢者群と非高齢者群で同程度であったものの、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 と低値を示した。薬物吸収量の一つの指標である累積尿中排泄率は CS-8958 の Xu_{0-48h} (幾何平均値) が高齢者群で 1.345%、非高齢者群で 3.549%、R-125489 の Xu_{0-48h} が高齢者群で 4.454%、非高齢者群で 9.185%であり、高齢者群で低値を示した。このとき、CS-8958 の $t_{1/2}$ (幾何平均値) は高齢者群で 2.47 h、非高齢者群で 1.88 h と高齢者群で遅延した。CS-8958 の CL_R (幾何平均値) は高齢者群で 23.06 mL/min、非高齢者群で 35.72 mL/min、R-125489 の CL_R は高齢者群で 69.14 mL/min、非高齢者群で 97.70 mL/min であり、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、高齢者 PK 試験 40 mg 単回投与群の CL_{CR} は、高齢者群で 60.1~105.4 mL/min、非高齢者群で 102.6~116.3 mL/min であり、高齢者群は非高齢者群よりも低値であった。また母集団薬物動態解析では、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。これらのことから、高齢者 PK 試験の高齢者群で示唆された CL_R の低下は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 試験における腎機能正常群 (53~79 歳、20mg 投与) の Xu_{0-48h} は CS-8958 で 2.350%、R-125489 で 7.947%で

あり、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 20mg 投与群の Xu_{0-48h} （CS-8958 で 2.276%、R-125489 で 6.677%）と近似した結果が得られている。また母集団薬物動態解析では、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を受けると考えられた。

3.4.4 腎機能低下者の薬物動態

腎機能低下者 PK 試験では、CS-8958 の C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び t_{max} 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より、最終的に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 と CL_{CR} には、ほぼ比例的な関係があると推定された。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、R-125489 の全身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。

3.5 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*）を用いた場合の薬物動態の比較

健康成人被験者を対象に行った第 I 相単回投与試験、第 I 相高用量単回投与試験、市販用吸入用容器 PK 試験、及び成人インフルエンザウイルス感染症患者を対象に行った吸入用容器比較試験の結果に基づき、ツインキャップス又は吸入器 A*を用いた場合の血漿中濃度推移を図 2.7.2.3-7 に示した。

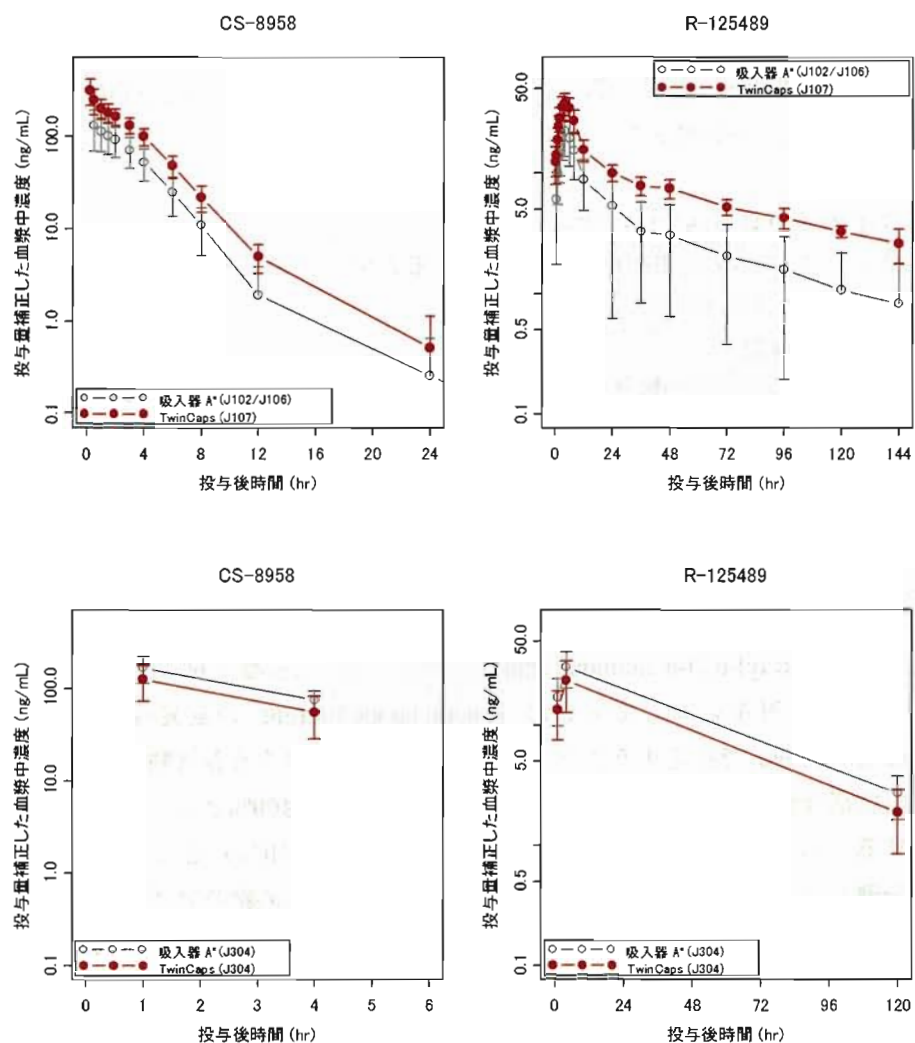
CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度はツインキャップスと吸入器 A*で類似した推移を示したが、健康被験者では、吸入器 A*よりもツインキャップスで高値で推移した。一方、成人インフルエンザウイルス感染症患者では、ツインキャップスよりも吸入器 A*が高値を示した。

健康被験者とインフルエンザウイルス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に比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。

2.7.2 臨床薬理試験

ラニナビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg



投与量は 40 mg に補正した。データは算術平均値±標準偏差を示す。

図 2.7.2.3-7 健康被験者（上）及び成人インフルエンザウイルス感染症患者（下）に吸入器 A*又はツインキャップスを用いて CS-8958 を単回吸入投与した後の CS-8958 及び R-125489 の平均血漿中濃度推移の比較

4. 特別な試験

インフルエンザウイルス感染症患者を対象として実施した全試験で、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のノイラミニダーゼ阻害活性 (IC_{50}) を指標として以下を検討した (5.3.5.3-1)。

1) 臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討

被験者が感染したウイルスの薬剤感受性を検討するため、治験薬投与前分離ウイルスで IC_{50} を求め、高値のウイルスについて個別に評価した。

2) ウイルス耐性化の検討

被験者が感染したウイルスの治験薬投与による薬剤耐性化の有無を検討するため、治験薬投与前後で IC_{50} を比較し、大きく上昇した被験者の分離ウイルスについて個別に評価した。

ノイラミニダーゼ阻害活性 (IC_{50}) は以下の方法で求めた。MDCK (Madin-Darby canine kidney) 細胞で増殖させたインフルエンザウイルスを、種々濃度の各被験化合物 (R-125489 又はオセルタミビル活性体) 溶液に添加して室温で 10 分間反応後、基質である 4-methylumbelliferyl-*N*-acetyl- α -D-neuraminic acid を添加し、さらに室温で 60 分間反応させた。ノイラミニダーゼが基質を切断して生じた 4-methylumbelliferone の蛍光強度を励起波長 355 nm、蛍光波長 460 nm で測定することにより、酵素活性に対する各被験化合物の阻害活性を求めた。阻害活性は被験化合物が非存在下での酵素活性を 100%としたときに、酵素活性を 50%阻害するために必要な被験化合物濃度を 50%阻害濃度 (IC_{50}) として表示した。

ウイルスを分離した患者対象試験の一覧を表 2.7.2.4-1 に、各試験のデザインの要約を表 2.7.2.4-2 示す。なお、本検討についてはインフルエンザウイルス感染が陽性と判定され、かつ治験薬が投与された被験者を対象とした。

2.7.2 臨床薬理試験

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 2.7.2.4-1 ウイルスを分離した患者対象試験の一覧

試験名 (治験実施計画書番号) 資料番号	治験課題名
第 II 相単回投与試験 (CS8958-A-J201) 5.3.5.1-1	CS-8958 のインフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較による探索的試験 (第 II 相)
台湾第 II 相試験 (CS8958-A-A202) 5.3.5.1-2	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center phase II study for the evaluation of efficacy and safety of CS-8958 in patients with influenza virus infection
第 II 相反復投与試験 (CS8958-A-J203) 5.3.5.1-4	CS-8958 第 II 相反復投与試験ーインフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較による探索的相反復投与試験ー
小児 PK 試験 (CS8958-A-J204) 5.3.3.2-1	CS-8958 小児対象臨床薬理試験ー小児 (15 歳以下) のインフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床薬理試験ー
第 III 相国際共同試験 (CS8958-A-J301) 5.3.5.1-3	CS-8958 第 III 相国際共同試験ーインフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較試験ー
9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302) 5.3.5.1-5	CS-8958 小児対象第 II/III 相試験ー小児 (9 歳以下) のインフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較試験ー
10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303) 5.3.5.1-6	CS-8958 第 III 相試験ー未成年 (10 歳代) のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験ー
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304) 5.3.5.2-1	CS-8958 第 III 相試験ーインフルエンザウイルス感染症を対象としたデバイス比較のための無作為化比較試験ー

表 2.7.2.4-2 ウイルスを分離した患者対象試験のデザインの要約

試験名 (治験実施計画書 番号)	デザイン	対象	投与期間	実施 シーズン
第Ⅱ相単回投与試験 (CS8958-A-J201)	無作為化 二重盲検 実薬対照	20～64 歳 男女	CS-8958：単回 リン酸オセルタミビル： 5日間（10回）	2007/08 年
台湾第Ⅱ相試験 (CS8958-A-A202)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	18～64 歳 男女	CS-8958：単回	2007/08 年
第Ⅱ相反復投与試験 (CS8958-A-J203)	無作為化 二重盲検 実薬対照	20 歳以上 男女	CS-8958：2日間（2回） リン酸オセルタミビル： 5日間（10回）	2008/09 年
小児 PK 試験 (CS8958-A-J204)	非盲検 非対照	15 歳以下 男女	CS-8958：単回 又は2日間（2回）	2008/09 年
第Ⅲ相国際共同試験 (CS8958-A-J301)	無作為化 二重盲検 実薬対照	20 歳以上 男女	CS-8958：単回 リン酸オセルタミビル： 5日間（10回）	2008/09 年
9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302)	無作為化 二重盲検 実薬対照	9 歳以下 男女	CS-8958：単回 リン酸オセルタミビル： 5日間（10回）	2008/09 年
10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303)	無作為化 二重盲検 非対照	10～19 歳 男女	CS-8958：単回	2008/09 年
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304)	無作為化 非盲検	20 歳以上 男女	CS-8958：単回	2008/09 年

4.1 臨床分離ウイルスの薬剤感受性の検討

各試験において治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC_{50}) を、試験の実施シーズンごとに併合して要約統計量を算出した結果を表 2.7.2.4-3 に示す。

2.7.2 臨床薬理試験

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 2.7.2.4-3 治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC₅₀) の要約統計量

2007/08年シーズンに実施した試験 (nM)								
活性体	ウイルス型	ウイルス型 判定被験者数	測定可能 被験者数	算術平均値	標準偏差	幾何平均値	中央値	最小値 最大値
R-125489	AH1型	362	333	1.355	0.372	1.303	1.400	0.54 2.50
	AH3型	70	63	2.749	0.541	2.700	2.700	1.80 4.30
	B型	39	35	17.657	3.842	17.278	17.000	12.00 29.00
オセルタミビル活性体	AH1型	362	333	11.908	86.972	1.192	0.970	0.25 770.00
	AH3型	70	63	0.733	0.119	0.722	0.730	0.37 0.99
	B型	39	35	14.546	2.771	14.274	15.000	8.20 21.00
対象試験: 第II相単回投与試験, 台湾第II相試験								
2008/09年シーズンに実施した試験 (nM)								
活性体	ウイルス型	ウイルス型 判定被験者数	測定可能 被験者数	算術平均値	標準偏差	幾何平均値	中央値	最小値 最大値
R-125489	AH1型	1082	955	1.802	0.609	1.700	1.800	0.45 4.40
	AH3型	509	462	2.312	0.577	2.240	2.300	0.78 4.40
	B型	70	69	18.610	4.087	18.106	19.000	9.00 26.00
オセルタミビル活性体	AH1型	1082	955	673.297	229.848	626.668	690.000	89.00 1500.00
	AH3型	509	462	0.686	0.150	0.669	0.685	0.27 1.40
	B型	70	69	22.638	7.302	21.768	20.000	12.00 53.00
対象試験: 第II相反復投与試験, 第III相国際共同試験, 吸入用容器比較試験, 9歳以下対象試験, 10歳代対象試験, 小児PK試験								

4.1.1 2007/08 年シーズンに実施した試験

2007/08 年シーズンに実施した第 II 相単回投与試験及び台湾第 II 相試験では、ノイラミニダーゼ阻害活性の測定が可能であった治験薬投与前分離ウイルスにおける R-125489 の IC₅₀ (最小値～最大値) は AH1 型で 0.54～2.5 nM、AH3 型で 1.8～4.3 nM、B 型で 12～29 nM であった。R-125489 の IC₅₀ が高値である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 IC₅₀ (最小値～最大値) は AH1 型で 0.25～770 nM、AH3 型で 0.37～0.99 nM、B 型では 8.2～21 nM であった。AH1 型では、5 検体の IC₅₀ が 670～770 nM で、それ以外のウイルスでは 0.25～4.6 nM であった。したがって、IC₅₀ が高値の 5 検体はオセルタミビル耐性株であると考えられた。これらについてノイラミニダーゼ遺伝子の塩基配列解析に基づくアミノ酸配列をオセルタミビル活性体に感受性を示したウイルス株と比較した結果、いずれの検体でも、H45N、K78E、P82S、V86A、K130R、I188M、K209N、G249K、M267I、H275Y、T287I、K329E、R331G、I367L、I393V、G451S、及び I453T (N1 numbering として記載) の変異が認められ、オセルタミビル耐性で知られる H274Y 変異 (N2 numbering に変換して記載) が含まれた。これらを除くすべての分離ウイルスにおける IC₅₀ は非臨床試験「2.6.2 2.1.1.1 ヒトインフルエンザウイルス NA に対する作用」で検討したヒトインフルエンザウイルス標準株、ワクチン株、及びヒトインフルエンザウイルス臨床分離株における R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC₅₀ と同程度の値であった。

試験別に治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC₅₀ (最小値及び最大値) を表 2.7.2.4-4 に示す。

表 2.7.2.4-4 治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC₅₀) : 2007/08 年シーズン

ウイルス型	試験名	測定可能 被験者数	R-125489		オセルタミビル活性体	
			最小値	最大値	最小値	最大値
AH1 型	第 II 相単回投与試験	269	0.54	2.50	0.25	770.00
	台湾第 II 相試験	64	0.77	1.90	0.53	760.00
AH3 型	第 II 相単回投与試験	20	1.80	4.30	0.37	0.99
	台湾第 II 相試験	43	1.90	3.90	0.58	0.96
B 型	第 II 相単回投与試験	1	13.00	13.00	18.00	18.00
	台湾第 II 相試験	34	12.00	29.00	8.20	21.00

第 II 相単回投与試験では、ノイラミニダーゼ阻害活性の測定が可能であった治験薬投与前分離ウイルスにおけるオセルタミビル活性体の IC₅₀ は AH3 型及び B 型 (1 例) ですべて低値であったが、AH1 型では、4 検体の IC₅₀ が 670~770 nM で、それ以外のウイルスでは 0.25~4.6 nM であった。したがって、IC₅₀ が高値の 4 検体はオセルタミビル耐性株であると考えられた。

台湾第 II 相試験では、ノイラミニダーゼ阻害活性の測定が可能であった治験薬投与前分離ウイルスにおけるオセルタミビル活性体の IC₅₀ は AH3 型及び B 型ではすべて低値であったが、AH1 型では、1 検体の IC₅₀ が 760 nM で、それ以外のウイルスでは 0.53~1.6 nM であった。したがって、IC₅₀ が高値の 1 検体はオセルタミビル耐性株であると考えられた。

4.1.2 2008/09 年シーズンに実施した試験

2008/09 年シーズンに実施した第 III 相国際共同試験、第 II 相反復投与試験、吸入用容器比較試験、9 歳以下対象試験、10 歳代対象試験、及び小児 PK 試験の 6 試験で、ノイラミニダーゼ阻害活性の測定が可能であった治験薬投与前分離ウイルスにおける R-125489 の IC₅₀ (最小値~最大値) は AH1 型で 0.45~4.4 nM、AH3 型で 0.78~4.4 nM、B 型で 9.0~26 nM であった。R-125489 の IC₅₀ が高値である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 IC₅₀ (最小値~最大値) は AH1 型で 89~1500 nM、AH3 型で 0.27~1.4 nM、B 型で 12~53 nM であった。AH1 型ではすべての分離ウイルスで高値を示し、これらはオセルタミビル耐性株であると考えられた。一方、AH3 型及び B 型ではオセルタミビル活性体の IC₅₀ が高値を示したウイルスは分離されなかった。AH3 型及び B 型のすべての分離ウイルスにおける IC₅₀ は非臨床試験で検討したヒトインフルエンザウイルス標準株、ワクチン株、及びヒトインフルエンザウイルス臨床分離株における R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC₅₀ と同程度の値であった。

2008/09 年シーズンの AH1 型分離株では、世界全体で 96%¹⁾、日本では 99.6%²⁾にオセルタミビル耐性変異が認められたことが報告されている。2008/09 年シーズンに実施した 6 試験においても、ノイラミニダーゼ阻害活性の測定が可能であった AH1 型分離ウイルスのすべて

2.7.2 臨床薬理試験

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

でオセルタミビル活性体の IC_{50} が高値であった。試験別に治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC_{50} （最小値及び最大値）を表 2.7.2.4-5 に示す。

表 2.7.2.4-5 治験薬投与前に分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC_{50}) : 2008/09 年シーズン

ウイルス型	試験名	測定可能 被験者数	R-125489		オセルタミビル活性体	
			最小値	最大値	最小値	最大値
AH1 型	第 III 相国際共同試験	572	0.45	4.40	89.00	1500.00
	第 II 相反復投与試験	108	0.74	3.00	240.00	1400.00
	吸入用容器比較試験	120	0.52	4.20	130.00	1400.00
	小児 PK 試験	11	0.97	2.60	210.00	1400.00
	9 歳以下対象試験	95	0.81	3.60	210.00	1200.00
	10 歳代対象試験	49	0.80	3.40	210.00	930.00
AH3 型	第 III 相国際共同試験	299	0.78	4.40	0.27	1.40
	第 II 相反復投与試験	50	1.20	3.00	0.29	1.10
	吸入用容器比較試験	43	1.40	3.90	0.34	0.99
	小児 PK 試験	7	1.80	3.10	0.34	0.98
	9 歳以下対象試験	37	1.20	3.00	0.29	0.92
	10 歳代対象試験	26	1.40	3.70	0.48	1.00
B 型	第 III 相国際共同試験	3	19.00	24.00	18.00	25.00
	第 II 相反復投与試験	0	-	-	-	-
	吸入用容器比較試験	2	17.00	17.00	19.00	41.00
	小児 PK 試験	8	9.00	17.00	26.00	48.00
	9 歳以下対象試験	29	11.00	26.00	12.00	53.00
	10 歳代対象試験	27	9.50	26.00	15.00	28.00

IC_{50} が測定不能であったウイルスも含め、AH1 型と判定されたすべての被験者の治験薬投与前のウイルス検体に対して、RT-PCR/RFLP 法³⁾を用いてオセルタミビル耐性で知られるアミノ酸変異 H274Y の有無を検討し、当該変異が確認されなかった検体のみ、ノイラミニダーゼ遺伝子の配列解析を実施することとした。

第 III 相国際共同試験では AH1 型と判定された被験者の治験薬投与前のウイルス 646 検体のうち 644 検体に H274Y 変異が確認され、1 検体は当該変異が認められず、野生株と判定された。残りの 1 検体は測定不能であった。第 II 相反復投与試験では AH1 型と判定された被験者の治験薬投与前のウイルス 123 検体すべてに H274Y 変異が確認された。吸入用容器比較試験では AH1 型と判定された被験者の治験薬投与前のウイルス 127 検体すべてに H274Y 変異が確認された。小児 PK 試験では AH1 型と判定された被験者の治験薬投与前のウイルス 14 検体すべてに H274Y 変異が確認された。9 歳以下対象試験では、AH1 型と判定された被験者

の治験薬投与前のウイルス 112 検体のうち 108 検体に H274Y 変異が確認され、4 検体は測定不能であった。10 歳代対象試験では、AH1 型と判定された被験者の治験薬投与前のウイルス 59 検体のうち 57 検体に H274Y 変異が確認され、2 検体は測定不能であった。

以上のように、2008/09 年シーズンに実施した 6 試験で、AH1 型と判定された被験者のほとんどはオセルタミビル耐性株に感染していたことが示された。

4.2 ウイルス耐性化の検討

各試験において、被験者から分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC_{50}) を治験薬投与前後で比較し、ウイルスの耐性化を検討した。なお、ノイラミニダーゼの酵素活性中心を形成するアミノ酸は functional sites として 118R、151D、152R、225R、277E、293R、367R、及び 402Y、framework sites として 119E、156R、179W、180S、199D、223I、228E、275H、278E、295N、及び 425E (N1 numbering として記載) が報告されている^{4,5)}。

4.2.1 2007/08 年シーズンに実施した試験

第 II 相単回投与試験では、治験薬投与後のオセルタミビル活性体の IC_{50} が治験薬投与前の 2 倍以上 (最大 3.9 倍) となるウイルスが分離された被験者は 6 名 (CS-8958 5 mg 群 1 名、CS-8958 10 mg 群 1 名、CS-8958 20 mg 群 1 名、及びリン酸オセルタミビル群 3 名) であった。これらのウイルス検体に関してノイラミニダーゼ遺伝子の塩基配列解析によってアミノ酸配列を投与前後で比較したところ、I54T 変異の可能性及び D151N 変異の可能性が疑われる検体がそれぞれ 1 検体ずつ、いずれもリン酸オセルタミビル群で分離された。それ以外の 4 検体については投与前後で配列が一致し、変異は認められなかった。以上のようにノイラミニダーゼの酵素活性中心を形成するアミノ酸に変異を疑うウイルスが存在したが、いずれもオセルタミビル活性体の IC_{50} は 4.0 nM 以下であり、投与後の耐性化を強く示唆するものではなかった。R-125489 の IC_{50} の比が治験薬投与前後で 2 倍以上の条件を満たす被験者は認められなかった。なお、4 倍未満の IC_{50} の変化は耐性化の結果として起こる変化ではないと判断し、以後実施された各試験ではウイルスの抽出基準を 4 倍以上とした。

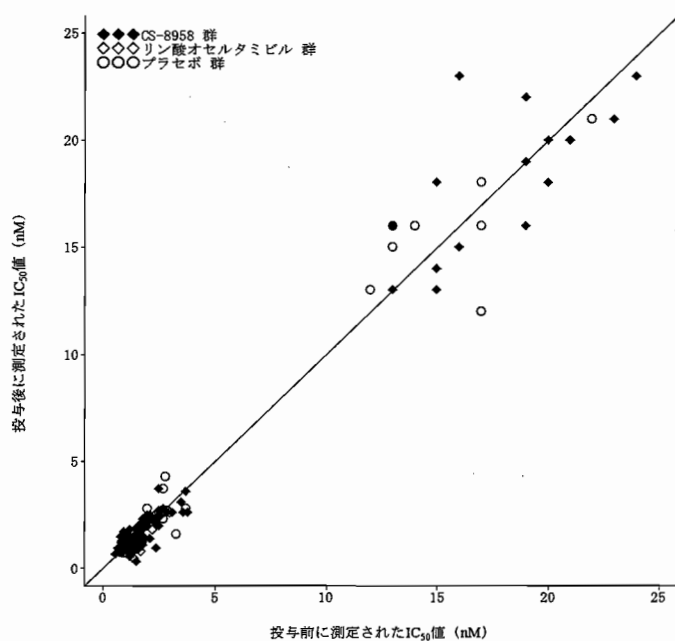
台湾第 II 相試験では、R-125489 もしくはオセルタミビル活性体の IC_{50} の比が治験薬投与前後で 4 倍以上となるウイルスが分離された被験者は、いずれの群においても認められなかった。

2007/08 年シーズンに実施した 2 試験全体で、同一被験者から分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC_{50} を、投与前と投与後の散布図として図 2.7.2.4-1 (R-125489) 及び図 2.7.2.4-2 (オセルタミビル活性体) に示す。CS-8958 及びリン酸オセルタミビル、いずれの投与群でも投与前後で R-125489 もしくはオセルタミビル活性体の IC_{50} が著しく変化する傾向は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理試験

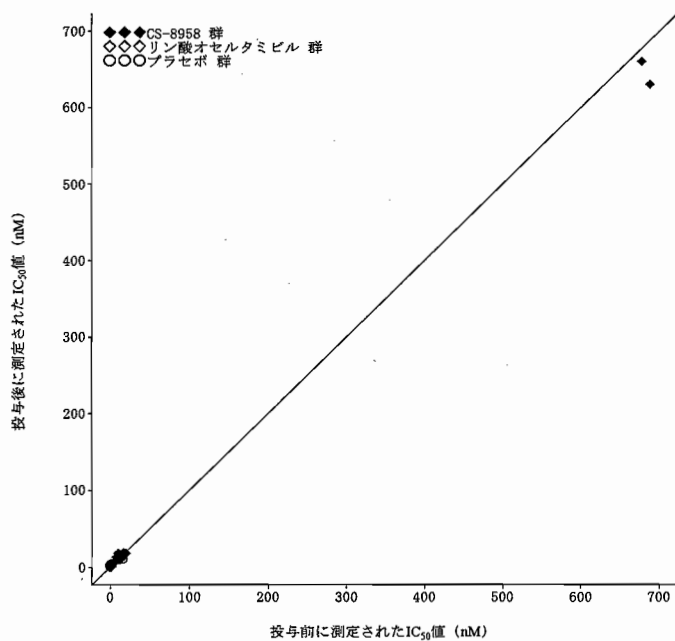
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg



対象試験: 第II相単回投与試験, 台湾第II相試験

図 2.7.2.4-1 ノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC_{50}) の散布図
: 2007/08 年シーズン R-125489



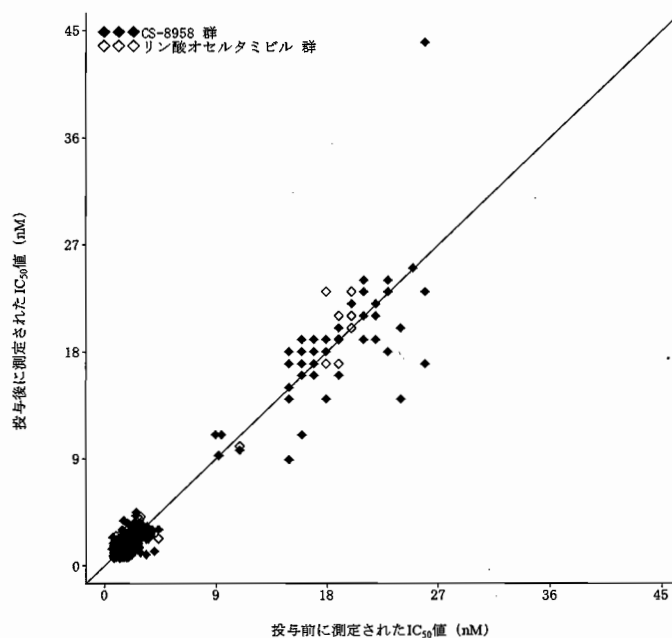
対象試験: 第II相単回投与試験, 台湾第II相試験

図 2.7.2.4-2 ノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC_{50}) の散布図
: 2007/08 年シーズン オセルタミビル活性体

4.2.2 2008/09 年シーズンに実施した試験

2008/09 年シーズンに実施した第 III 相国際共同試験、第 II 相反復投与試験、吸入用容器比較試験、9 歳以下対象試験、10 歳代対象試験、及び小児 PK 試験の 6 試験で、R-125489 もしくはオセルタミビル活性体の IC_{50} の比が治験薬の投与前後で 4 倍以上となるウイルスが分離された被験者は認められなかった。

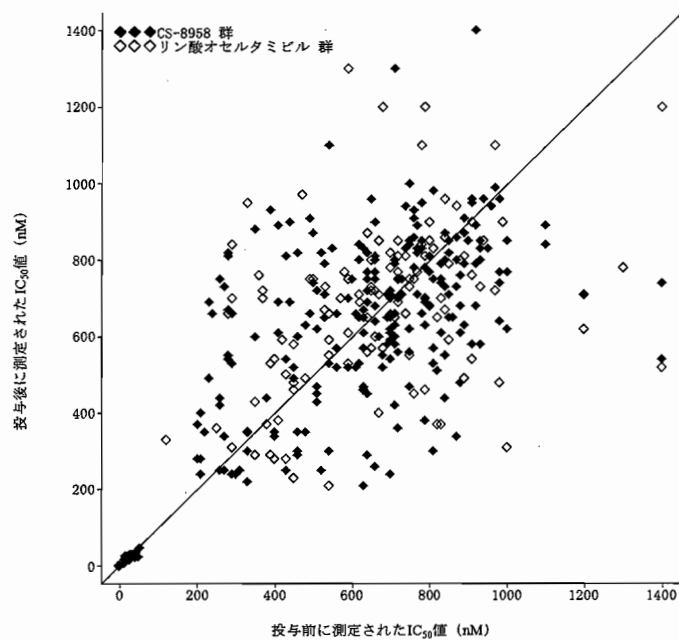
2008/09 年シーズンに実施した 6 試験全体で、同一被験者から分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の IC_{50} を、投与前と投与後の散布図として図 2.7.2.4-3 (R-125489) 及び図 2.7.2.4-4 (オセルタミビル活性体) に示す。CS-8958 及びリン酸オセルタミビル、いずれの投与群でも投与前後で R-125489 もしくはオセルタミビル活性体の IC_{50} が著しく変化する傾向は認められなかった。



対象試験: 第II相反復投与試験, 第III相国際共同試験, 吸入用容器比較試験, 9歳以下対象試験, 10歳代対象試験, 小児PK試験

図 2.7.2.4-3 ノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC_{50}) の散布図

: 2008/09 年シーズン R-125489



対象試験: 第II相反復投与試験, 第III相国際共同試験, 吸入用容器比較試験, 9歳以下対象試験, 10歳代対象試験, 小児PK試験

図 2.7.2.4-4 ノイラミニダーゼ阻害活性データ (IC_{50}) の散布図

: 2008/09 年シーズン オセルタミビル活性体

5. 付録

表 2.7.2.5-1 薬物動態パラメータの一覧

試験名 治験実施計画書番号 (国)	対象 (年齢範囲) 登録被験者数(完了数) (男/女) 投与量	投与群	対象	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	X _{0-24h} (%)	X _{0-24h} (%)	CL _R (mL/min)
第Ⅲ相単回投与試験 CS8958-A-J102 (日本)	健康成人男性 (20-32) 40/40 (40/0) 5, 10, 20, 40 mg単回	5 mg	CS-8958	29.225 (238.3)	64.436 (6.5)	10.027 (118.0)	1.00 (0.5, 1.5)	1.87 (26.0)	-	1.841 (104.5)	32.41 (57.6)
		10 mg		102.365 (34.9)	108.007 (35.5)	27.088 (41.4)	0.50 (0.5, 2.0)	1.65 (6.6)	-	2.590 (26.2)	42.13 (10.5)
		20 mg		185.648 (51.5)	191.323 (50.3)	49.145 (57.8)	0.50 (0.5, 1.5)	1.70 (12.8)	-	2.317 (41.9)	41.58 (12.9)
		40 mg		505.152 (26.2)	511.781 (26.1)	140.589 (37.5)	0.50 (0.5, 1.0)	1.80 (7.3)	-	2.651 (26.9)	34.97 (20.6)
第Ⅲ相高用量単回投与試験 CS8958-A-J106 (日本)	健康成人男性 (20-25) 20/20 (20/0) 80, 120 mg単回	80 mg	CS-8958	1254.984 (41.2)	1272.828 (41.0)	334.995 (54.6)	0.50 (0.5, 1.0)	5.66 (129.9)	-	3.479 (31.9)	37.00 (19.4)
		120 mg		1548.513 (16.3)	1556.664 (16.2)	411.659 (24.8)	0.50 (0.5, 0.5)	2.87 (4.9)	-	2.723 (19.0)	35.15 (13.5)
			R-125489	2042.067 (13.7)	2530.623 (14.2)	64.819 (20.7)	4.00 (4.0, 24.0)	71.14 (12.1)	-	12.476 (17.3)	89.58 (8.8)
			CS-8958	432.945 (20.5)	438.828 (20.6)	140.317 (29.1)	0.250 (0.25, 0.25)	1.78 (6.3)	-	4.538 (24.9)	33.93 (15.5)
中服用吸入用容器PK試験 CS8958-A-J107 (日本)	健康成人男性 (20-24) 16/16 (16/0) 20, 40 mg単回	20 mg	CS-8958	988.267 (27.6)	993.870 (27.3)	317.654 (39.5)	0.250 (0.25, 0.25)	2.67 (17.2)	-	5.305 (30.7)	35.44 (17.7)
		40 mg		551.078 (16.8)	684.680 (16.2)	18.799 (14.9)	4.00 (3.00, 6.00)	66.03 (13.3)	-	18.785 (23.0)	82.88 (24.5)
			R-125489	1070.229 (15.0)	1364.591 (15.5)	37.024 (29.0)	4.00 (3.00, 6.00)	72.65 (22.4)	-	23.125 (11.1)	105.58 (17.3)
			CS-8958 1日目	354.719 (28.3) ^{a)}	-	91.121 (27.5)	0.50 (0.5, 0.5)	-	3.473 (37.5) ^{a)}	-	32.60 (29.8)
第Ⅲ相反復投与試験 CS8958-A-J103 (日本)	健康成人男性 (20-35) 16/16 (16/0) 20, 40 mg 1日目2回3日間 (3日目は1回のみ)	20 mg	CS-8958 1日目	700.079 (32.0) ^{a)}	-	177.859 (29.3)	0.50 (0.5, 0.5)	-	3.850 (30.1) ^{a)}	-	36.66 (11.5)
		40 mg	CS-8958 3日目	319.839 (25.0) ^{a)}	-	79.445 (16.9)	0.50 (0.5, 0.5)	1.95 (7.7)	3.573 (20.5) ^{a)}	-	37.24 (14.7)
			CS-8958 1日目	635.039 (37.7) ^{a)}	-	160.031 (39.5)	0.50 (0.5, 0.5)	3.50 (48.1)	3.630 (39.3) ^{a)}	-	38.12 (13.6)
			R-125489 1日目	119.025 (31.3) ^{a)}	-	15.858 (32.1)	4.00 (3.0, 4.0)	-	4.453 (27.8) ^{a)}	-	91.42 (33.0)
高齢者PK試験 CS8958-A-J104 (日本)	健康高齢者及び健康非高齢者 (20-76) 24/24 (19/5) 40 mg単回, 20 mg 1日目2日間	高齢者40 mg単回 非高齢者40 mg単回	CS-8958	215.430 (27.1) ^{a)}	-	26.131 (32.2)	4.00 (4.0, 4.0)	55.49 (12.7)	9.223 (19.0) ^{a)}	-	104.57 (17.7)
			R-125489 3日目	409.065 (31.2) ^{a)}	-	49.239 (31.6)	4.00 (3.0, 4.0)	61.54 (10.7)	9.176 (28.5) ^{a)}	-	109.63 (11.8)
			CS-8958	366.378 (35.0)	379.102 (34.7)	83.391 (37.6)	0.50 (0.5, 0.5)	2.47 (16.7)	1.345 (56.5)	-	23.06 (34.5)
			R-125489	638.750 (34.6)	654.135 (52.6)	179.707 (56.6)	0.50 (0.5, 1.5)	1.88 (6.0)	3.549 (54.5)	-	35.72 (6.6)
腎機能低下者PK試験 CS8958-A-J105 (日本)	腎機能低下患者及び腎機能正常者 (53-83) 20/20 (13/7) 20 mg単回	正常群 軽度低下群 中等度低下群 重度低下群	CS-8958	290.879 (53.8)	305.701 (55.0)	57.401 (47.5)	1.00 (0.5, 2.0)	2.56 (10.7)	1.732 (51.4)	-	25.99 (14.1)
			R-125489	400.730 (41.1)	419.785 (39.8)	65.693 (36.1)	0.60 (0.5, 2.0)	2.70 (13.7)	1.349 (39.0)	-	18.49 (17.2)
			CS-8958 1日目	373.503 (69.2)	400.059 (60.9)	57.931 (90.6)	1.50 (0.5, 3.0)	3.32 (5.8)	0.785 (55.3)	-	10.47 (13.8)
			R-125489	426.220 (74.1)	569.723 (52.9)	15.837 (46.9)	6.00 (4.0, 6.0)	56.12 (23.3)	7.947 (56.6)	-	65.05 (14.0)
数値は幾何平均値 (幾何CV: %), t _{max} (h)のみ中央値 (最小値, 最大値), NA*は値が0となるデータが存在するため, NA**はt=1のためいずれも算出せず			CS-8958 2日目	228.329 (22.4) ^{b)}	-	42.508 (25.4)	1.00 (0.5, 2.0)	2.31 (7.5)	1.762 (23.5) ^{b)}	-	25.71 (23.3)
			R-125489 1日目	144.729 (50.4) ^{b)}	-	10.479 (53.9)	4.00 (4.0, 6.0)	-	3.717 (23.3) ^{b)}	-	62.79 (34.8)
			R-125489 2日目	206.073 (46.8) ^{b)}	-	13.311 (43.1)	4.00 (4.0, 6.0)	49.45 (44.4)	6.119 (26.9) ^{b)}	-	72.52 (27.2)
			CS-8958	324.400 (66.6)	338.291 (66.1)	74.260 (77.0)	0.50 (0.5, 1.5)	2.29 (16.2)	2.350 (65.2)	-	25.99 (14.1)

a) : AUC_{0-10h}, X_{0-10h}, X_{0-24h}, b) : AUC_{0-24h}, X_{0-24h}