

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

第一三共株式会社

目次

1.	(成人) 背景及び概観.....	5
1.1	(成人) 臨床試験の構成.....	5
1.2	(成人) 試験デザイン.....	5
1.3	(成人) 評価方法.....	9
1.4	(成人) 治験実施時期.....	12
2.	(成人) 個々の試験結果の要約.....	14
2.1	(成人) 第 II 相単回投与試験.....	14
2.2	(成人) 台湾第 II 相試験.....	18
2.3	(成人) 第 III 相国際共同試験.....	21
2.4	(成人) 第 II 相反復投与試験.....	25
2.5	(成人) 吸入用容器比較試験.....	28
3.	(成人) 全試験を通しての結果の比較と解析.....	31
3.1	(成人) 試験対象集団.....	31
3.2	(成人) 全有効性試験の結果の比較検討.....	34
3.3	(成人) 部分集団における結果の比較.....	42
4.	(成人) 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	47
4.1	(成人) 投与方法・投与用量.....	47
4.2	(成人) 吸入用容器.....	49
5.	(成人) 効果の持続、耐薬性.....	49
6.	(成人) 付録.....	49

表の目次

表 2.7.3.1 (成人) -1	有効性評価の対象とした臨床試験の一覧.....	5
表 2.7.3.1 (成人) -2	有効性評価の対象とした臨床試験の要約.....	6
表 2.7.3.2 (成人) -1	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 PPS ：第 II 相単回投与試験.....	17
表 2.7.3.2 (成人) -2	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 PPS ：台湾第 II 相試験.....	20
表 2.7.3.2 (成人) -3	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 FAS ：第 III 相国際共同試験.....	24
表 2.7.3.2 (成人) -4	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 PPS ：第 II 相反復投与試験.....	27
表 2.7.3.2 (成人) -5	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 FAS ：吸入用容器比較試験.....	30
表 2.7.3.3 (成人) -1	被験者の内訳.....	31

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.3.3 (成人) -2	解析対象集団の内訳	31
表 2.7.3.3 (成人) -3	主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FAS	33
表 2.7.3.3 (成人) -4	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS	35
表 2.7.3.3 (成人) -5	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 FAS	37
表 2.7.3.3 (成人) -6	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 FAS	39
表 2.7.3.3 (成人) -7	ウイルス抗体価の比：併合解析	41
表 2.7.3.3 (成人) -8	ウイルス型・亜型別の主な評価項目の結果の要約 FAS ：第 III 相国際共同試験	42
表 2.7.3.3 (成人) -9	背景因子別のインフルエンザ罹病時間の中央値 FAS ：第 III 相国際共同試験	46
表 2.7.3.6 (成人) -1	有効性評価の対象とした試験の結果の概略	50
表 2.7.3.6 (成人) -2	インフルエンザ罹病時間 (インフルエンザ発症から投与終了までの時間) FAS	54
表 2.7.3.6 (成人) -3	体温が平熱に回復するまでの時間 (インフルエンザ発症から投与終了までの時間) FAS	54
表 2.7.3.6 (成人) -4	インフルエンザ罹病時間 (年齢 65 歳以上) FAS	57
表 2.7.3.6 (成人) -5	体温が平熱に回復するまでの時間 (年齢 65 歳以上) FAS	57

図の目次

図 2.7.3.2 (成人) -1	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS ：第 II 相単回投与試験	15
図 2.7.3.2 (成人) -2	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS ：第 II 相単回投与試験	16
図 2.7.3.2 (成人) -3	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS ：台湾第 II 相試験	18
図 2.7.3.2 (成人) -4	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS ：台湾第 II 相試験	19
図 2.7.3.2 (成人) -5	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS ：第 III 相国際共同試験	22
図 2.7.3.2 (成人) -6	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS ：第 III 相国際共同試験	23
図 2.7.3.2 (成人) -7	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS ：第 II 相反復投与試験	25
図 2.7.3.2 (成人) -8	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS ：第 II 相反復投与試験	26

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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 2.7.3.2 (成人) -9	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS : 吸入用容器比較試験	28
図 2.7.3.2 (成人) -10	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS : 吸入用容器比較試験	29
図 2.7.3.3 (成人) -1	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH1 型) FAS : 第 III 相国際共同試験	43
図 2.7.3.3 (成人) -2	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH3 型) FAS : 第 III 相国際共同試験	43
図 2.7.3.6 (成人) -1	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH1 型) PPS : 台湾第 II 相試験	51
図 2.7.3.6 (成人) -2	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH3 型) PPS : 台湾第 II 相試験	51
図 2.7.3.6 (成人) -3	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (B 型) PPS : 台湾第 II 相試験	52
図 2.7.3.6 (成人) -4	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (インフルエンザ発症から投与終了までの時間 36 時間以上) FAS : 第 III 相国際共同試験	53
図 2.7.3.6 (成人) -5	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (インフルエンザ発症から投与終了までの時間 36 時間以上) FAS : 第 III 相国際共同試験	53
図 2.7.3.6 (成人) -6	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (日本) FAS : 第 III 相国際共同試験	55
図 2.7.3.6 (成人) -7	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (日本以外) FAS : 第 III 相国際共同試験	55
図 2.7.3.6 (成人) -8	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (年齢 65 歳以上) FAS : 併合解析	56
図 2.7.3.6 (成人) -9	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (年齢 65 歳以上) FAS : 併合解析	56

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

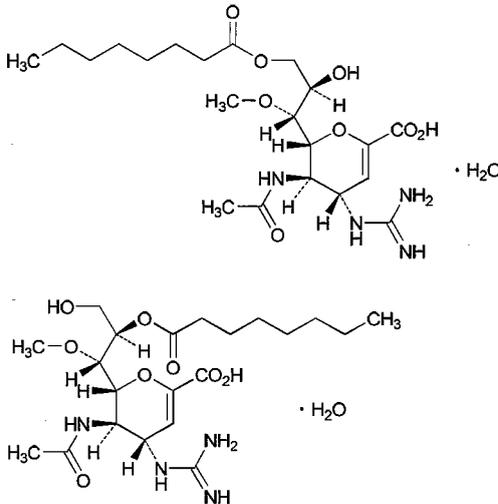
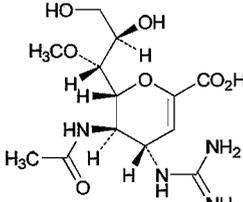
ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量

化合物一覧

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

1. (成人) 背景及び概観

1.1 (成人) 臨床試験の構成

有効性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.3.1 (成人) -1 に示す。

表 2.7.3.1 (成人) -1 有効性評価の対象と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 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 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
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
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

1.2 (成人) 試験デザイン

有効性評価の対象とした臨床試験の要約を表 2.7.3.1 (成人) -2 に示す。

2.7.3 (成人) 臨床の有効性

ラニニ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 2.7.3.1 (成人) -2 有効性評価の対象とした臨床試験の要約

試験名	第II相単回投与試験 (CS8958-A-I201)	台湾第II相試験 (CS8958-A-A202)	第III相国際共同試験 (CS8958-A-I301)	第II相反復投与試験 (CS8958-A-I203)	吸入用容器比較試験 (CS8958-A-I304)
対象	A型又はB型インフルエ ンザウイルス感染症患者 ・腋窩体温が37.5°C以上 ・発症から36時間以内 ・20歳以上、64歳以下	A型又はB型インフルエ ンザウイルス感染症患者 ・耳内体温が37.8°C以上 ・発症から36時間以内 ・18歳以上、64歳以下	A型又はB型インフルエ ンザウイルス感染症患者 ・腋窩体温が37.5°C以上 ・発症から36時間以内 ・20歳以上	A型又はB型インフルエ ンザウイルス感染症患者 ・腋窩体温が37.5°C以上 ・発症から36時間以内 ・20歳以上	A型又はB型インフルエ ンザウイルス感染症患者 ・腋窩体温が37.5°C以上 ・発症から36時間以内 ・20歳以上
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
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
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
CS-8958 I 回投与量	5 mg, 10 mg, 20 mg	10 mg, 20 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
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*、 ツインキヤップス
試験の目的	有効性、安全性	有効性、安全性	有効性、安全性	有効性、安全性	有効性、安全性、 薬物動態
主要評価項目	体温が平熱に回復する までの時間	体温が平熱に回復する までの時間	インフルエンザ罹病時間	インフルエンザ罹病時間	インフルエンザ罹病時間
有効性の 主たる解析対象集団	PPS	PPS	FAS	PPS	FAS
被験者数	登録324名/目標280名	登録182名/目標180名	登録1003名 ^{a)} /目標900名	登録187名/目標140名	登録183名/目標140名
実施時期	2007/08年シーズン (20 年 月 ~ 20 年 月)	2007/08年シーズン (20 年 月 ~ 20 年 月)	2008/09年シーズン (20 年 月 ~ 20 年 月)	2008/09年シーズン (20 年 月 ~ 20 年 月)	2008/09年シーズン (20 年 月 ~ 20 年 月)
実施医療機関数	61	27	127	21	21
実施国	日本	台湾	日本、台湾、韓国、香港	日本	日本

a) 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

1.2.1 (成人) 対象

有効性評価の対象とした 5 試験すべてで、次の基準を満たす A 型又は B 型のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした。

1) インフルエンザウイルスキット陽性

インフルエンザウイルス感染症患者を精度良く組み入れるため、診断基準としてインフルエンザウイルスキットによる判定を設定した。

2) 腋窩体温が 37.5°C 以上、あるいは耳内体温が 37.8°C 以上

同意取得時の体温は臨床的に発熱の基準とされる体温として、腋窩体温が 37.5°C 以上であることとした。台湾では耳内で測定することが一般的であるため、台湾第 II 相試験では耳内体温で測定することとした。有熱判定基準として耳内体温では腋窩体温に比較して約 0.3°C 高く設定することを推奨する報告¹⁾に基づき 37.8°C 以上とした。第 III 相国際共同試験は腋窩測定が一般的ではない台湾、韓国、香港が実施国に含まれているが、有効性評価のために体温測定部位を腋窩に統一しており、同意取得時の体温は腋窩測定で 37.5°C 以上とした。

3) インフルエンザ症状が発現してから 36 時間以内

インフルエンザウイルスは一般に症状が発現してから 48 時間以内に増殖のピークに達すると考えられる²⁻⁴⁾。CS-8958 はノイラミニダーゼ阻害作用によりウイルス増殖を抑制して効果を発揮する薬剤であることから、症状発現後可能な限り早期に投与することが重要である。よって、CS-8958 の作用機序に基づく有効性をより正確に評価するため、何らかのインフルエンザ症状 (発熱 [感]、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) が最初に発現してから 36 時間以内の患者を対象とした。

4) 対象年齢 ; 20 歳以上

第 II 相単回投与試験、第 III 相国際共同試験、第 II 相反復投与試験では、対照薬とした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^{5,6)}、対象年齢の下限を 20 歳とした。吸入用容器比較試験は他の試験とあわせて下限を 20 歳とした。なお、台湾第 II 相試験は台湾での成人の規定に従い、対象年齢の下限を 18 歳とした。

1.2.2 (成人) 無作為化及び盲検化

無作為化の方法はウイルス型 (インフルエンザウイルスキットによる判定) 及び実施医療機関を層とした置換ブロック法を用いた。吸入用容器比較試験のみ、ウイルス型及び性別を層とした置換ブロック法とした。

リン酸オセルタミビルを対照薬とした二重盲検比較試験 (第 II 相単回投与試験、第 III 相国際共同試験、第 II 相反復投与試験) では、CS-8958 とリン酸オセルタミビルそれぞれについて外観識別不能なプラセボ製剤を作製し、ダブルダミー法を用いることで割付責任者以外のすべての関係者に対して盲検化した。CS-8958 とそのプラセボ製剤、及びリン酸オセルタミビルとそのプラセボ製剤の外観 (形状、色調、におい)、包装形態などの識別不能性は割付

責任者により、治験薬の割付前と開鍵前に確認された。

吸入用容器比較試験は異なる吸入用容器間の比較であり、ダブルダミー法を用いる場合には被験者が2つの吸入用容器を用いて吸入を行うことになるため、実施可能性の観点から非盲検試験とした。

1.2.3 (成人) 投与量及び投与方法

非臨床試験及び第 I 相単回投与試験の結果より、CS-8958 は単回吸入投与でインフルエンザウイルス感染症に対する効果が期待できると考え、有効性を評価した臨床試験では、CS-8958 の投与は原則として単回吸入投与とした。

A 型インフルエンザウイルス感染マウスを用いた薬理試験において、CS-8958 単回投与とリン酸オセルタミビル反復投与はいずれも延命作用及び肺内ウイルス力価減少作用を示した。当該評価に用いた投与量をヒトに換算 (体重 60 kg) すると、リン酸オセルタミビルの臨床用量 (75 mg/回) と同程度の効果を示す CS-8958 の投与量は 1.0~1.6 mg となった。CS-8958 は吸入剤であることを考慮し、必要とされる薬剤量を十分に標的部位に到達させるため、5 mg を最低用量として設定した。第 II 相単回投与試験では 3 用量 (5 mg、10 mg、20 mg)、台湾第 II 相試験では 2 用量 (10 mg、20 mg) を設定し、用量反応関係を評価した。

第 II 相単回投与試験及び台湾第 II 相試験の結果より、CS-8958 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が、体温が平熱に回復するまでの時間では最高用量である CS-8958 20 mg 単回吸入投与でもリン酸オセルタミビルと比べると十分な効果が認められなかったことから、より高用量についても検討を行う必要があると判断した。

そこで、第 III 相国際共同試験では、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し、臨床推奨用量について検討した。また、第 II 相反復投与試験では、1 日 1 回 20 mg を 2 日間吸入投与する群を設定して第 III 相国際共同試験と並行して実施し、複数回投与による CS-8958 の効果を検討すると同時に、両試験の結果から臨床推奨用法・用量を検討することとした。

吸入用容器比較試験では、臨床推奨用量として可能性のある最大投与量での検討が必要と考え、CS-8958 40 mg の単回吸入投与とした。

1.2.4 (成人) 吸入用容器

臨床試験の吸入用容器は吸入器 A* を使用した。また、市販用製剤の吸入用容器であるツインキャップスへの切り替えを目的として吸入用容器比較試験を実施し、ツインキャップス又は吸入器 A* を使用したときの有効性、安全性の結果から両吸入用容器の類似性を検討した。

1.2.5 (成人) 対照薬

二重盲検比較試験とした 4 試験のうち、台湾第 II 相試験はプラセボ対照試験とし、第 II 相単回投与試験、第 III 相国際共同試験、及び第 II 相反復投与試験は実薬対照試験とした。インフルエンザウイルス感染症に対して、国内では抗インフルエンザウイルス薬による治療

が定着している。プラセボを対照とした場合、治験の実施可能性が低下すると考えられたことから、実薬を対照とした。対照薬は国内外の臨床試験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、現在最も汎用されている薬剤であるリン酸オセルタミビルとした。

1.3 (成人) 評価方法

1.3.1 (成人) インフルエンザ罹病時間

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⁷⁾。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(インフルエンザ罹病時間)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る。よって、第III相国際共同試験、第II相反復投与試験、及び吸入用容器比較試験では、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主要評価項目として国内外の臨床試験で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相国際共同試験ではリン酸オセルタミビルに対する非劣性の検証をその試験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することは妥当であると判断した。なお、第II相単回投与試験及び台湾第II相試験では、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る発熱を指標とした体温が平熱に回復するまでの時間を主要評価項目に設定し、インフルエンザ罹病時間を副次評価項目とした。

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(第II相単回投与試験及び台湾第II相試験は24時間以上)継続する最初の時点までの時間と規定した。

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)は被験者が1日4回、その程度(なし=0、軽度=1、中等度=2、高度=3)を判定し、患者日記に記載した。

1.3.2 (成人) 体温が平熱に回復するまでの時間

第II相単回投与試験及び台湾第II相試験はインフルエンザウイルス感染症患者に対して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。評価方法の決定に際して、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、発熱症状に着目して有効性を評価することは妥当と判断し、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。なお、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目に設定した3試験では、体温が平熱に回復するまでの時間を副次評価項目とした。

平熱は腋窩体温で36.9°C以下と規定し⁸⁾、台湾第II相試験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¹⁾。第III相国際共同試験では、体温測定部位を腋窩に統一したことから、すべての地域について平熱を36.9°C以下とした。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21.5時間以上(第II相単回投与試験及び台湾第II相試験は24時間以上)継続する最初の時点までの時間と規定した。

体温は被験者が1日4回、治験依頼者が提供した体温計を用いて測定し、患者日記に記載した。

1.3.3 (成人) ウイルス力価

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したすべての試験において、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用いて評価した(算出範囲:1.5~7.5 log TCID₅₀/mL)。

1.3.4 (成人) 解析対象集団

有効性評価の対象としたすべての試験において、インフルエンザウイルスキットの判定結果が陽性で、かつ治験薬を投与し有効性データを有する被験者集団を、最大の解析対象集団(full analysis set、以下FAS)とした。また、FASのうち、ウイルス検査によるインフルエンザウイルス感染の判定結果が陽性で、かつ事前に定義した治験薬の服用規定を満たし、登録基準違反などの重大な治験実施計画書違反のない被験者集団を、治験実施計画書に適合した対象集団(per protocol set、以下PPS)とした。ウイルス検査によるインフルエンザウイルス感染の判定はウイルス型同定検査が陽性、又はウイルス抗体価の比(治験薬投与後/投与前)が4倍以上のいずれかを満たす場合、陽性と定義した。

第II相試験(第II相単回投与試験、台湾第II相試験、第II相反復投与試験)では、有効性の主たる解析対象集団はPPSとした。検証的フェーズである第III相試験(第III相国際共同試験、吸入用容器比較試験)では、有効性の主たる解析対象集団はFASとした。なお、すべての試験において、FASとPPSの両方を対象とした解析を行い、結果の一様性を検討した。

1.3.5 (成人) 統計解析方法

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の中央値は Kaplan-Meier 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、治験終了時点ですべての症状の改善が21.5時間(第II相単回投与試験及び台湾第II相試験は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。

ウイルス力価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。群間比較の検定手法には Fisher の正確検定を用いた。

また、試験計画時に有効性判定の基準を定義した第 II 相単回投与試験及び第 III 相国際共同試験について、判定基準及びその設定根拠を以下に記載した。

1.3.5.1 第 II 相単回投与試験の有効性判定基準

第 II 相単回投与試験は主要評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間について、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で有効性を評価することとした。過去のリン酸オセルタミビルの臨床試験結果を参考とし、リン酸オセルタミビルとプラセボとの中央値の差は概ね 24 時間以上であると判断した。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することとした。なお、多重性調整のために、判定は高用量から順に逐次的に行った。

1.3.5.2 第 III 相国際共同試験の有効性判定基準

第 III 相国際共同試験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、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非劣性限界値を設定した。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

よって本試験では、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することとした。なお、多重性調整のために、判定は高用量から順に逐次的に行った。

なお、本試験ではリン酸オセルタミビルに対する非劣性を検証することを目的としており、試験の分析感度を保つことが重要になるので、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。以下に示すとおり、登録基準に若干の違いはあるもののリン酸オセルタミビルの有効性は十分に再現し得ると考えた。

1) 登録時の臨床的診断

リン酸オセルタミビルの臨床試験では、7つの臨床症状のうち2つ以上を有する患者を選定している。リン酸オセルタミビル臨床試験実施当時はインフルエンザウイルスキットは一般的に用いられていなかったが、現在はインフルエンザウイルスキットを用いたインフルエンザウイルス感染症の診断が一般的である。よって、本治験ではインフルエンザウイルスキットを用いて対象患者を選定することとし、臨床症状の基準を設けなかった。選択基準は異なったが、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を主たる解析対象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、評価に及ぼす影響は少ないと考えられた。なお、リン酸オセルタミビルの臨床試験と同様に、インフルエンザ症状の発現からの時間が36時間以内の患者を対象とした。

2) 登録時の体温

本治験では37.5°C(腋窩)としたが、リン酸オセルタミビルの臨床試験では38.0°C(腋窩又は口内)であった。本治験では、インフルエンザウイルスキットを用いてインフルエンザウイルス感染症患者を選定することにより、高熱を伴わない場合でも精度良く診断が可能であることから、対象疾患の選択に問題はないと考えた。

1.4 (成人) 治験実施時期

第II相単回投与試験及び台湾第II相試験は2007/08年インフルエンザシーズンに実施し、第III相国際共同試験、第II相反復投与試験、及び吸入用容器比較試験は2008/09年インフルエンザシーズンに実施した。

1.4.1 (成人) 日本国内のインフルエンザ流行状況

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H1N1亜型(以下AH1型)が81.5%を占め、H3N2亜型(以下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分離数のほとんどが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型の分離数がやや増加した⁹⁾。

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型の分離数が増加した¹⁰⁾。

1.4.2 (成人) オセルタミビル耐性ウイルス及び新型ウイルス流行状況

2007年11月頃から、ノイラミニダーゼタンパク質の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、オセルタミビル耐性となったAH1型ウイルスの高頻度の発生が北欧諸国を中心に報告された¹¹⁾。2007/08年シーズンはノルウェーではAH1型分離株の67%にオセルタミビル耐性が認められたものの、世界全体では15%¹²⁾、

日本国内では 2.6%であった¹¹⁾。しかし、2008/09 年シーズンには、世界全体では 96%¹³⁾、日本国内では 99.6%¹⁴⁾にオセルタミビル耐性が認められ、わずか 1 シーズンで AH1 型分離株のほぼすべてがオセルタミビル耐性となった。なお、AH3 型及び B 型については、2007/08 年、2008/09 年シーズンを通して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^{13,15)}。

2007/08 年シーズンに実施した 2 試験では、治験薬投与前の分離ウイルスのうち、ノイラミニダーゼ活性に対するオセルタミビル活性体のノイラミニダーゼ阻害活性(IC₅₀)が 100 nM 以上を示したウイルスはほとんど認められなかった。100 nM 以上を示したウイルスは第 II 相単回投与試験で 4 名、台湾第 II 相試験で 1 名の被験者から分離され、いずれも AH1 型ウイルスであり、またノイラミニダーゼタンパク質のアミノ酸変異 H274Y が確認された。これに対して、2008/09 年シーズンに実施した 3 試験では、AH1 型と判定された被験者の治験薬投与前の分離ウイルスのほとんどで、オセルタミビル活性体の IC₅₀ が 100 nM 以上であり、いずれも H274Y 変異株であることが確認された。一方、5 試験すべてで治験薬投与前の分離ウイルスに対する R-125489 の IC₅₀ は低値であり、オセルタミビル耐性の AH1 型ウイルスを含めて R-125489 への耐性を示唆するウイルスは認められなかった。

また、H1N1 亜型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルスの出現により、世界保健機関 (World Health Organization : WHO) は 2009 年 6 月に警戒水準を引き上げパンデミックの発生を宣言しているが¹⁶⁾、2008/09 年シーズンに実施した 3 試験はいずれも 2009 年 2 月までに被験者登録を終了しており、AH1 型と判定された被験者に H1N1 亜型ブタ由来新型ヒトインフルエンザウイルスに感染した被験者は含まれていないと考えられる。

2. (成人) 個々の試験結果の要約

有効性評価の対象とした試験の主要な結果の概略を表 2.7.3.6 (成人) -1 に示す。

2.1 (成人) 第 II 相単回投与試験

..... 資料番号 5.3.5.1-1

本試験は、リン酸オセルタミビルを対照とした 4 群の無作為化二重盲検比較試験として実施した。CS-8958 は、5 mg、10 mg、又は 20 mg を単回吸入投与した。

有効性解析対象被験者は CS-8958 5 mg 群 74 名、CS-8958 10 mg 群 72 名、CS-8958 20 mg 群 61 名、及びリン酸オセルタミビル群 71 名であった。投与群間で被験者の性別、年齢、開始時体温、ウイルス型などに偏りは認められなかった。ウイルス型は AH1 型が 90~95% を占め、AH3 型は 5~10%、B 型は CS-8958 10 mg 群の 1 名 (1.4%) のみであった。

2.1.1 (成人) 主要評価項目

主要評価項目とした体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -1 に示す。CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅い傾向であったが、CS-8958 20 mg 群がリン酸オセルタミビル群に最も近い推移を示した。

体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 5 mg 群で 60.4 h、CS-8958 10 mg 群で 54.6 h、CS-8958 20 mg 群で 54.3 h、リン酸オセルタミビル群で 42.3 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 5 mg 群で 18.1 (0.9~23.4) h、CS-8958 10 mg 群で 12.3 (-3.0~18.5) h、CS-8958 20 mg 群で 12.0 (-8.3~15.0) h であり、CS-8958 5 mg 群は有意に回復が遅かった (一般化ウイルコクソン検定: $P = 0.0302$)。リン酸オセルタミビル群に比べて CS-8958 各群では回復が遅い傾向であったが、中央値の差の 95% 信頼区間の上限はいずれも試験計画時に設定した 24 時間未満であり、CS-8958 の有効性が確認された。

2.7.3 (成人) 臨床的有效性

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

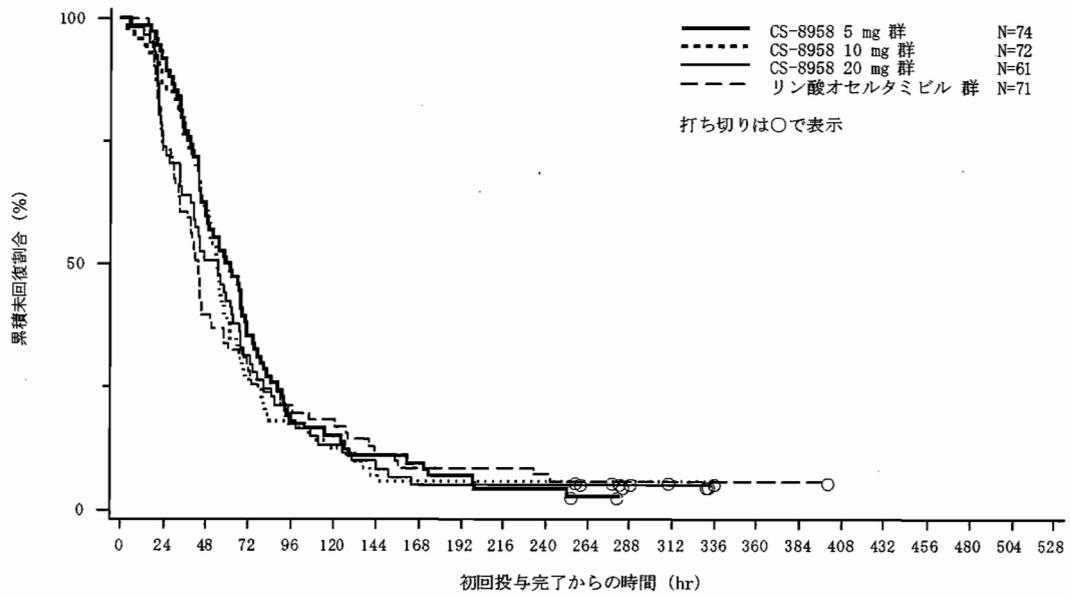


図 2.7.3.2 (成人) -1 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プット PPS
: 第 II 相単回投与試験

2.1.2 (成人) 主な副次評価項目

2.1.2.1 (成人) インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人)-2 に示す。CS-8958 5 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅い傾向であり、CS-8958 10 mg 群及び CS-8958 20 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。

インフルエンザ罹病時間の中央値は CS-8958 5 mg 群で 92.8 h、CS-8958 10 mg 群で 82.6 h、CS-8958 20 mg 群で 81.8 h、リン酸オセルタミビル群で 82.7 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 5 mg 群で 10.1 (-12.1~29.8) h、CS-8958 10 mg 群で -0.2 (-16.9~22.4) h、CS-8958 20 mg 群で -0.9 (-22.3~17.7) h であり、CS-8958 10 mg 群及び CS-8958 20 mg 群のインフルエンザ罹病時間はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。

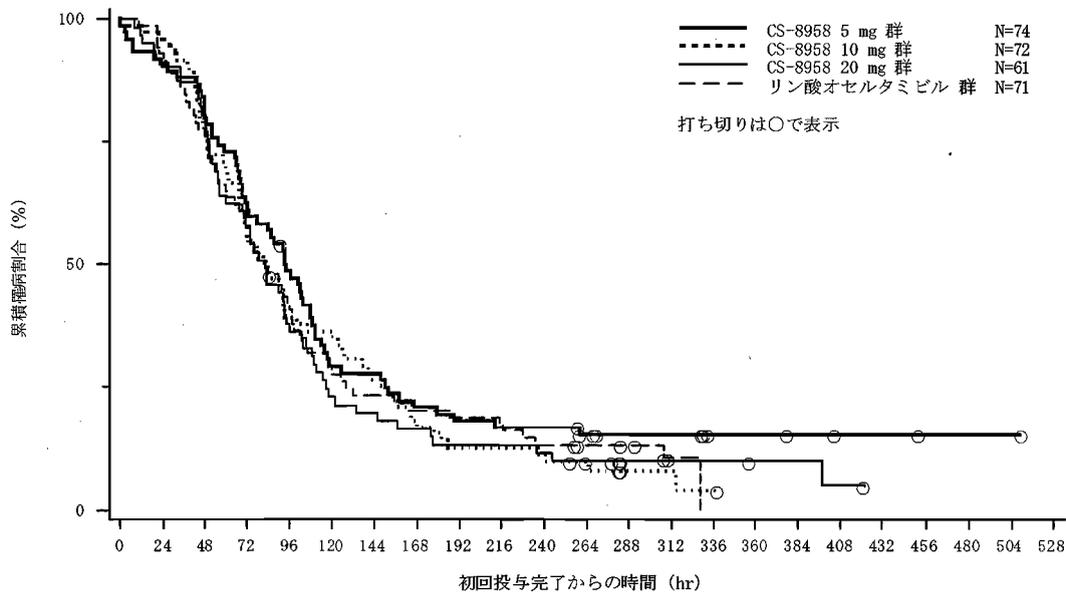


図 2.7.3.2 (成人) -2 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS
: 第 II 相単回投与試験

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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

2.1.2.2 (成人) ウイルス力価

検査時期ごと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を表 2.7.3.2 (成人) -1 に示す。投与 3 日目における検出限界値未満の割合は CS-8958 5 mg 群で 75.3% (55/73)、CS-8958 10 mg 群で 63.9% (46/72)、CS-8958 20 mg 群で 61.7% (37/60)、リン酸オセルタミビル群で 76.1% (54/71) であった。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。

表 2.7.3.2 (成人) -1 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 PPS
: 第 II 相単回投与試験

検査時期	投与群	評価被験者数	検出限界値未満被験者数 ^{a)}	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 ^{b)}	差の 95%信頼区間		P 値 ^{c)}
治験薬 投与前 (Visit 1)	CS-8958 5 mg 群	74	4	5.4	2.6	-3.8	~ 9.0	0.6813
	CS-8958 10 mg 群	72	2	2.8	0.0	-5.4	~ 5.4	1.0000
	CS-8958 20 mg 群	61	1	1.6	-1.2	-6.2	~ 3.8	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	71	2	2.8	-	-	-	-
投与 3 日目 (Visit 2)	CS-8958 5 mg 群	73	55	75.3	-0.7	-14.7	~ 13.3	1.0000
	CS-8958 10 mg 群	72	46	63.9	-12.2	-27.1	~ 2.7	0.1447
	CS-8958 20 mg 群	60	37	61.7	-14.4	-30.2	~ 1.4	0.0883
	リン酸オセル タミビル群	71	54	76.1	-	-	-	-
投与 6 日目 (Visit 3)	CS-8958 5 mg 群	72	69	95.8	-1.3	-7.3	~ 4.8	1.0000
	CS-8958 10 mg 群	72	69	95.8	-1.3	-7.3	~ 4.8	1.0000
	CS-8958 20 mg 群	60	58	96.7	-0.4	-6.5	~ 5.6	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	69	67	97.1	-	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

2.2 (成人) 台湾第II相試験

資料番号 5.3.5.1-2

本試験は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。CS-8958は10 mg又は20 mgを単回吸入投与した。

有効性解析対象被験者はCS-8958 10 mg群47名、CS-8958 20 mg群53名、及びプラセボ群47名であった。投与群間で被験者の性別、年齢、開始時体温、ウイルス型などに偏りは認められなかった。ウイルス型はAH1型が43～53%、AH3型が25～38%、B型が19～26%であった。

2.2.1 (成人) 主要評価項目

主要評価項目とした体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -3 に示す。CS-8958 各群とプラセボ群で回復の推移に差は認められなかった。

体温が平熱に回復するまでの時間の中央値はCS-8958 10 mg群で39.7 h、CS-8958 20 mg群で38.5 h、プラセボ群で41.0 hであった。CS-8958 各群とプラセボ群との中央値の差(95%信頼区間)はCS-8958 10 mg群で-1.3 (-13.5～7.5) h、CS-8958 20 mg群で-2.5 (-12.2～9.8) hであり、CS-8958 各群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

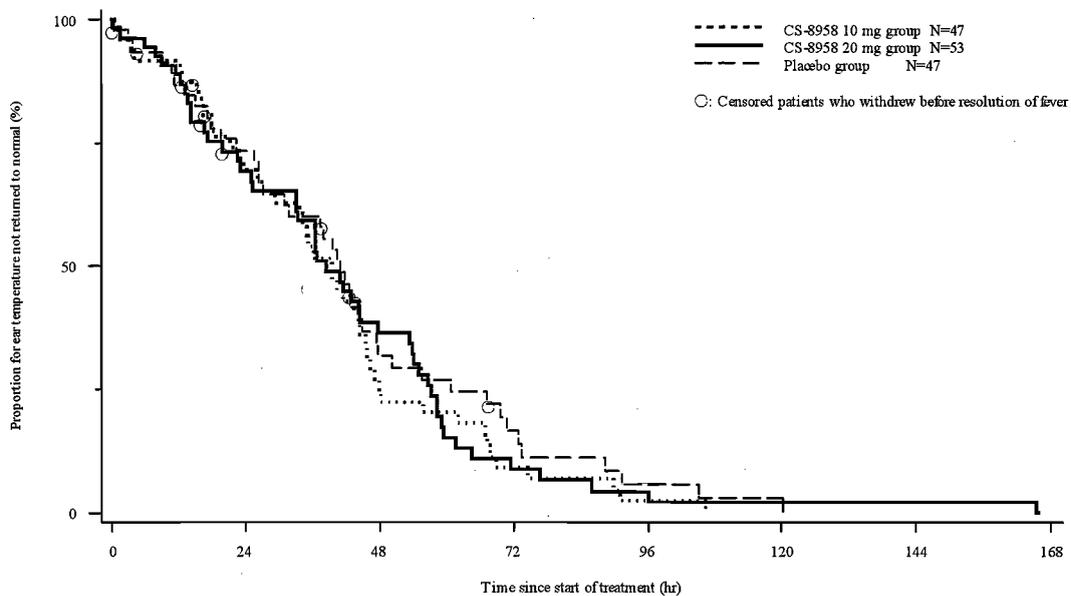


図 2.7.3.2 (成人) -3 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS
: 台湾第II相試験

2.2.2 (成人) 主な副次評価項目

2.2.2.1 (成人) インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人)-4 に示す。CS-8958 各群はプラセボ群に比べて早く回復する傾向であった。

インフルエンザ罹病時間の中央値は CS-8958 10 mg 群で 62.0 h、CS-8958 20 mg 群で 49.9 h、プラセボ群で 84.0 h であった。CS-8958 各群とプラセボ群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 10 mg 群で -22.0 (-44.7~5.6) h、CS-8958 20 mg 群で -34.1 (-43.8~4.4) h であり、有意差は認められないものの、プラセボ群に比べて CS-8958 各群でインフルエンザ罹病時間は短かった。

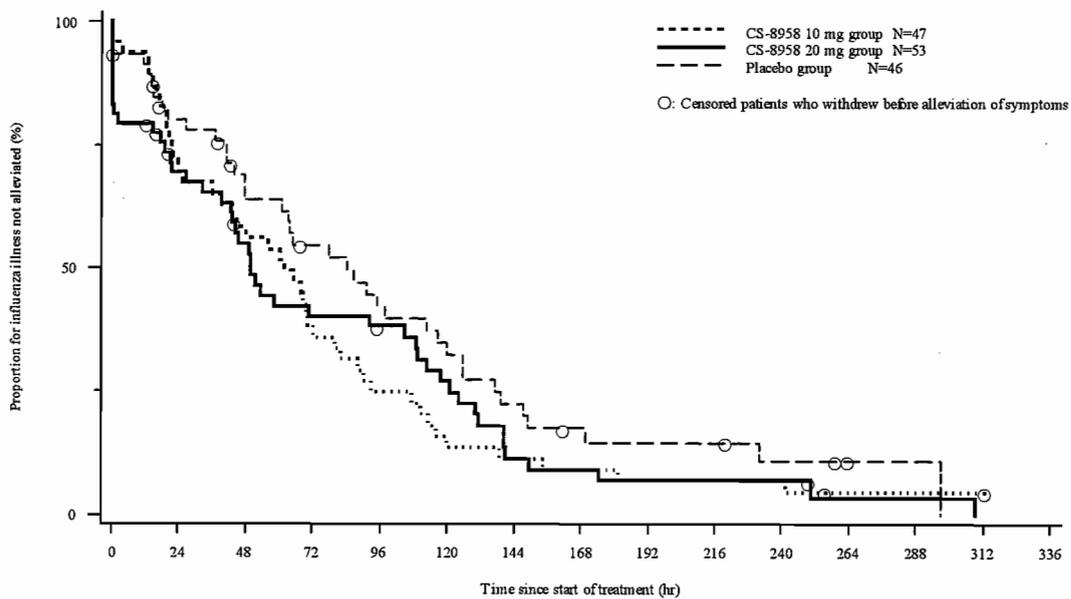


図 2.7.3.2 (成人)-4 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS
: 台湾第 II 相試験

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.2.2.2 (成人) ウイルス力価

検査時期ごと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を表 2.7.3.2 (成人) -2 に示す。投与 3 日目における検出限界値未満の割合は CS-8958 10 mg 群で 53.3% (24/45)、CS-8958 20 mg 群で 63.3% (31/49)、プラセボ群で 50.0% (21/42) であった。CS-8958 各群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

表 2.7.3.2 (成人) -2 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 PPS
: 台湾第 II 相試験

検査時期	投与群	評価被験者数	検出限界値未満被験者数 ^{a)}	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 ^{b)}	差の 95%信頼区間	P 値 ^{c)}
治験薬 投与前 (Visit 1)	CS-8958 10 mg 群	46	1	2.2	-2.1	-9.2 ~ 5.1	1.0000
	CS-8958 20 mg 群	53	9	17.0	12.7	1.1 ~ 24.4	0.0562
	プラセボ群	47	2	4.3	-	-	-
投与 3 日目 (Visit 2)	CS-8958 10 mg 群	45	24	53.3	3.3	-17.7 ~ 24.3	0.8313
	CS-8958 20 mg 群	49	31	63.3	13.3	-7.0 ~ 33.5	0.2122
	プラセボ群	42	21	50.0	-	-	-
投与 6 日目 (Visit 3)	CS-8958 10 mg 群	42	41	97.6	6.0	-4.2 ~ 16.1	0.3300
	CS-8958 20 mg 群	42	41	97.6	6.0	-4.2 ~ 16.1	0.3300
	プラセボ群	36	33	91.7	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした Fisher の正確検定

2.3 (成人) 第 III 相国際共同試験

..... 資料番号 5.3.5.1-3

本治験はリン酸オセルタミビルを対照とした 3 群の無作為化二重盲検比較試験として実施した。CS-8958 は 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与した。

有効性解析対象被験者は CS-8958 20 mg 群 326 名 (日本: 256 名、台湾: 61 名、韓国: 7 名、香港: 2 名)、CS-8958 40 mg 群 334 名 (日本: 263 名、台湾: 62 名、韓国: 6 名、香港: 3 名)、及びリン酸オセルタミビル群 336 名 (日本: 266 名、台湾: 63 名、韓国: 5 名、香港: 2 名) であった。投与群間で被験者の性別、年齢、開始時体温、ウイルス型などに偏りは認められなかった。ウイルス型は AH1 型が 63~66%、AH3 型が 31~33% であり、B 型は CS-8958 20 mg 群 2 名 (0.6%)、リン酸オセルタミビル群 1 名 (0.3%) のみであった。

2.3.1 (成人) 主要評価項目

主要評価項目としたインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -5 に示す。CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復し、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い傾向であった。

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、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。いずれの CS-8958 投与群もリン酸オセルタミビル群との中央値の差の 95%信頼区間の上限は試験計画時に設定した非劣性限界値 (18 時間) 未満であり、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、CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 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 -12.8 (-18.2~-0.4) h であった。CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群と比較して有意に回復が早く (一般化ウイルコクソン検定: $P = 0.0384$)、用量反応関係が示された。

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

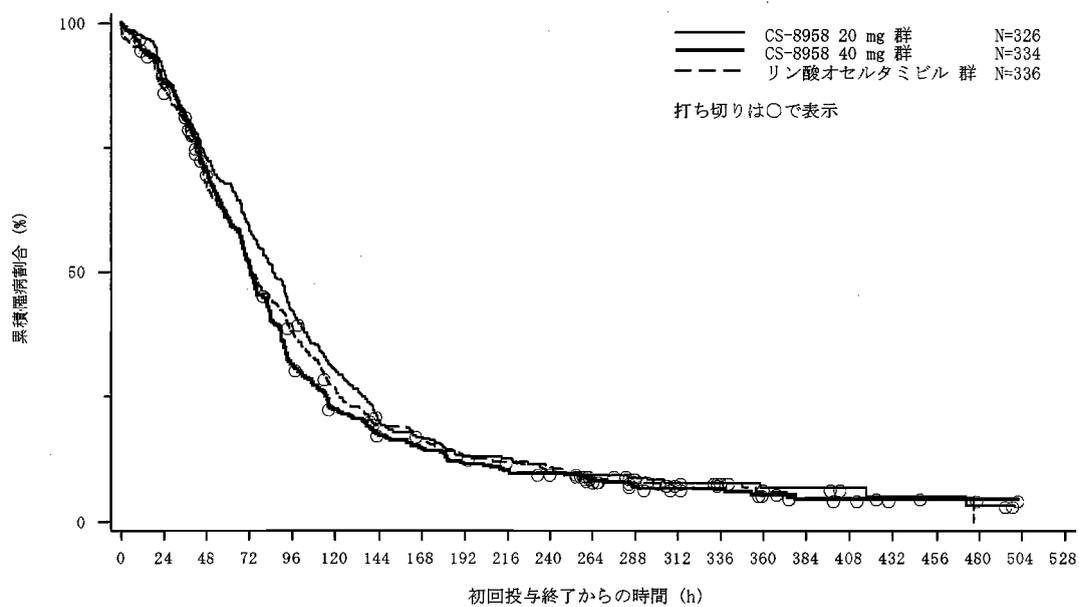


図 2.7.3.2 (成人) -5 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS
: 第 III 相国際共同試験

2.3.2 (成人) 主な副次評価項目

2.3.2.1 (成人) 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -6 に示す。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た。

体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 20 mg 群で 58.0 h、CS-8958 40 mg 群で 55.3 h、リン酸オセルタミビル群で 54.7 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 3.3 (-2.8~9.1) h、CS-8958 40 mg 群で 0.6 (-5.8~5.7) h であり、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群で体温が平熱に回復するまでの時間は同程度であった。

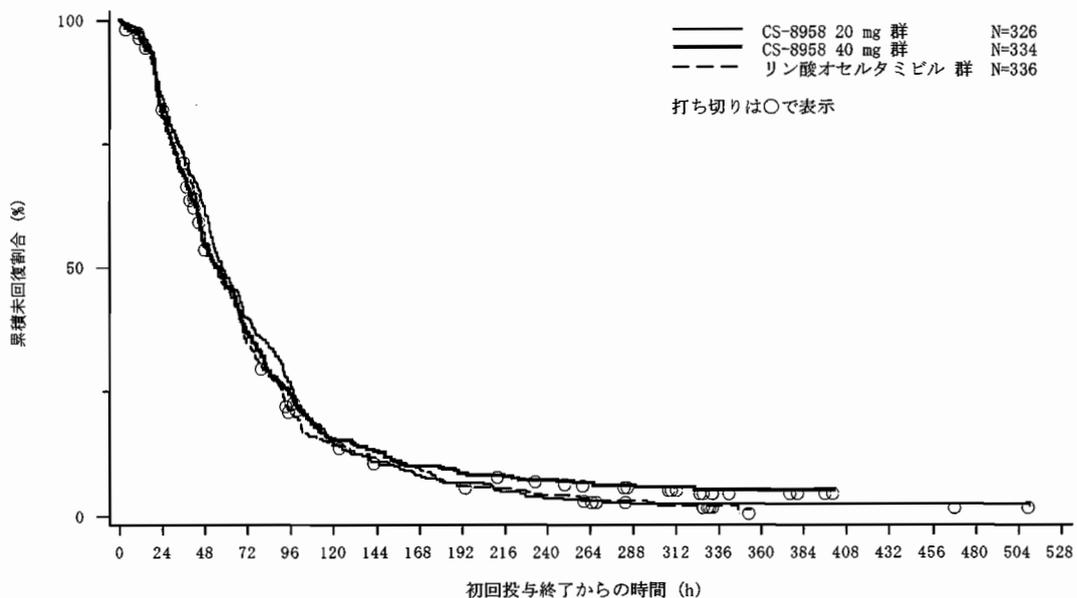


図 2.7.3.2 (成人) -6 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS
: 第 III 相国際共同試験

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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

2.3.2.2 (成人) ウイルス力価

検査時期ごと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を表 2.7.3.2 (成人) -3 に示す。投与3日目における検出限界値未満の割合は CS-8958 20 mg 群で 65.9%(213/323)、CS-8958 40 mg 群で 72.4% (239/330)、リン酸オセルタミビル群で 62.3% (208/334) であった。CS-8958 20 mg 群ではリン酸オセルタミビル群と同程度であったが、CS-8958 40 mg 群ではリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった (Fisher の正確検定 : $P = 0.0063$)。

表 2.7.3.2 (成人) -3 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 FAS
: 第 III 相国際共同試験

検査時期	投与群	評価被験者数	検出限界値未満被験者数 ^{a)}	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 ^{b)}	差の 95%信頼区間	P 値 ^{c)}
治験薬投与前 (Visit 1)	CS-8958 20 mg 群	325	35	10.8	1.8	-2.7 ~ 6.4	0.4365
	CS-8958 40 mg 群	334	40	12.0	3.0	-1.6 ~ 7.7	0.2086
	リン酸オセルタミビル群	336	30	8.9	-	-	-
投与3日目 (Visit 2)	CS-8958 20 mg 群	323	213	65.9	3.7	-3.7 ~ 11.0	0.3305
	CS-8958 40 mg 群	330	239	72.4	10.1	3.1 ~ 17.2	0.0063
	リン酸オセルタミビル群	334	208	62.3	-	-	-
投与6日目 (Visit 3)	CS-8958 20 mg 群	323	321	99.4	0.9	-0.7 ~ 2.5	0.4507
	CS-8958 40 mg 群	325	318	97.8	-0.6	-2.7 ~ 1.4	0.5760
	リン酸オセルタミビル群	328	323	98.5	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

2.3.3 日本国内での有効性の解析

日本国内での有効性を解析した結果、インフルエンザ罹病時間の中央値は CS-8958 20 mg 群で 79.5 h、CS-8958 40 mg 群で 71.6 h、リン酸オセルタミビル群で 72.1 h 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。体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 20 mg 群で 54.6 h、CS-8958 40 mg 群で 54.2 h、リン酸オセルタミビル群で 54.7 h であり、各群で同程度であった。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 66.5%(169/254)、CS-8958 40 mg 群で 72.4%(189/261)、リン酸オセルタミビル群で 60.2% (159/264) であり、CS-8958 40 mg 群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった (Fisher の正確検定 : $P = 0.0041$)。

以上のように、日本国内での有効性の解析結果は本治験全体での解析結果と同様であった。

2.4 (成人) 第Ⅱ相反復投与試験

資料番号 5.3.5.1-4

本治験はリン酸オセルタミビルを対照とした2群の無作為化二重盲検比較試験として実施した。CS-8958は20 mgを1日1回、2日間吸入投与した。

有効性解析対象被験者はCS-8958群84名、リン酸オセルタミビル群80名であった。投与群間で被験者の性別、年齢、開始時体温、ウイルス型などに偏りは認められなかった。ウイルス型はAH1型が67~75%、AH3型が25~33%であり、B型はいずれの投与群にも含まれなかった。

2.4.1 (成人) 主要評価項目

主要評価項目としたインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -7 に示す。CS-8958 群で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た。

インフルエンザ罹病時間の中央値はCS-8958群で86.0 h、リン酸オセルタミビル群で87.4 hであった。CS-8958群とリン酸オセルタミビル群の中央値の差(95%信頼区間)は-1.4(-27.6~7.3) hであり、CS-8958群とリン酸オセルタミビル群でインフルエンザ罹病時間は同程度であった。

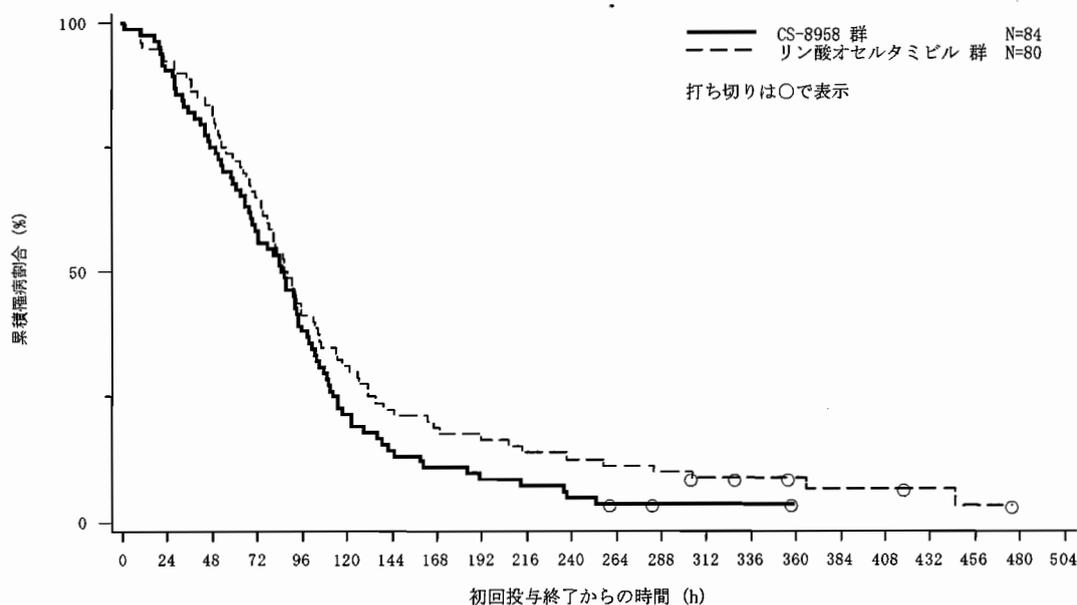


図 2.7.3.2 (成人) -7 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS
: 第Ⅱ相反復投与試験

2.4.2 (成人) 主な副次評価項目

2.4.2.1 (成人) 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -8 に示す。CS-8958 群及びリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復した。

体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 群で 60.9 h、リン酸オセルタミビル群で 65.9 h であった。CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群における中央値の差 (95% 信頼区間) は -5.0 (-16.1 ~ 7.0) h であり、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で体温が平熱に回復するまでの時間は同程度であった。

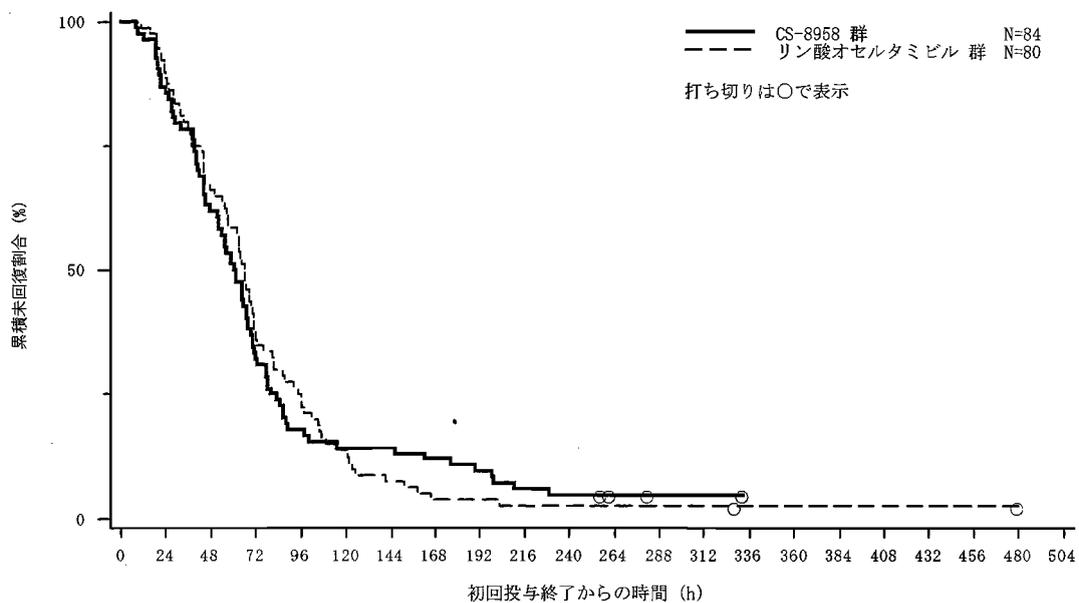


図 2.7.3.2 (成人) -8 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS
: 第 II 相反復投与試験

2.7.3 (成人) 臨床的有效性

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

2.4.2.2 (成人) ウイルス力価

検査時期ごと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を表 2.7.3.2 (成人) -4 に示す。投与 3 日目における検出限界値未満の割合は CS-8958 群で 75.0% (63/84)、リン酸オセルタミビル群で 67.5% (54/80) であり、両群の間に有意差はなかった。

表 2.7.3.2 (成人) -4 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 PPS
: 第 II 相反復投与試験

検査時期	投与群	評価被験者数	検出限界値未満被験者数 ^{a)}	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 ^{b)}	差の 95%信頼区間	P 値 ^{c)}
治験薬投与前 (Visit 1)	CS-8958 群	84	12	14.3	6.8	-2.7 ~ 16.2	0.2136
	リン酸オセルタミビル群	80	6	7.5	-	-	-
投与 3 日目 (Visit 2)	CS-8958 群	84	63	75.0	7.5	-6.3 ~ 21.3	0.3051
	リン酸オセルタミビル群	80	54	67.5	-	-	-
投与 6 日目 (Visit 3)	CS-8958 群	84	84	100.0	1.3	-1.2 ~ 3.7	0.4878
	リン酸オセルタミビル群	80	79	98.8	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

2.5 (成人) 吸入用容器比較試験

資料番号 5.3.5.2-1

本治験は CS-8958 吸入用容器としてツインキャプス (TwinCaps) 及び吸入器 A*を用い、2 群の無作為化非盲検比較試験として実施した。いずれの吸入用容器を用いた場合も、CS-8958 は 40 mg を単回吸入投与した。

有効性解析対象被験者は TwinCaps 群 90 名、吸入器 A*群 92 名であった。投与群間で被験者の性別、年齢、開始時体温、ウイルス型などに偏りは認められなかった。ウイルス型は AH1 型が 70%、AH3 型が 27%であり、B 型は吸入器 A*群の 2 名 (2.2%)、混合型は TwinCaps 群の 1 名 (1.1%) のみであった。

2.5.1 (成人) 主要評価項目

主要評価項目としたインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -9 に示す。TwinCaps 群及び吸入器 A*群は同様な推移で回復した。

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 であった。TwinCaps 群と吸入器 A*群のインフルエンザ罹病時間の中央値の差 (95%信頼区間) は -6.0 (-23.9~6.7) h であり、TwinCaps 群と吸入器 A*群でインフルエンザ罹病時間は同程度であった。

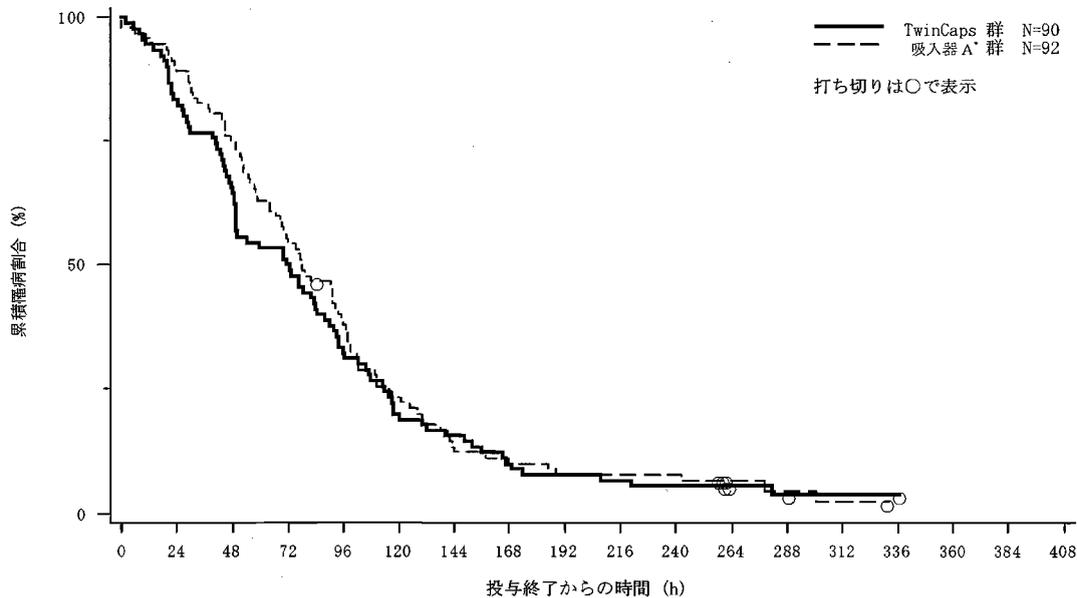


図 2.7.3.2 (成人) -9 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS
: 吸入用容器比較試験

2.5.2 (成人) 主な副次評価項目

2.5.2.1 (成人) 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (成人) -10 に示す。TwinCaps 群で吸入器 A*群に比べて早く回復する傾向が認められた。

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 であった。TwinCaps 群と吸入器 A*群との中央値の差 (95%信頼区間) は -14.1 (-23.1~-0.7) h であり、TwinCaps 群の方が有意に回復が早かった (一般化ウイルクソン検定: $P=0.0354$)。

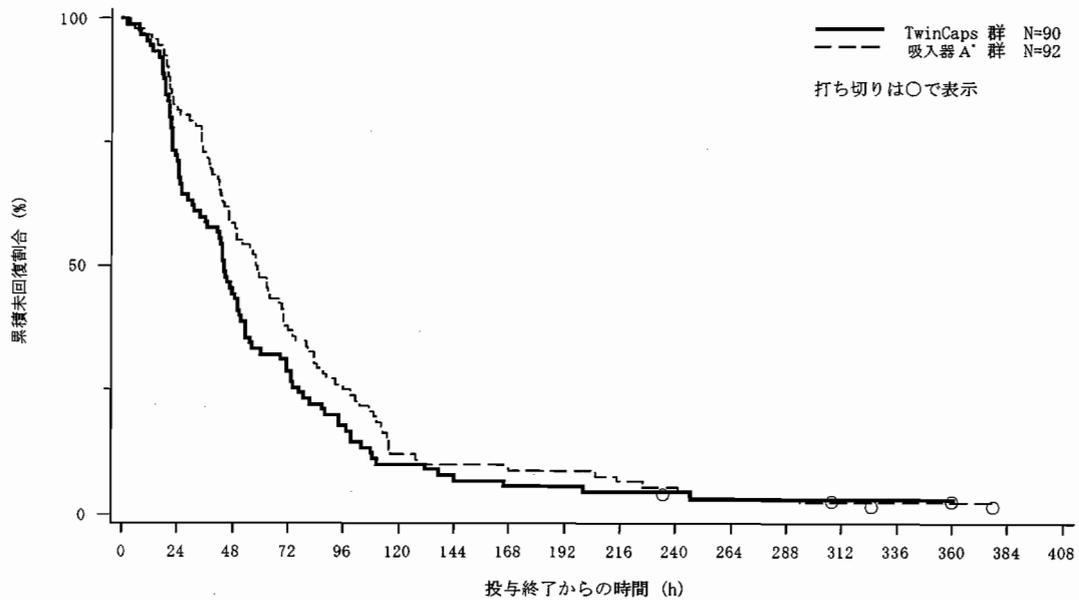


図 2.7.3.2 (成人) -10 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS
: 吸入用容器比較試験

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.5.2.2 (成人) ウイルス力価

検査時期ごと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を表 2.7.3.2 (成人) -5 に示す。投与 3 日目における検出限界値未満の割合は TwinCaps 群で 73.3% (66/90)、吸入器 A*群で 71.7% (66/92) であり、TwinCaps 群と吸入器 A*群では同程度であった。

表 2.7.3.2 (成人) -5 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 FAS
: 吸入用容器比較試験

検査時期	投与群	評価被験者数	検出限界値未満被験者数 ^{a)}	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 ^{b)}	差の 95%信頼区間	P 値 ^{c)}
治験薬 投与前 (Visit 1)	TwinCaps 群	90	7	7.8	0.2	-7.6 ~ 7.9	1.0000
	吸入器 A*群	92	7	7.6	-	-	-
投与 3 日目 (Visit 2)	TwinCaps 群	90	66	73.3	1.6	-11.4 ~ 14.6	0.8688
	吸入器 A*群	92	66	71.7	-	-	-
投与 6 日目 (Visit 3)	TwinCaps 群	89	88	98.9	1.1	-2.6 ~ 4.7	1.0000
	吸入器 A*群	92	90	97.8	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (TwinCaps 群 - 吸入器 A*群) として算出

c) 吸入器 A*群を対照群とした Fisher の正確検定

3. (成人) 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性評価の対象とした5試験を通しての結果を比較した。第II相単回投与試験、台湾第II相試験、及び第II相反復投与試験の主たる解析対象集団はPPSだが、全試験を通して比較するため、すべての試験でFASを対象とした解析結果を用いて比較した。

部分集団における結果の比較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、最も大規模な試験である第III相国際共同試験のサブグループ解析の結果を用いて検討した。

3.1 (成人) 試験対象集団

3.1.1 (成人) 試験対象集団の内訳

被験者の内訳を表2.7.3.3(成人)-1に、解析対象集団の内訳を表2.7.3.3(成人)-2に示す。

無作為化した被験者のうち、中止となった被験者の割合は第II相単回投与試験が4.0% (13/324)、台湾第II相試験が15.9% (29/182)、第III相国際共同試験が4.0% (40/1003)、第II相反復投与試験が2.1% (4/187)、吸入用容器比較試験が2.7% (5/183)であった。

表 2.7.3.3 (成人) -1 被験者の内訳

試験名	第II相単回 投与試験	台湾第II相 試験	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
無作為化した被験者数	324	182	1003	187	183
完了被験者数(%)	311(96.0)	153(84.1)	963(96.0)	183(97.9)	178(97.3)
中止被験者数(%)	13(4.0)	29(15.9)	40(4.0)	4(2.1)	5(2.7)
中止理由					
被験者の申し出	5	17	11	0	0
有害事象発現	2	3	8	3	1
登録基準に抵触	4	1	5	0	0
併用禁止薬使用	-	-	12	1	1
来院せず	0	5	4	0	2
その他	2	3	0	0	1

表 2.7.3.3 (成人) -2 解析対象集団の内訳

試験名	第II相単回 投与試験	台湾第II相 試験	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
無作為化した被験者数	324	182	1003	187	183
FAS採用被験者数	322	174	996	187	182
PPS採用被験者数	278	147	894	164	169

3.1.2 (成人) 被験者背景

主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) を表 2.7.3.3 (成人) -3 に示す。

喫煙習慣が「あり」の被験者は国内の 3 試験及び第 III 相国際共同試験では 32.6~39.8%であったが、台湾第 II 相試験では 16.7%であり、喫煙習慣「あり」の割合が低かった。

インフルエンザ発症から投与終了までの時間が「12 時間未満」及び「24 時間以上~36 時間未満」の被験者はそれぞれ、国内の 3 試験及び第 III 相国際共同試験では 7.5~14.3%及び 40.4~50.8%であったが、台湾第 II 相試験では 32.2%及び 27.6%であり、「12 時間未満」の割合が高く、「24 時間以上~36 時間未満」の割合が低かった。

ウイルス型・亜型は第 II 相単回投与試験では AH1 型が 89.1%と大半を占めた。同じく 2007/08 年シーズンに実施した台湾第 II 相試験では、被験者登録期間がシーズンの後半まで及んだことも影響し、AH1 型が 42.5%、AH3 型が 28.7%、B 型が 21.3%であった。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、及び吸入用容器比較試験のウイルス型・亜型の割合にほとんど違いは認められず、AH1 型が 64.8~69.8%、AH3 型が 26.9~32.3%、B 型が 0.0~1.1%であった。

その他の背景因子の分布に試験間の違いは認められなかった。

インフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化されると言われるハイリスク患者 (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が極めて高く、市販後の使用が想定される。しかし、有効性評価の対象とした 5 試験では、慢性の呼吸器疾患を有する患者、慢性の腎機能障害を有する患者、及び妊婦を除外としており、これらの患者に対する有効性は評価できなかった。

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

ラニナミビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.3.3 (成人) -3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FAS

項目	試験名	第 II 相単回 投与試験	台湾第 II 相 試験	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
	FAS 採用被験者数	322	174	996	187	182
		被験者数 (%)				
実施国	日本	322 (100.0)	0 (0.0)	785 (78.8)	187 (100.0)	182 (100.0)
	日本以外	0 (0.0)	174 (100.0)	211 (21.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢 (歳)	18~19	0 (0.0)	11 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	20~29	117 (36.3)	68 (39.1)	383 (38.5)	88 (47.1)	62 (34.1)
	30~39	113 (35.1)	46 (26.4)	305 (30.6)	54 (28.9)	57 (31.3)
	40~49	59 (18.3)	32 (18.4)	187 (18.8)	34 (18.2)	40 (22.0)
	50~59	25 (7.8)	16 (9.2)	83 (8.3)	7 (3.7)	15 (8.2)
	60~64	8 (2.5)	1 (0.6)	19 (1.9)	2 (1.1)	3 (1.6)
	65~	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (1.9)	2 (1.1)	5 (2.7)
	算術平均値 ±標準偏差	34.9 ± 10.4	33.2 ± 11.1	35.0 ± 11.5	32.9 ± 10.3	36.4 ± 11.5
中央値 (最小値, 最大値)	33.0 (20, 64)	31.0 (18, 60)	33.0 (20, 77)	31.0 (20, 72)	35.0 (20, 74)	
性別	男	160 (49.7)	78 (44.8)	519 (52.1)	99 (52.9)	84 (46.2)
	女	162 (50.3)	96 (55.2)	477 (47.9)	88 (47.1)	98 (53.8)
喫煙習慣の 有無	なし	194 (60.2)	145 (83.3)	657 (66.0)	126 (67.4)	115 (63.2)
	あり	128 (39.8)	29 (16.7)	339 (34.0)	61 (32.6)	67 (36.8)
インフルエン ザワクチン接 種の有無	なし	280 (87.0)	169 (97.1)	815 (81.8)	157 (84.0)	140 (76.9)
	あり	42 (13.0)	5 (2.9)	181 (18.2)	30 (16.0)	42 (23.1)
入院・外来	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外来	322 (100.0)	174 (100.0)	991 (99.5)	187 (100.0)	182 (100.0)
合併症	なし	217 (67.4)	125 (71.8)	634 (63.7)	124 (66.3)	129 (70.9)
	あり	105 (32.6)	49 (28.2)	362 (36.3)	63 (33.7)	53 (29.1)
既往歴	なし	272 (84.5)	117 (67.2)	717 (72.0)	163 (87.2)	149 (81.9)
	あり	50 (15.5)	57 (32.8)	279 (28.0)	24 (12.8)	33 (18.1)
開始時体温 ^{a)}	算術平均値 ±標準偏差	38.28 ± 0.61	38.54 ± 0.61	38.52 ± 0.74	38.55 ± 0.69	38.47 ± 0.73
	中央値 (最小値, 最大値)	38.20 (37.5, 40.1)	38.40 (37.8, 40.7)	38.40 (37.5, 41.0)	38.50 (37.5, 40.7)	38.30 (37.5, 41.1)
開始時インフ ルエンザ	算術平均値 ±標準偏差	11.1 ± 3.3	9.9 ± 3.5	11.3 ± 3.3	12.0 ± 3.1	10.9 ± 2.9
総症状スコア	中央値 (最小値, 最大値)	11.0 (0, 20)	10.0 (1, 19)	11.0 (1, 21)	12.0 (4, 19)	11.0 (3, 18)
	インフルエン ザ発症から 投与終了まで の時間	12 時間未満	46 (14.3)	56 (32.2)	90 (9.0)	14 (7.5)
ウイルス型・ 亜型の判定	12 時間以上~ 24 時間未満	143 (44.4)	65 (37.4)	367 (36.8)	76 (40.6)	75 (41.2)
	24 時間以上~ 36 時間未満	130 (40.4)	48 (27.6)	479 (48.1)	95 (50.8)	79 (43.4)
	36 時間以上	3 (0.9)	5 (2.9)	60 (6.0)	2 (1.1)	3 (1.6)
	AH1 型	287 (89.1)	74 (42.5)	645 (64.8)	123 (65.8)	127 (69.8)
AH3 型	20 (6.2)	50 (28.7)	322 (32.3)	56 (29.9)	49 (26.9)	
B 型	2 (0.6)	37 (21.3)	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.1)	
混合型	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	
陰性	13 (4.0)	13 (7.5)	26 (2.6)	8 (4.3)	3 (1.6)	

a) 台湾第 II 相試験のみ耳内体温

3.2 (成人) 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 (成人) インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間の要約統計量 (FAS) を表 2.7.3.3 (成人) -4 に示す。

第 II 相単回投与試験では、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 4.9 (-16.0~22.0) h であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。

台湾第 II 相試験では、CS-8958 20 mg 群とプラセボ群との中央値の差 (95%信頼区間) は -38.2 (-43.7~4.0) h であり、統計的に有意でないものの、CS-8958 20 mg 群はプラセボ群に比べて回復が早い傾向が認められた。

第 III 相国際共同試験では、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 Kaplan-Meier プロットでは、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、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い傾向が認められた。CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群と比較し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。

第 II 相反復投与試験では、CS-8958 20 mg 2 回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 0.5 (-21.6~10.7) h であり、CS-8958 20 mg 2 回群のインフルエンザ罹病時間に対する効果はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。第 III 相国際共同試験では CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同程度であることが示されており、両試験の結果より、CS-8958 20 mg を 2 回吸入投与したときのインフルエンザ罹病時間に対する効果は CS-8958 40 mg を単回吸入投与した場合と同程度であると考えられた。

第 II 相単回投与試験、第 III 相国際共同試験、及び第 II 相反復投与試験の共通の対照群であるリン酸オセルタミビル群のインフルエンザ罹病時間の中央値はそれぞれ 77.7 h、73.6 h、及び 86.5 h であった。試験間で大きな違いは認められず、また類似の試験デザインで実施され、プラセボ群に対する有効性が検証された過去のリン酸オセルタミビルの臨床試験結果 (70.0~87.4 h)¹⁷⁻²⁰⁾とも同程度であった。

以上より、インフルエンザ罹病時間を指標とした場合、CS-8958 の 20 mg 単回投与はリン酸オセルタミビルと比較すると十分な効果が認められなかったが、CS-8958 の 40 mg 単回及び 20 mg 2 回吸入投与はいずれも十分な効果を発揮するものと考えられた。

また、吸入用容器比較試験では、TwinCaps 群と吸入器 A*群との中央値の差 (95%信頼区間) は -6.0 (-23.9~6.7) h であり、TwinCaps 群のインフルエンザ罹病時間に対する効果は吸入器 A*群と同程度であった。吸入器 A*を用いて CS-8958 40 mg を単回吸入投与したときのインフルエンザ罹病時間に対する効果は第 III 相国際共同試験で検証されており、両試験の結果より、どちらの吸入用容器を用いても同様に有効であると考えられた。

2.7.3 (成人) 臨床的有效性

ラニナミビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.3.3 (成人) -4 インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS

試験名	投与群	被験者数	中央値 ^{a)} (h) (95%信頼区間)	中央値の差 (h) (95%信頼区間)	P 値 ^{b)}	
第 II 相単回投与試験 (CS8958-A-J201)	CS-8958 5 mg	79	93.7 (72.4~107.9)	16.0 (-7.9~32.2)	0.2435	
	CS-8958 10 mg	83	89.5 (71.5~99.8)	11.8 (-10.1~25.7)	0.4129	
	CS-8958 20 mg	77	82.6 (70.7~103.5)	4.9 (-16.0~22.0)	0.7520	
	リン酸 オセルタミビル	83	77.7 (64.7~97.8)	-	-	
台湾第 II 相試験 (CS8958-A-A202)	CS-8958 10 mg	56	60.3 (39.2~72.2)	-29.2 (-50.3~-1.6)	0.0323	
	CS-8958 20 mg	59	51.3 (43.2~108.8)	-38.2 (-43.7~4.0)	0.1336	
	プラセボ	58	89.5 (63.0~125.6)	-	-	
	CS-8958 20 mg	326	85.8 (76.5~92.8)	12.2 (-1.5~17.2)	0.1043	
第 III 相国際共同試験 (CS8958-A-J301)	CS-8958 40 mg	334	73.0 (68.4~80.8)	-0.6 (-9.9~6.9)	0.7481	
	リン酸 オセルタミビル	336	73.6 (68.5~83.3)	-	-	
	CS-8958 20 mg 2 回	93	86.9 (70.7~98.6)	0.5 (-21.6~10.7)	0.5195	
第 II 相反復投与試験 (CS8958-A-J203)	リン酸 オセルタミビル	94	86.5 (75.0~95.6)	-	-	
	吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304)	CS-8958 40 mg TwinCaps	90	72.0 (49.2~88.0)	-6.0 (-23.9~6.7)	0.2550
	CS-8958 40 mg 吸入器 A*	92	78.0 (66.6~95.3)	-	-	

症状の改善の継続時間を、第 II 相単回投与試験及び台湾第 II 相試験は 24 時間、第 III 相国際共同試験、第 II 相反復投与試験、及び吸入用容器比較試験は 21.5 時間と規定

a) カプランマイヤー法により推定

b) 一般化ウイルコクソン検定

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

3.2.2 (成人) 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 (FAS) を、表 2.7.3.3 (成人) -5 に示す。

第 II 相単回投与試験では、CS-8958 20 mg 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 11.4 (-9.7~13.7) h であり、95%信頼区間の上限は 24 時間未満であることから、CS-8958 20 mg 群が抗インフルエンザウイルス薬として有効であることが示された。ただし、統計的に有意ではないものの、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い傾向が認められた。

台湾第 II 相試験では、CS-8958 20 mg 群とプラセボ群との中央値の差 (95%信頼区間) は -3.0 (-11.5~8.1) h であり、有意差はなかった。台湾では耳内で測定することが一般的であるため耳内体温を測定することとしたが、全投与群で体温が平熱に回復するまでの時間が非常に短い結果となったため、CS-8958 各群とプラセボ群との差が適切に評価できなかった可能性が考えられた。

第 III 相国際共同試験では、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 3.3 (-2.8~9.1) h、CS-8958 40 mg 群で 0.6 (-5.8~5.7) h であり、CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群の体温が平熱に回復するまでの時間に対する効果はリン酸オセルタミビル群と同程度であると考えられた。また、 Kaplan-Meier プロットで CS-8958 20 mg 群及び 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。

第 II 相反復投与試験では、CS-8958 20 mg 2 回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 -3.2 (-10.8~9.0) h であり、CS-8958 20 mg 2 回群の体温が平熱に回復するまでの時間に対する効果はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。第 III 相国際共同試験では CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同程度であることが示されており、両試験の結果より、CS-8958 20 mg を 2 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に対する効果は CS-8958 40 mg を単回吸入投与した場合と同程度であると考えられた。

以上より、体温が平熱に回復するまでの時間を指標とした場合、CS-8958 の 20 mg 単回投与はリン酸オセルタミビルと比較すると十分な効果が認められなかったが、CS-8958 の 40 mg 単回及び 20 mg 2 回吸入投与はいずれも十分な効果を発揮するものと考えられた。

また、吸入用容器比較試験では、TwinCaps 群と吸入器 A*群との中央値の差 (95%信頼区間) は -14.1 (-23.1~-0.7) h であり、TwinCaps 群は吸入器 A*群に比べて有意に短かった。吸入器 A*を用いて CS-8958 40 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に対する効果は第 III 相国際共同試験で示されており、両試験の結果より、どちらの吸入用容器を用いても有効であると考えられた。

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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 2.7.3.3 (成人) -5 体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 FAS

試験名	投与群	被験者数	中央値 ^{a)} (h) (95%信頼区間)	中央値の差 (h) (95%信頼区間)	P 値 ^{b)}	
第 II 相単回投与試験 (CS8958-A-J201)	CS-8958 5 mg	79	55.8 (44.6~67.4)	13.3 (-0.6~20.4)	0.0627	
	CS-8958 10 mg	83	54.3 (44.7~58.5)	11.8 (-3.3~16.5)	0.1845	
	CS-8958 20 mg	77	53.9 (39.7~63.3)	11.4 (-9.7~13.7)	0.8011	
	リン酸 オセルタミビル	83	42.5 (33.5~46.7)	-	-	
台湾第 II 相試験 ^{c)} (CS8958-A-A202)	CS-8958 10 mg	56	39.7 (32.2~45.7)	0.0 (-9.0~8.8)	0.9552	
	CS-8958 20 mg	59	36.7 (25.5~44.5)	-3.0 (-11.5~8.1)	0.6171	
	プラセボ	59	39.7 (31.0~43.6)	-	-	
	CS-8958 20 mg	326	58.0 (52.3~66.9)	3.3 (-2.8~9.1)	0.3188	
第 III 相国際共同試験 (CS8958-A-J301)	CS-8958 40 mg	334	55.3 (46.6~64.0)	0.6 (-5.8~5.7)	0.9813	
	リン酸 オセルタミビル	336	54.7 (48.2~62.2)	-	-	
	CS-8958 20 mg 2 回	93	61.5 (54.1~68.0)	-3.2 (-10.8~9.0)	0.8182	
第 II 相反復投与試験 (CS8958-A-J203)	リン酸 オセルタミビル	94	64.7 (56.3~70.0)	-	-	
	吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304)	CS-8958 40 mg TwinCaps	90	44.4 (33.7~51.4)	-14.1 (-23.1~-0.7)	0.0354
	CS-8958 40 mg 吸入器 A*	92	58.5 (46.1~70.0)	-	-	

体温の改善の継続時間を、第 II 相単回投与試験及び台湾第 II 相試験は 24 時間、第 III 相国際共同試験、第 II 相反復投与試験、及び吸入用容器比較試験は 21.5 時間と規定

a) カプランマイヤー法により推定

b) 一般化ウイルコクソン検定

c) 台湾第 II 相試験のみ耳内体温による測定のため、平熱は 37.2°C 以下と規定 (腋窩体温では 36.9°C 以下)

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

3.2.3 (成人) ウイルス力価

ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 (FAS) を表 2.7.3.3 (成人) -6 に示す。なお、成人患者の場合、投与 6 日目にはほとんどの被験者でウイルス力価が検出限界値未満になること、投与 3 日目でも被験者の半数程度が検出限界値未満となり、中央値、算術平均値ともに検出限界値と同程度となることから、投与 3 日目のウイルス力価を、検出限界値未満割合を用いて比較検討した。

第 II 相単回投与試験では、CS-8958 20 mg 群で 62.7%、リン酸オセルタミビル群で 73.2% であり、統計的に有意でないものの、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて低かった。

台湾第 II 相試験では、CS-8958 20 mg 群で 67.3%、プラセボ群で 54.7% であり、治験薬投与前の割合を考慮すると意味のある差ではなかった。

第 III 相国際共同試験では、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 ($P=0.0063$)。評価被験者中の AH1 型の割合は 64.8% であり、そのうち 99.7% にオセルタミビル耐性で知られる H274Y 変異が認められたことから、CS-8958 40 mg 単回吸入投与により、オセルタミビル耐性株に対してもウイルス増殖抑制効果が発揮された結果であると考えられた。

第 II 相反復投与試験では、CS-8958 20 mg 2 回群で 75.3%、リン酸オセルタミビル群で 67.0% であり、治験薬投与前の割合を考慮すると意味のある差ではなかった。

以上より、ウイルス力価を指標とした場合、CS-8958 の 40 mg 単回吸入投与は十分な効果を発揮するものと考えられた。

また、吸入用容器比較試験では、TwinCaps 群で 73.3%、吸入器 A* 群で 71.7% であり、TwinCaps 群は吸入器 A* 群と同程度であった。吸入器 A* を用いて CS-8958 40 mg を単回吸入投与したときのウイルス力価に対する効果は第 III 相国際共同試験で示されており、両試験の結果より、どちらの吸入用容器を用いても同様に有効であると考えられた。

2.7.3 (成人) 臨床的有效性

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.3.3 (成人) -6 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 FAS

試験名	投与群	被験者数 (投与3日目)	治験薬投与前		投与3日目	P値 ^{a)}
			検出限界値 未満割合(%)	検出限界値 未満割合(%)	割合の差 (95%信頼区間)	
第II相単回投与試験 (CS8958-A-J201)	CS-8958 5 mg	78	7.6	76.9	3.8 (-9.6~17.1)	0.7152
	CS-8958 10 mg	82	7.2	64.6	-8.5 (-22.6~5.6)	0.3115
	CS-8958 20 mg	75	10.4	62.7	-10.5 (-25.1~4.0)	0.1735
	リン酸 オセルタミビル	82	8.4	73.2	-	-
台湾第II相試験 (CS8958-A-A202)	CS-8958 10 mg	52	7.3	55.8	1.1 (-18.0~20.1)	1.0000
	CS-8958 20 mg	55	20.3	67.3	12.6 (-5.7~30.8)	0.2365
	プラセボ	53	15.5	54.7	-	-
第III相国際共同試験 (CS8958-A-J301)	CS-8958 20 mg	323	10.8	65.9	3.7 (-3.7~11.0)	0.3305
	CS-8958 40 mg	330	12.0	72.4	10.1 (3.1~17.2)	0.0063
	リン酸 オセルタミビル	334	8.9	62.3	-	-
第II相反復投与試験 (CS8958-A-J203)	CS-8958 20 mg 2回	93	18.3	75.3	8.2 (-4.7~21.2)	0.2591
	リン酸 オセルタミビル	94	12.8	67.0	-	-
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304)	CS-8958 40 mg TwinCaps	90	7.8	73.3	1.6 (-11.4~14.6)	0.8688
	CS-8958 40 mg 吸入器 A*	92	7.6	71.7	-	-

a) Fisherの正確検定

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

3.2.4 (成人) ウイルス抗体価

ノイラミニダーゼ阻害剤はその作用機序からウイルス感染に伴う抗体産生を抑制しない。再感染を防止する観点から、CS-8958 も同様にウイルス抗体産生を抑制しないことを確認する必要がある。そこで、CS-8958 の投与がウイルス抗体価の上昇に及ぼす影響を検討した。

ウイルス抗体価の測定は赤血球凝集阻止検査法により行った。各試験の実施時期のワクチン株を抗原として使用しており、流行株の抗原性がワクチン株と異なる場合には抗体価の上昇を検出できない可能性があることから、抗体産生への影響は対照群との比較により検討することとした。プラセボ群は台湾第 II 相試験のみの結果であり、被験者数が少ないことから比較対象には用いなかった。

治験薬を投与された被験者のうち、ウイルス型・亜型の判定で AH1 型、AH3 型、B 型のいずれかと判定された被験者を対象として、すべての試験を併合して投与薬剤別に抗体価の比 (治験薬投与後/投与前) を集計した (5.3.5.3-1)。ウイルス型・亜型別のウイルス抗体価の比を表 2.7.3.3 (成人) -7 に示す。

ウイルス抗体価の比は AH1 型と AH3 型では CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で違いは認められなかった。B 型では陽性判定被験者数が少なく、評価できなかった。

以上より、CS-8958 はリン酸オセルタミビルと同様に、ウイルス感染に伴う抗体産生を抑制しないと考えられた。

2.7.3 (成人) 臨床の有効性

ラニナビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.3.3 (成人) -7 ウイルス抗体価の比：併合解析

ウイルス型：AH1

投与群	CS-8958 群			リン酸オセルタミビル群			プラセボ群		
AH1 型陽性判定被験者数	885			350			21		
ウイルス抗体価の比 (治験薬投与後/投与前)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)
4 倍未満	531	60.0	60.0	214	61.1	61.1	8	38.1	38.1
4 倍	155	17.5	77.5	61	17.4	78.6	1	4.8	42.9
8 倍	116	13.1	90.6	42	12.0	90.6	4	19.0	61.9
16 倍	52	5.9	96.5	20	5.7	96.3	6	28.6	90.5
32 倍	24	2.7	99.2	7	2.0	98.3	1	4.8	95.2
64 倍	2	0.2	99.4	1	0.3	98.6	0	0.0	95.2
128 倍	1	0.1	99.5	0	0.0	98.6	0	0.0	95.2
算出不能	4	0.5	100.0	5	1.4	100.0	1	4.8	100.0
中央値 ^{a)}	2.0			2.0			8.0		
中央値の差 ^{b)}	0.0			-			-		

ウイルス型：AH3

投与群	CS-8958 群			リン酸オセルタミビル群			プラセボ群		
AH3 型陽性判定被験者数	336			141			20		
ウイルス抗体価の比 (治験薬投与後/投与前)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)
4 倍未満	148	44.0	44.0	69	48.9	48.9	5	25.0	25.0
4 倍	87	25.9	69.9	35	24.8	73.8	4	20.0	45.0
8 倍	59	17.6	87.5	22	15.6	89.4	5	25.0	70.0
16 倍	28	8.3	95.8	11	7.8	97.2	4	20.0	90.0
32 倍	9	2.7	98.5	2	1.4	98.6	1	5.0	95.0
64 倍	2	0.6	99.1	1	0.7	99.3	0	0.0	95.0
128 倍	0	0.0	99.1	0	0.0	99.3	0	0.0	95.0
算出不能	3	0.9	100.0	1	0.7	100.0	1	5.0	100.0
中央値 ^{a)}	4.0			4.0			8.0		
中央値の差 ^{b)}	0.0			-			-		

ウイルス型：B

投与群	CS-8958 群			リン酸オセルタミビル群			プラセボ群		
B 型陽性判定被験者数	31			2			11		
ウイルス抗体価の比 (治験薬投与後/投与前)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)
4 倍未満	25	80.6	80.6	0	0.0	0.0	10	90.9	90.9
4 倍	3	9.7	90.3	0	0.0	0.0	0	0.0	90.9
8 倍	1	3.2	93.5	0	0.0	0.0	0	0.0	90.9
16 倍	1	3.2	96.8	1	50.0	50.0	0	0.0	90.9
32 倍	0	0.0	96.8	0	0.0	50.0	0	0.0	90.9
64 倍	0	0.0	96.8	0	0.0	50.0	0	0.0	90.9
128 倍	0	0.0	96.8	0	0.0	50.0	0	0.0	90.9
算出不能	1	3.2	100.0	1	50.0	100.0	1	9.1	100.0
中央値 ^{a)}	1.0			16.0			1.0		
中央値の差 ^{b)}	-15.0			-			-		

a) 中央値は「算出不能」の被験者を除いて計算

b) (CS-8958 群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

3.3 (成人) 部分集団における結果の比較

第 III 相国際共同試験について、背景因子別にサブグループ解析を行い、部分集団における有効性を比較した。第 III 相国際共同試験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ことから、本治験で実施したサブグループ解析の結果を用いて検討した。

3.3.1 (成人) ウイルス型・亜型

ウイルス型・亜型別 (AH1 型、AH3 型) にサブグループ解析した、主な評価項目の結果の要約を表 2.7.3.3 (成人) -8 に、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3 (成人) -1~2 に示す。なお、B 型は被験者が 3 名のみであったことからサブグループ解析しなかった。

表 2.7.3.3 (成人) -8 ウイルス型・亜型別の主な評価項目の結果の要約 FAS
: 第 III 相国際共同試験

項目	分類	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群
インフルエンザ罹病時間 中央値 (h)	全体	85.8 (N = 326)	73.0 (N = 334)	73.6 (N = 336)
	AH1	82.9 (N = 215)	74.0 (N = 218)	77.5 (N = 212)
	AH3	91.2 (N = 102)	72.5 (N = 108)	67.5 (N = 112)
体温が平熱に回復する までの時間 中央値 (h)	全体	58.0 (N = 326)	55.3 (N = 334)	54.7 (N = 336)
	AH1	57.3 (N = 215)	57.8 (N = 218)	63.3 (N = 212)
	AH3	61.9 (N = 102)	47.4 (N = 108)	42.2 (N = 112)
投与 3 日目のウイルスカ価 検出限界値未満の割合 (%)	全体	65.9 (N = 323)	72.4 (N = 330)	62.3 (N = 334)
	AH1	68.1 (N = 213)	71.8 (N = 216)	57.1 (N = 212)
	AH3	61.4 (N = 101)	72.0 (N = 107)	71.8 (N = 110)

中央値は Kaplan-Meier 法により推定

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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

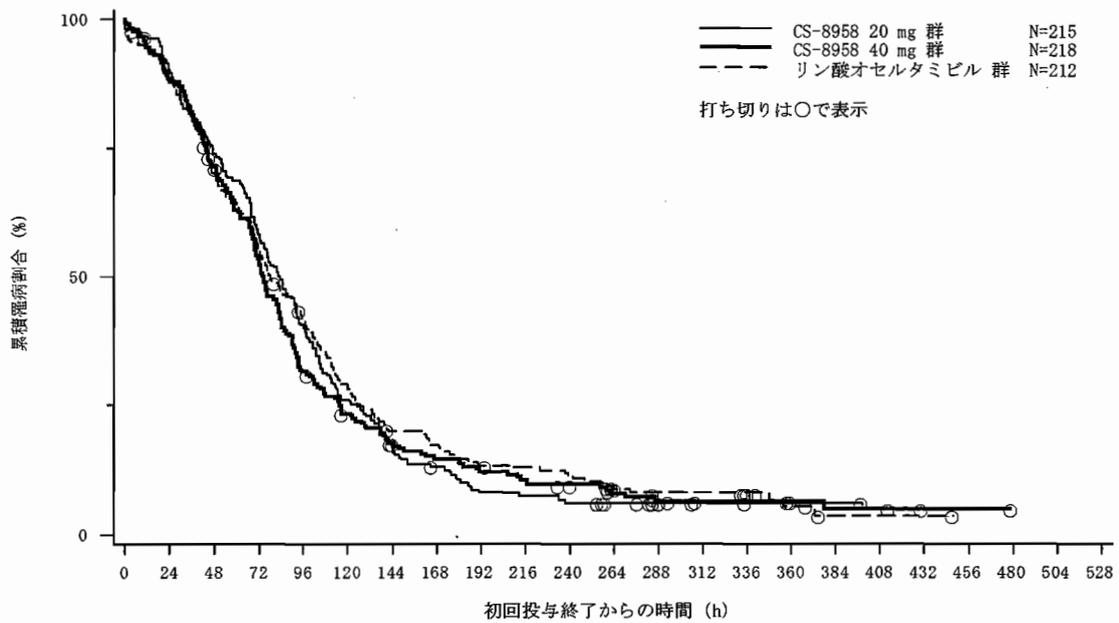


図 2.7.3.3 (成人) -1 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH1 型)
FAS : 第 III 相国際共同試験

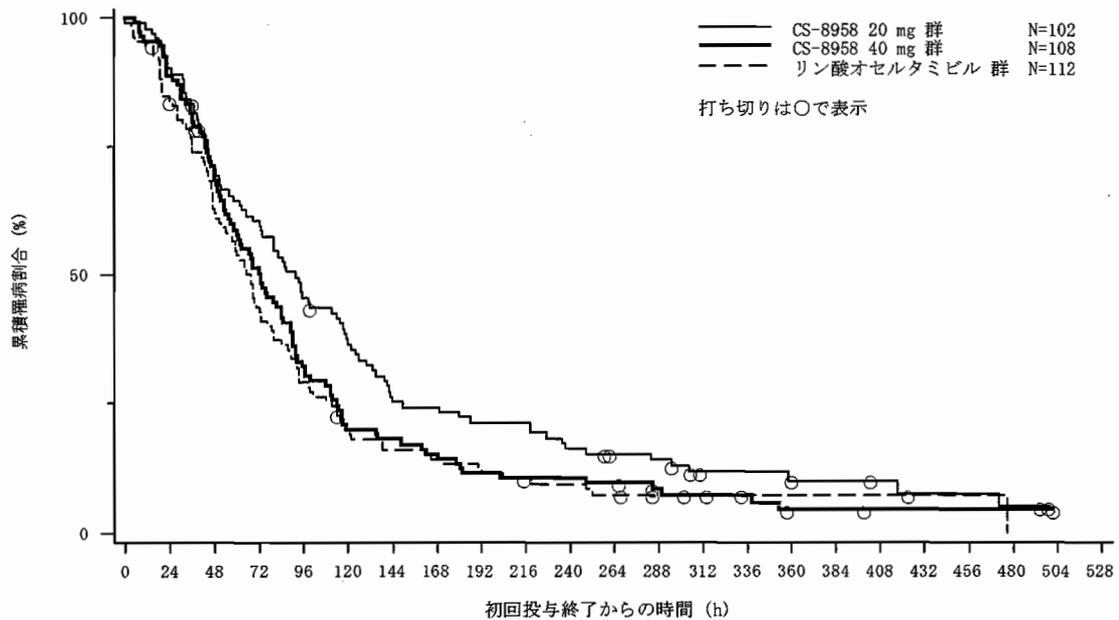


図 2.7.3.3 (成人) -2 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH3 型)
FAS : 第 III 相国際共同試験

AH1 型では、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た。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。また、体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 20 mg 群で 57.3 h、CS-8958 40 mg 群で 57.8 h、リン酸オセルタミビル群で 63.3 h であり、各群で同程度であった。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 群では、リン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった ($P=0.0212$ [CS-8958 20 mg 群]、 $P=0.0017$ [CS-8958 40 mg 群])。なお、分離された AH1 型ウイルスのノイラミニダーゼ活性に対するオセルタミビル活性体の IC_{50} は 89~1500 nM、R-125489 の IC_{50} は 0.45~4.40 nM であった。

第 III 相国際共同試験は H274Y 変異を有するオセルタミビル耐性 AH1 型ウイルスが流行した 2008/09 年シーズンに実施され、本治験でも AH1 型と判定された被験者のうち 99.7% で H274Y 変異が認められている。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を評価したデータはまだ少ないものの、小児患者に対しては効果の低下が見られるが、成人患者に対しては影響が小さく一定の効果が確認されたという結果も報告されている²¹⁾。本治験での結果も同様に、ウイルスのオセルタミビル耐性化がリン酸オセルタミビルの臨床効果に及ぼす影響は成人患者では小さいことを示唆していると考えられた。一方、ウイルス力価に対する効果については、CS-8958 40 mg 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、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。体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 61.9 h、CS-8958 40 mg 群で 47.4 h、リン酸オセルタミビル群で 42.2 h であり、CS-8958 20 mg 群ではリン酸オセルタミビル群に比べて有意に回復が遅かったが ($P=0.0008$)、CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同程度であった。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。なお、分離された AH3 型ウイルスのノイラミニダーゼ活性に対するオセルタミビル活性体の IC_{50} は 0.27~1.40 nM、R-125489 の IC_{50} は 0.78~4.40 nM 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 型ウイルス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型は本治験の被験者数が少ないため評価できなかった。台湾第II相試験では、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）いることから、ウイルス型・亜型別にサブグループ解析したインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (PPS) を図 2.7.3.6 (成人) -1~3 に示す。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、CS-8958 は B 型に対しても効果が期待できるものと考えられた。

3.3.2 (成人) その他の背景因子

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間について、背景因子別（開始時インフルエンザ総症状スコア、開始時体温、喫煙習慣の有無、性別、インフルエンザ発症から投与終了までの時間、インフルエンザワクチン接種の有無、実施地域）にサブグループ解析した。背景因子別のインフルエンザ罹病時間の中央値を表 2.7.3.3 (成人) -9 に示す。

リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各群の比較で統計的に有意差が認められた部分集団は喫煙習慣の有無、性別、インフルエンザ発症から投与終了までの時間、実施地域であった。以下に部分集団ごとの結果を示す。

喫煙習慣の有無では、喫煙習慣なしで CS-8958 20 mg 群が有意に長く ($P=0.0149$)、喫煙習慣ありで CS-8958 40 mg 群が有意に短かった ($P=0.0281$)。中央値で見ると、リン酸オセルタミビル群では喫煙習慣なしに比べて喫煙習慣ありの方が 20 時間程度長かったが、CS-8958 各群では喫煙習慣の有無で中央値に大きな違いはなかった。

性別では、男性で CS-8958 20 mg 群が有意に長く ($P=0.0266$)、女性で有意差は認められなかった。しかし、男性、女性ともに、リン酸オセルタミビル群と比較して CS-8958 40 mg 群のインフルエンザ罹病時間が有意に長くなることはなく、性別は CS-8958 40 mg 単回吸入投与の有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

インフルエンザ発症から投与終了までの時間では、24 時間未満で CS-8958 20 mg 群が有意に長く ($P=0.0097$)、24 時間以上で CS-8958 40 mg 群が有意に短かった ($P=0.0373$)。24 時間未満、24 時間以上のいずれにおいても、リン酸オセルタミビル群と比較して CS-8958 40 mg 群のインフルエンザ罹病時間が有意に長くなることはなかった。なお、本治験では登録時にインフルエンザ発症から 36 時間以内であることを登録の基準として設定していたため、インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以上の被験者は CS-8958 20 mg 群で 20 名、CS-8958 40 mg 群で 15 名、リン酸オセルタミビル群で 25 名と少なかった。インフルエンザ発症から投与終了までの時間の最大値は CS-8958 20 mg 群で 39.8 h、CS-8958 40 mg 群で 46.8 h、リン酸オセルタミビル群で 40.3 h であった。インフルエンザ発症から投与終了までの時間が 36 時間以上のサブグループの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の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.6 (成人) -4~5 に、中央値を表 2.7.3.6 (成人) -2

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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

～3に示す。被験者数が少ないものの、どちらの評価項目も本治験全体での結果と同程度であった。24時間以上のサブグループにはこれら36時間以上の被験者も含まれるが、CS-8958 40 mg群では24時間未満と24時間以上とでインフルエンザ罹病時間に違いは認められなかった。

実施地域別(日本、日本以外)でサブグループ解析したインフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meierプロットを図2.7.3.6(成人)-6～7に示す。インフルエンザ罹病時間の中央値は日本ではCS-8958 20 mg群で79.5 h、CS-8958 40 mg群で71.6 h、リン酸オセルタミビル群で72.1 hであり、いずれも同程度であった。日本以外では、CS-8958 20 mg群で113.8 h、CS-8958 40 mg群で79.1 h、リン酸オセルタミビル群で84.8 hであり、リン酸オセルタミビル群に比べてCS-8958 20 mg群が有意に長く($P=0.0455$)、CS-8958 40 mg群は同程度であった。よって、リン酸オセルタミビル群と比較して、CS-8958 40 mg群は日本と日本以外のどちらの地域に対しても有効性が認められた。

表 2.7.3.3 (成人) -9 背景因子別のインフルエンザ罹病時間の中央値 FAS
: 第 III 相国際共同試験

項目	分類	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群
全体	-	85.8 (N = 326)	73.0 (N = 334)	73.6 (N = 336)
開始時インフルエンザ 総症状スコア	10 以下	65.3 (N = 133)	57.8 (N = 127)	49.3 (N = 126)
	11 以上	98.6 (N = 193)	81.3 (N = 207)	88.3 (N = 210)
開始時体温	38.5°C 未満	77.7 (N = 159)	71.5 (N = 157)	69.9 (N = 183)
	38.5°C 以上	93.7 (N = 167)	73.7 (N = 177)	76.7 (N = 153)
喫煙習慣の有無	なし	85.9 (N = 215)	75.0 (N = 217)	70.6 (N = 225)
	あり	84.9 (N = 111)	68.7 (N = 117)	91.7 (N = 111)
性別	男	82.1 (N = 162)	67.8 (N = 179)	63.9 (N = 178)
	女	86.6 (N = 164)	82.0 (N = 155)	88.9 (N = 158)
インフルエンザ発症から 投与終了までの時間	24 時間未満	89.5 (N = 151)	76.2 (N = 159)	67.8 (N = 147)
	24 時間以上	84.7 (N = 175)	71.4 (N = 175)	79.7 (N = 189)
インフルエンザワクチン 接種の有無	なし	91.2 (N = 259)	72.4 (N = 284)	78.5 (N = 272)
	あり	72.0 (N = 67)	74.9 (N = 50)	67.4 (N = 64)
実施地域	日本	79.5 (N = 256)	71.6 (N = 263)	72.1 (N = 266)
	日本以外	113.8 (N = 70)	79.1 (N = 71)	84.8 (N = 70)

中央値 (h) は Kaplan-Meier 法により推定

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 群ではインフルエンザ罹病時間が有意に長くなる部分集団がいくつか認められたが、CS-8958 40 mg 群では認められず、様々な部分集団に対して一貫した有効性が確認された。

3.3.3 (成人) 高齢者 (年齢 65 歳以上)

第 III 相国際共同試験では、高齢者 (年齢 65 歳以上) の被験者数が CS-8958 20 mg 群で 8 名、CS-8958 40 mg 群で 5 名、リン酸オセルタミビル群で 6 名と少ないため、最高用量である CS-8958 40 mg 群を設定した吸入用容器比較試験と本治験を併合し投与薬剤別に算出した (5.3.5.3-1)。なお、吸入用容器比較試験は吸入器 A*群、TwinCaps 群ともに CS-8958 40 mg 群とした。

高齢者 (年齢 65 歳以上) の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の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.6 (成人) -8~9 に、中央値を表 2.7.3.6 (成人) -4~5 に示す。インフルエンザ罹病時間では CS-8958 40 mg 群でリン酸オセルタミビル群より回復が遅く、体温が平熱に回復する時間では CS-8958 40 mg 群でリン酸オセルタミビル群より回復が早い結果となり、被験者数が少なく有効性は一貫していなかった。

4. (成人) 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CS-8958 の臨床推奨用法・用量は以下のとおり、ツインキャップスを用いた 40 mg の単回吸入投与が最適であると判断した。

4.1 (成人) 投与方法・投与用量

非臨床試験において、薬物動態試験で動物に経鼻投与あるいは経気管投与した CS-8958 は R-125489 に変換されて標的器官である気管及び肺に長時間貯留することが示され、A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染動物を用いた薬理試験では、CS-8958 単回経鼻投与でザナミビル水和物及びリン酸オセルタミビルの反復投与に匹敵する十分な抗ウイルス作用が確認された。また、健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験にて、活性代謝物 R-125489 が投与 6 日後まで尿中に持続的に排泄され、R-125489 がヒトにおいても長時間にわたり体内に存在するものと推測された。以上より、CS-8958 は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効果を発揮し得ると考え、患者対象の臨床試験を実施した。

A 型インフルエンザウイルス感染マウスを用いた薬理試験において、リン酸オセルタミビル反復投与と同程度の効果を示す投与量をヒトに換算 (体重 60 kg) すると、CS-8958 の投与量は 1.0~1.6 mg となった。CS-8958 は吸入剤であることを考慮して、必要とされる薬剤量を十分に標的部位に到達させるために 5 mg を最低用量とし、10 mg、20 mg を加えた 3 用量で臨床での有効性を検討することとした。

第 II 相単回投与試験において、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十分な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 相反復投与試験を実施し、複数回投与による CS-8958 の効果を検討するとともに、両試験の結果から臨床推奨用法・用量を検討することとした。なお、台湾第 II 相試験では、体温が平熱に回復するまでの時間はプラセボ群と CS-8958 10 mg 群及び 20 mg 群の間に有意差はなかったものの、インフルエンザ罹病時間はプラセボ群に比べて CS-8958 各群で短い傾向が認められた。

第 III 相国際共同試験において、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。CS-8958 40 mg 群では、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のいずれにおいてもリン酸オセルタミビル群と同程度の効果が認められており、また、ウイルス力価では投与 3 日目の検出限界値未満の割合がリン酸オセルタミビル群より有意に高く ($P=0.0063$)、十分な抗ウイルス効果が示されたことから、臨床推奨用量は 40 mg と考えられた。

一方、第 II 相反復投与試験では、インフルエンザ罹病時間の中央値は CS-8958 20 mg 2 回吸入投与群で 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 回吸入投与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。体温が平熱に回復するまでの時間でも、CS-8958 20 mg 2 回吸入投与群とリン酸オセルタミビル群で同程度の効果が認められており、本治験と第 III 相国際共同試験の結果から、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る。

以上より、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。

4.2 (成人) 吸入用容器

臨床試験で使用された吸入用容器(吸入器 A*) から市販後に使用予定の吸入用容器(ツインキャップス)へ切り替えるにあたり、吸入用容器比較試験を実施し、両吸入用容器を用いたときの有効性を比較した。なお、両吸入用容器の空気力学的特性は同等であり、ともに吸入用容器自体に薬剤を噴霧する機能はなく、患者は息を吸う力で粉末を吸入する。両吸入用容器に充てんされた粉末は同一であり、処方及び製法は変更していない。また、両吸入用容器はカスケードインパクターを用いた *in vitro* 試験で微粒子量が同等であり、粒度分布も類似していた。

吸入用容器比較試験では、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 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*群とほぼ同等であることが示された。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 ($P=0.0354$)。

吸入器 A*を用いて CS-8958 40 mg を単回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症に対する有効性は第 III 相国際共同試験で検証されており、両試験の結果から、どちらの吸入用容器を用いても有効であると考えられた。

以上より、吸入用容器を吸入器 A*からツインキャップスへ切り替えることは問題ないと判断した。

5. (成人) 効果の持続、耐薬性

CS-8958 は長期投与しない薬剤であるため、該当しない。

6. (成人) 付録

表 2.7.3.6 (成人) -1 有効性評価の対象とした試験の結果の概略

試験名	投与群	登録		インフルエンザ罹病時間 ^{a)} (h)		体温が平熱に回復するまでの時間 ^{b)} (h)		ウイルス力価の検出 限界値未満割合 ^{b)} (%)		
		被験者数 / 目標被 験者数	評価被 験者数	中央値 ^{c)} (95%信頼区間)	中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{d)}	中央値 ^{e)} (95%信頼区間)	中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{d)}	治験薬 投与 投与前 3日目 6日目
第II相単回投与試験 (CS8958-A-J201) [PPS]	CS-8958 5 mg	80 / 70	74	92.8 (71.5~107.9)	10.1 (-12.1~-29.8)	0.4293	60.4 (47.9~70.1)	18.1 (0.9~23.4)	0.0302	5.4 75.3 95.8
	CS-8958 10 mg	83 / 70	72	82.6 (67.8~99.8)	-0.2 (-16.9~-22.4)	0.8051	54.6 (47.0~60.2)	12.3 (-3.0~18.5)	0.1412	2.8 63.9 95.8
	CS-8958 20 mg	78 / 70	61	81.8 (67.7~93.8)	-0.9 (-22.3~-17.7)	0.8298	54.3 (39.7~63.3)	12.0 (-8.3~15.0)	0.5895	1.6 61.7 96.7
	リン酸オセル タミビル	83 / 70	71	82.7 (69.0~97.8)	-	-	42.3 (32.5~50.0)	-	-	2.8 76.1 97.1
台湾第II相試験 ^{e)} (CS8958-A-A202) [PPS]	CS-8958 10 mg	59 / 60	47	62.0 (39.2~72.2)	-22.0 (-44.7~-5.6)	0.1616	39.7 (29.4~44.5)	-1.3 (-13.5~7.5)	0.6421	2.2 53.3 97.6
	CS-8958 20 mg	61 / 60	53	49.9 (39.3~105.0)	-34.1 (-43.8~4.4)	0.1489	38.5 (33.2~47.8)	-2.5 (-12.2~-9.8)	0.7068	17.0 63.3 97.6
	プラセボ	62 / 60	47	84.0 (47.4~116.7)	-	-	41.0 (31.0~47.4)	-	-	4.3 50.0 91.7
	CS-8958 20 mg	327 / 300	326	85.8 (76.5~92.8)	12.2 (-1.5~17.2)	0.1043	58.0 (52.3~66.9)	3.3 (-2.8~9.1)	0.3188	10.8 65.9 99.4
第III相国際共同試験 (CS8958-A-J301) [FAS]	CS-8958 40 mg	338 / 300	334	73.0 (68.4~80.8)	-0.6 (-9.9~-6.9)	0.7481	55.3 (46.6~64.0)	0.6 (-5.8~5.7)	0.9813	12.0 72.4 97.8
	リン酸オセル タミビル	338 / 300	336	73.6 (68.5~83.3)	-	-	54.7 (48.2~62.2)	-	-	8.9 62.3 98.5
	CS-8958 20 mg 2回	93 / 70	84	86.0 (69.2~93.5)	-1.4 (-27.6~-7.3)	0.2652	60.9 (51.9~67.3)	-5.0 (-16.1~-7.0)	0.4439	14.3 75.0 100.0
	リン酸オセル タミビル	94 / 70	80	87.4 (77.1~103.1)	-	-	65.9 (56.9~70.7)	-	-	7.5 67.5 98.8
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304) [FAS]	CS-8958 40 mg TwinCaps	90 / 70	90	72.0 (49.2~88.0)	-6.0 (-23.9~-6.7)	0.2550	44.4 (33.7~51.4)	-14.1 (-23.1~-0.7)	0.0354	7.8 73.3 98.9
	CS-8958 40 mg 吸入器 A*	93 / 70	92	78.0 (66.6~95.3)	-	-	58.5 (46.1~70.0)	-	-	7.6 71.7 97.8

a) 症状又は体温の改善の継続時間を、第II相単回投与試験及び台湾第II相試験は24時間、第III相国際共同試験、第II相反復投与試験、及び吸入用容器比較試験は21.5時間と規定
b) ウイルス力価が検出限界値 (1.5 log TCID₅₀/mL) 未満だった被験者の割合
c) カプランマイヤー法により推定
d) 一般化ウイルスコクソン検定
e) 台湾第II相試験のみ耳内体温による測定のため、平熱は37.2℃以下と規定 (腋窩体温では36.9℃以下)
*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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

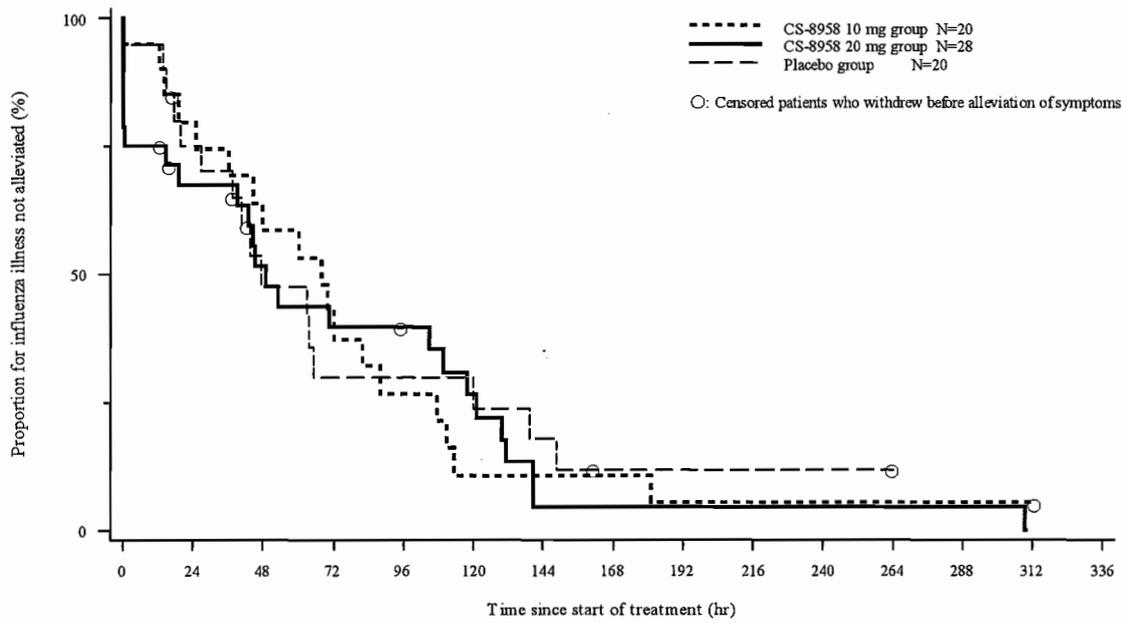


図 2.7.3.6 (成人) -1 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH1 型)
PPS : 台湾第 II 相試験

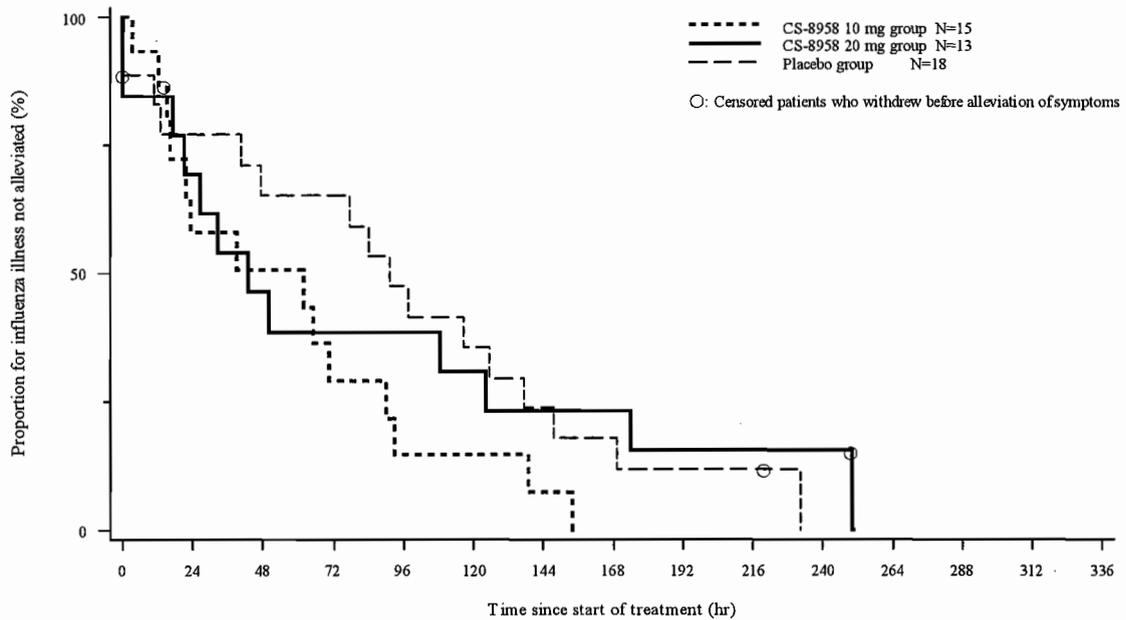


図 2.7.3.6 (成人) -2 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (AH3 型)
PPS : 台湾第 II 相試験

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

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

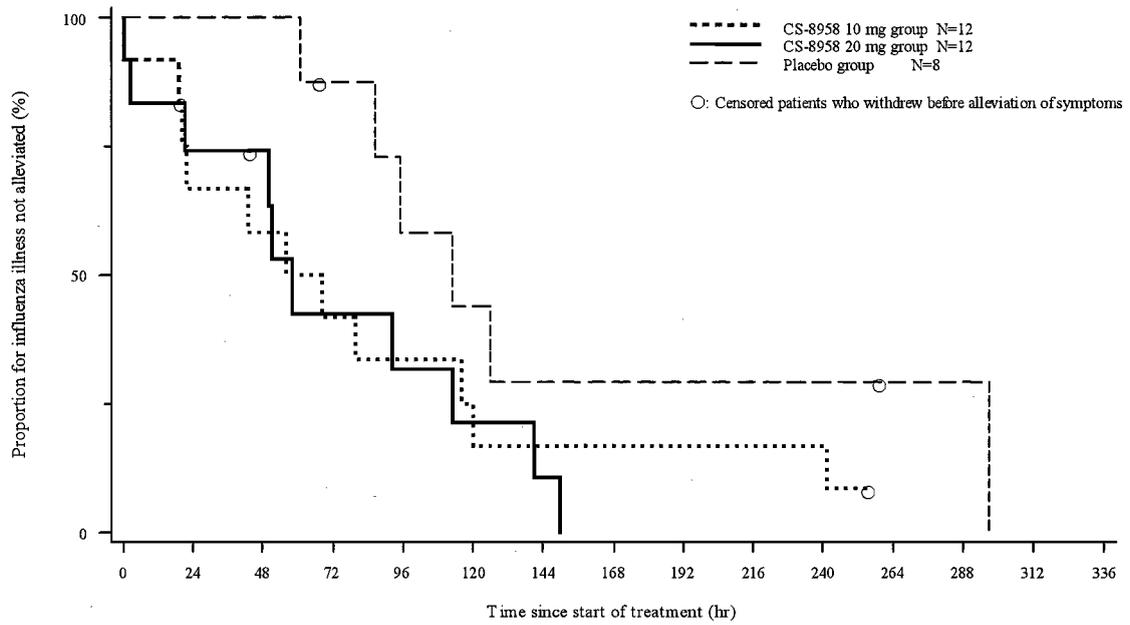


図 2.7.3.6 (成人) -3 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (B 型)

PPS : 台湾第 II 相試験

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

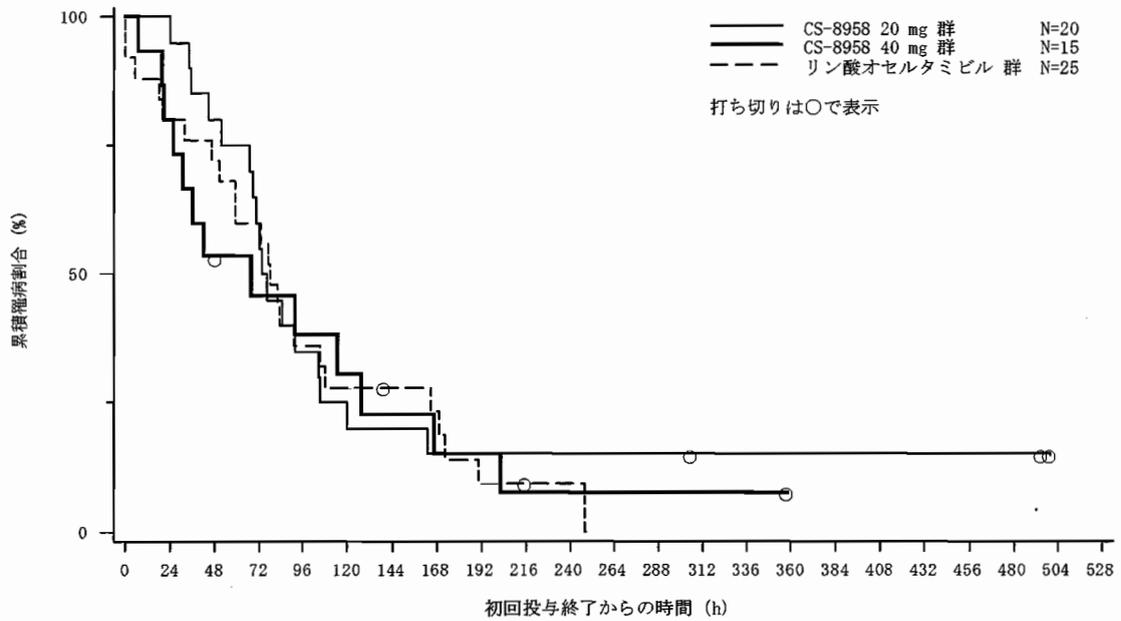


図 2.7.3.6 (成人) -4 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット
 (インフルエンザ発症から投与終了までの時間 36 時間以上) FAS: 第 III 相国際共同試験

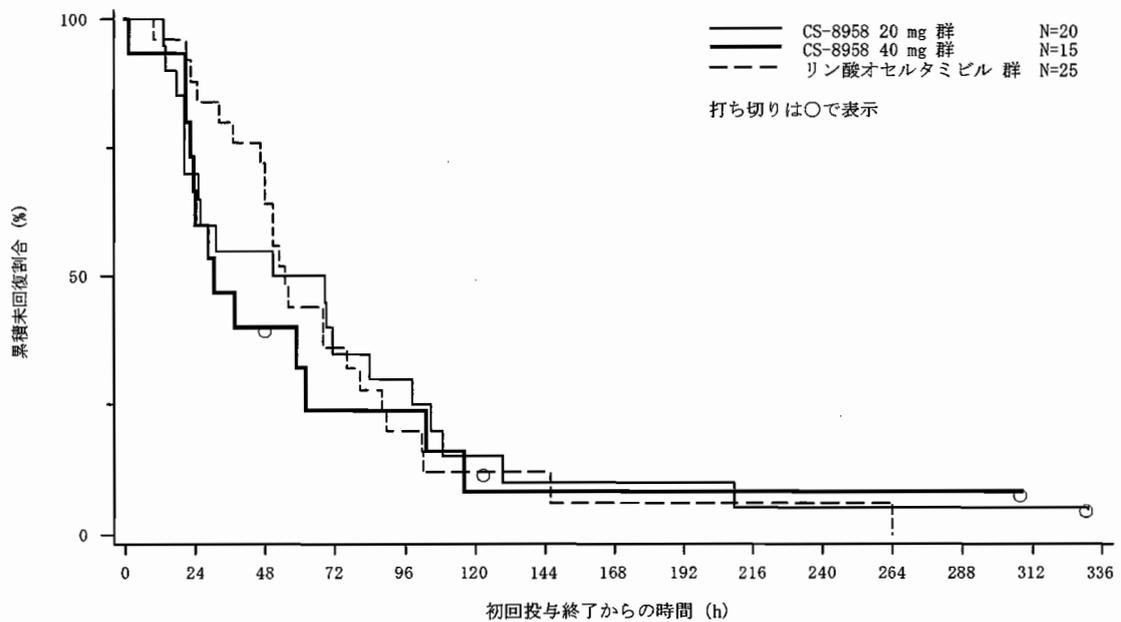


図 2.7.3.6 (成人) -5 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット
 (インフルエンザ発症から投与終了までの時間 36 時間以上) FAS: 第 III 相国際共同試験

2.7.3 (成人) 臨床的有効性

ラニナビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.3.6 (成人) -2 インフルエンザ罹病時間
(インフルエンザ発症から投与終了までの時間) FAS : 第 III 相国際共同試験

インフルエンザ発症から 投与終了までの時間	項目	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセル タミビル群
全体	被験者数	326	334	336
	中央値 (h)	85.8	73.0	73.6
	(95%信頼区間)	(76.5~92.8)	(68.4~80.8)	(68.5~83.3)
24 時間未満	被験者数	151	159	147
	中央値 (h)	89.5	76.2	67.8
	(95%信頼区間)	(71.4~99.3)	(67.1~85.3)	(57.0~73.6)
24 時間以上	被験者数	175	175	189
	中央値 (h)	84.7	71.4	79.7
	(95%信頼区間)	(75.3~92.7)	(65.5~75.7)	(72.1~93.1)
36 時間以上	被験者数	20	15	25
	中央値 (h)	74.6	67.7	77.9
	(95%信頼区間)	(66.3~104.8)	(30.8~127.7)	(50.3~107.9)

中央値はカプランマイヤー法により推定

表 2.7.3.6 (成人) -3 体温が平熱に回復するまでの時間
(インフルエンザ発症から投与終了までの時間) FAS : 第 III 相国際共同試験

インフルエンザ発症から 投与終了までの時間	項目	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセル タミビル群
全体	被験者数	326	334	336
	中央値 (h)	58.0	55.3	54.7
	(95%信頼区間)	(52.3~66.9)	(46.6~64.0)	(48.2~62.2)
24 時間未満	被験者数	151	159	147
	中央値 (h)	58.5	52.7	56.0
	(95%信頼区間)	(51.1~67.6)	(44.5~67.3)	(47.1~68.0)
24 時間以上	被験者数	175	175	189
	中央値 (h)	57.5	55.3	52.8
	(95%信頼区間)	(50.5~68.7)	(46.6~64.1)	(46.4~64.3)
36 時間以上	被験者数	20	15	25
	中央値 (h)	59.5	30.5	54.7
	(95%信頼区間)	(20.1~98.3)	(23.6~62.0)	(47.6~80.3)

中央値はカプランマイヤー法により推定

2.7.3 (成人) 臨床の有効性

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

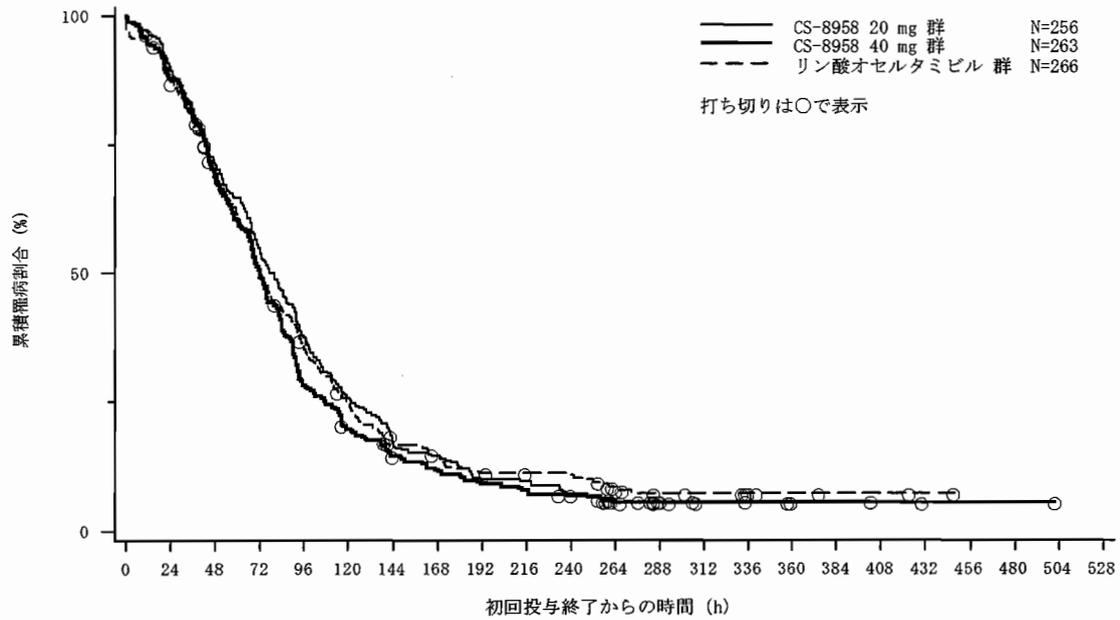


図 2.7.3.6 (成人) -6 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (日本)
FAS : 第 III 相国際共同試験

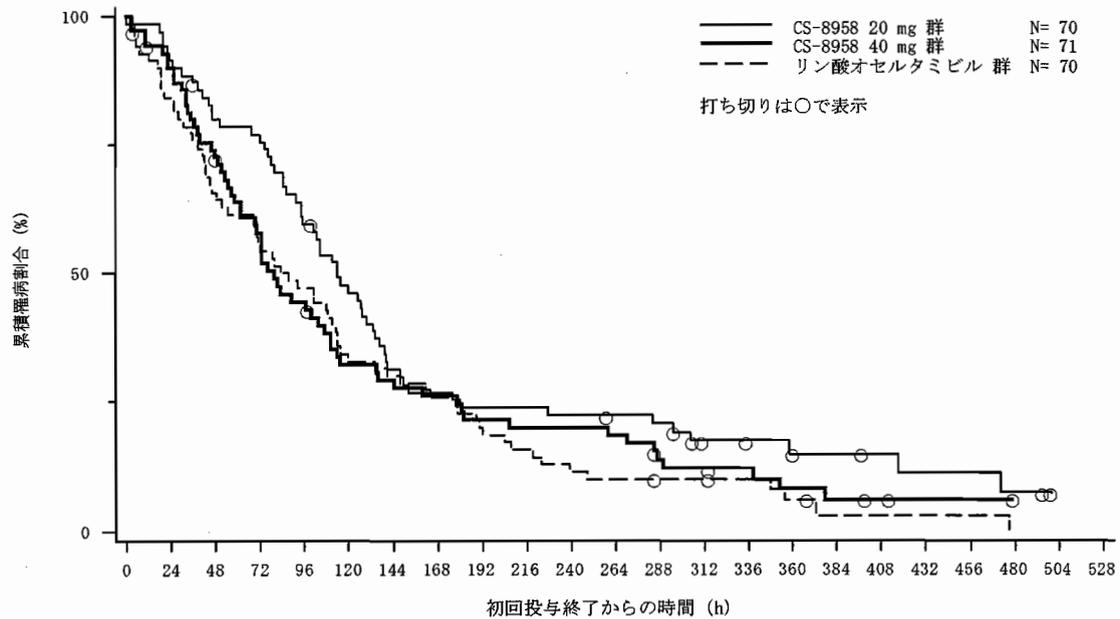


図 2.7.3.6 (成人) -7 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (日本以外)
FAS : 第 III 相国際共同試験

2.7.3 (成人) 臨床の有効性

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

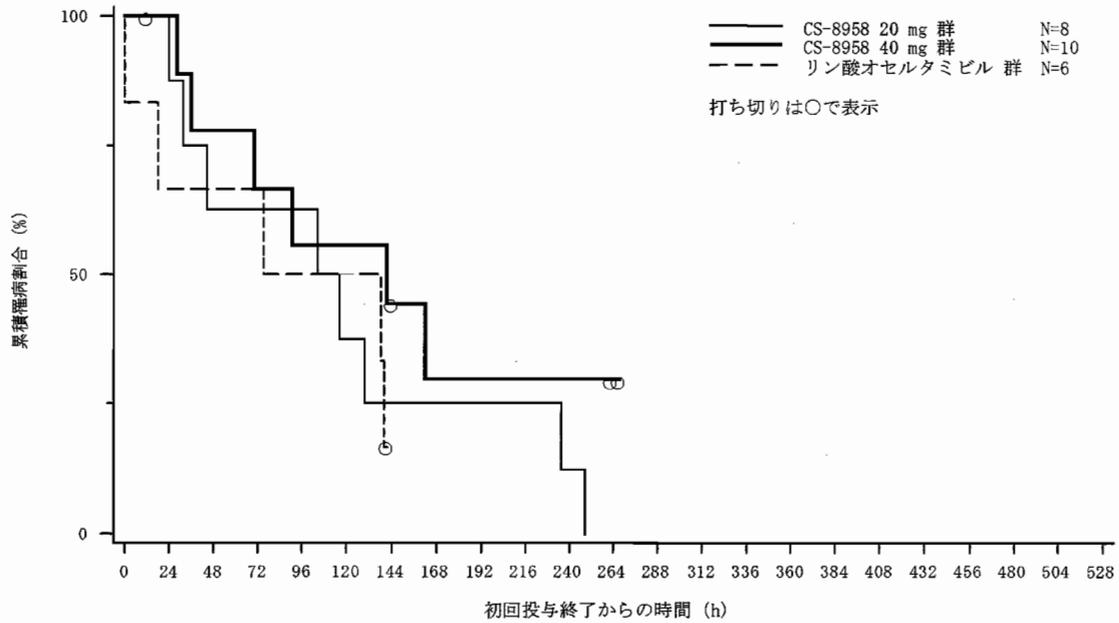


図 2.7.3.6 (成人) -8 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (年齢 65 歳以上) FAS : 併合解析

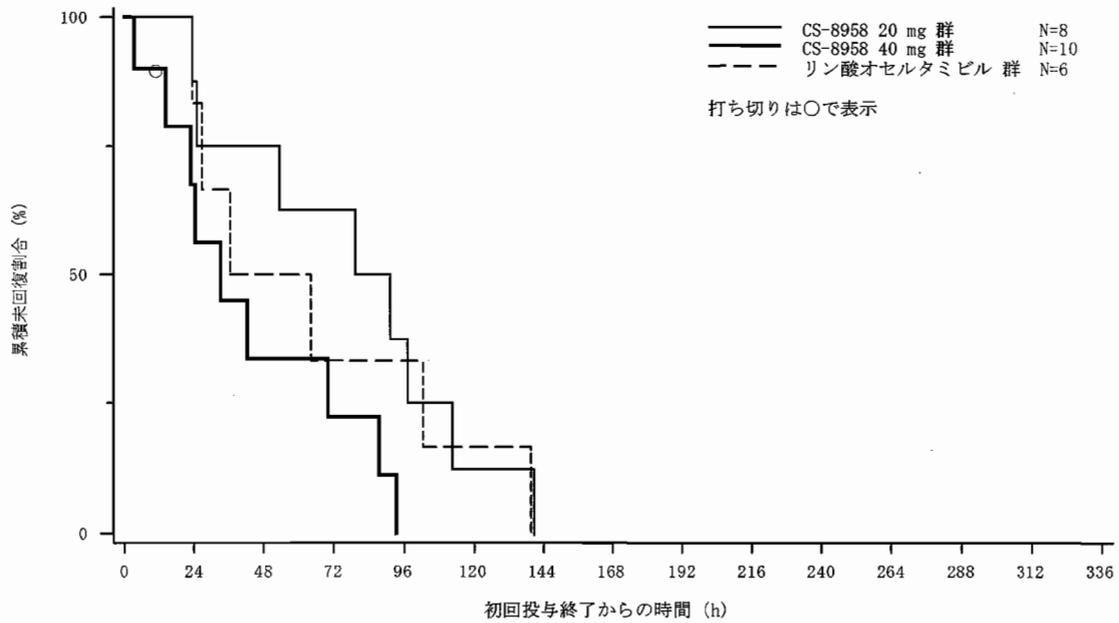


図 2.7.3.6 (成人) -9 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (年齢 65 歳以上) FAS : 併合解析

2.7.3 (成人) 臨床の有効性

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 2.7.3.6 (成人) -4 インフルエンザ罹病時間 (年齢 65 歳以上) FAS

項目	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセル タミビル群
第 III 相国際共同試験 全体	326	334	336
被験者数	326	334	336
中央値 (h)	85.8	73.0	73.6
(95%信頼区間)	(76.5~92.8)	(68.4~80.8)	(68.5~83.3)
第 III 相国際共同試験 65 歳以上	8	5	6
被験者数	8	5	6
中央値 (h)	110.3	162.3	106.8
(95%信頼区間)	(31.9~235.6)	(36.2~NC)	(17.6~140.0)
第 III 相国際共同試験 吸入用容器比較試験 65 歳以上・併合	8	10	6
被験者数	8	10	6
中央値 (h)	110.3	141.5	106.8
(95%信頼区間)	(31.9~235.6)	(70.1~NC)	(17.6~140.0)

中央値はカプランマイヤー法により推定

NC : not calculated

表 2.7.3.6 (成人) -5 体温が平熱に回復するまでの時間 (年齢 65 歳以上) FAS

項目	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセル タミビル群
第 III 相国際共同試験 全体	326	334	336
被験者数	326	334	336
中央値 (h)	58.0	55.3	54.7
(95%信頼区間)	(52.3~66.9)	(46.6~64.0)	(48.2~62.2)
第 III 相国際共同試験 65 歳以上	8	5	6
被験者数	8	5	6
中央値 (h)	85.3	28.0	50.4
(95%信頼区間)	(24.8~112.8)	(14.2~42.4)	(26.5~102.9)
第 III 相国際共同試験 吸入用容器比較試験 65 歳以上・併合	8	10	6
被験者数	8	10	6
中央値 (h)	85.3	33.4	50.4
(95%信頼区間)	(24.8~112.8)	(22.6~70.0)	(26.5~102.9)

中央値はカプランマイヤー法により推定