

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.7.3 (小児) 臨床的有効性

第一三共株式会社

目次

1.	(小児) 背景及び概観.....	5
1.1	(小児) 臨床試験の構成.....	5
1.2	(小児) 試験デザイン.....	5
1.3	(小児) 評価方法.....	7
1.4	(小児) 治験実施時期.....	10
2.	(小児) 個々の試験結果の要約.....	11
2.1	(小児) 9歳以下対象試験.....	11
2.2	(小児) 10歳代対象試験.....	17
3.	(小児) 全試験を通しての結果の比較と解析.....	20
3.1	(小児) 試験対象集団.....	20
3.2	(小児) 全有効性試験の結果の比較検討.....	23
3.3	(小児) 部分集団における結果の比較.....	30
4.	(小児) 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	36
5.	(小児) 効果の持続、耐薬性.....	37
6.	(小児) 付録.....	37

表の目次

表 2.7.3.1 (小児) -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 (小児) -2	有効性評価の対象とした臨床試験の要約.....	5
表 2.7.3.2 (小児) -1	ウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合 FAS : 9歳以下対象試験.....	16
表 2.7.3.2 (小児) -2	ウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合 FAS : 10歳代対象試験.....	19
表 2.7.3.3 (小児) -1	被験者の内訳.....	20
表 2.7.3.3 (小児) -2	解析対象集団の内訳.....	20
表 2.7.3.3 (小児) -3	主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FAS.....	22
表 2.7.3.3 (小児) -4	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS.....	24
表 2.7.3.3 (小児) -5	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 FAS.....	26
表 2.7.3.3 (小児) -6	ウイルス力価 FAS.....	27
表 2.7.3.3 (小児) -7	ウイルス抗体価の比: 併合解析.....	29
表 2.7.3.3 (小児) -8	ウイルス型・亜型別の主な評価項目の結果の要約 FAS : 9歳以下対象試験.....	30
表 2.7.3.3 (小児) -9	ウイルス型・亜型別のウイルス力価及び 検出限界値未満となった被験者の割合 FAS : 9歳以下対象試験.....	33

表 2.7.3.3 (小児) -10	背景因子別のインフルエンザ罹病時間 (体温の基準：37.4°C 以下) の中央値 FAS：9 歳以下対象試験	35
表 2.7.3.6 (小児) -1	個々の試験結果の要約	38

図の目次

図 2.7.3.2 (小児) -1	インフルエンザ罹病時間 (体温の基準：37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロット FAS：9 歳以下対象試験	12
図 2.7.3.2 (小児) -2	インフルエンザ罹病時間 (体温の基準：36.9°C 以下) の Kaplan-Meier プロット FAS：9 歳以下対象試験	13
図 2.7.3.2 (小児) -3	体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS：9 歳以下対象試験	14
図 2.7.3.2 (小児) -4	体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS：9 歳以下対象試験	15
図 2.7.3.2 (小児) -5	ウイルス力価のボックスプロット FAS：9 歳以下対象試験	16
図 2.7.3.2 (小児) -6	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS ：10 歳代対象試験	17
図 2.7.3.2 (小児) -7	体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS：10 歳代対象試験	18
図 2.7.3.2 (小児) -8	ウイルス力価のボックスプロット FAS：10 歳代対象試験	19
図 2.7.3.3 (小児) -1	インフルエンザ罹病時間 (体温の基準：37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロット (AH1 型) FAS：9 歳以下対象試験	31
図 2.7.3.3 (小児) -2	インフルエンザ罹病時間 (体温の基準：37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロット (AH3 型) FAS：9 歳以下対象試験	31
図 2.7.3.3 (小児) -3	インフルエンザ罹病時間 (体温の基準：37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロット (B 型) FAS：9 歳以下対象試験	32
図 2.7.3.6 (小児) -1	ウイルス力価のボックスプロット (AH1 型) FAS ：9 歳以下対象試験	39
図 2.7.3.6 (小児) -2	ウイルス力価のボックスプロット (AH3 型) FAS ：9 歳以下対象試験	39
図 2.7.3.6 (小児) -3	ウイルス力価のボックスプロット (B 型) FAS ：9 歳以下対象試験	40

2.7.3 (小児) 臨床の有効性

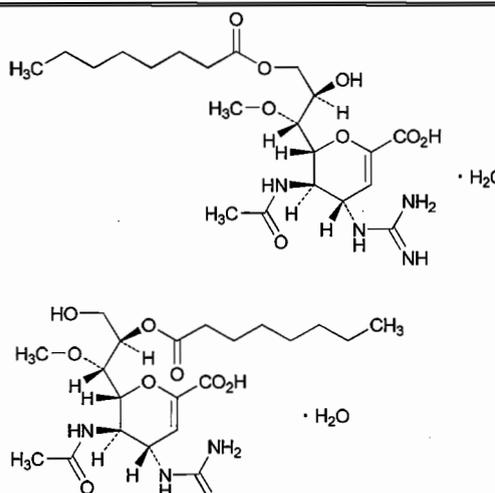
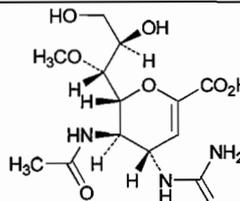
ラニナビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量

化合物一覧

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

2.7.3 (小児) 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

2.7.3 (小児) 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

1. (小児) 背景及び概観

1.1 (小児) 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 (小児) -1 に示す。なお、小児 PK 試験 (5.3.3.2-1) でも有効性を検討しているが、本治験は薬物動態の検討を主目的としており、被験者数が少ないこと、無作為化及び盲検化も行っていないことから、本項における評価には含めず、2.7.6.5 に主な結果を示した。

表 2.7.3.1 (小児) -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
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－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－
10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303) 5.3.5.1-6	CS-8958 第 III 相試験－未成年 (10 歳代) のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験－

1.2 (小児) 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 (小児) -2 に示す。

表 2.7.3.1 (小児) -2 有効性評価の対象とした臨床試験の要約

試験名	9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302)	10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303)
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 38.0°C 以上 ・発症から 36 時間以内 ・9 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 ・10 歳以上 19 歳以下
無作為化の有無	無作為化	無作為化
盲検化レベル	二重盲検	二重盲検
対照薬	リン酸オセルタミビル	なし
CS-8958 1 回投与量	20 mg、40 mg	20 mg、40 mg
CS-8958 投与回数	単回	単回
吸入用容器	吸入器 A*	吸入器 A*
試験の目的	有効性、安全性	安全性、有効性
主要評価項目	インフルエンザ罹病時間 (2 症状 ^{a)} の程度と体温を用いて定義)	インフルエンザ罹病時間 (7 症状 ^{b)} の程度を用いて定義)
有効性の主たる解析対象集団	FAS	FAS
被験者数	登録 186 名/目標 180 名	登録 120 名/目標 120 名
実施時期	2008/09 年シーズン (2008 年 12 月～2009 年 3 月)	2008/09 年シーズン (20 年 月～20 年 月)
実施医療機関数	43	33
実施国	日本	日本

a) 鼻症状、咳

b) 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

*：新薬承認情報提供時に置き換え

1.2.1 (小児) 対象

有効性評価の対象とした両試験では、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：38.0°C 以上（9 歳以下対象試験）又は 37.5°C 以上（10 歳代対象試験）

10 歳代対象試験では、臨床的に発熱の基準とされる体温として、成人を対象として実施した試験と同様に同意取得時の腋窩体温が 37.5°C 以上であることとした。また、一般的に小児は成人よりも平熱が高いとされることから¹⁾、より低い年齢層が対象となっている 9 歳以下対象試験では、腋窩体温が 38.0°C 以上であることとした。

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：9 歳以下（9 歳以下対象試験）又は 10～19 歳（10 歳代対象試験）

吸入剤が適切に使用可能か否かを年齢により一律に規定することは適切でないと考え、治験責任医師又は治験分担医師が吸入用容器による吸入が可能と判断した患者を対象とし、9 歳以下対象試験では年齢の下限は設けなかった。また、リン酸オセルタミビルは 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おり^{5,6)}、リン酸オセルタミビルを対照薬とした 9 歳以下対象試験は上限を 9 歳とした。10 歳代対象試験では、リン酸オセルタミビルを使用できない 10 歳代の患者における CS-8958 の安全性及び有効性を評価するため、対象年齢を 10～19 歳とした。

1.2.2 (小児) 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。

リン酸オセルタミビルを対照薬とした 9 歳以下対象試験では、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。10 歳代対象試験は非対照試験であるため、CS-8958 とそのプラセボ製剤により盲検化した。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。

1.2.3 (小児) 投与量及び投与方法

有効性評価の対象とした両試験の用法・用量は成人を対象として同シーズンに実施した第III相国際共同試験と同一の用法・用量である20 mg又は40 mgの単回吸入とした。

一般的に抗ウイルス薬では、投与量が不十分である場合、薬剤耐性化のリスクが増大することが懸念されており、安全性に問題ない範囲で可能な限り高用量を投与することが重要である。健康成人を対象とした第I相高用量単回投与試験ではCS-8958 120 mgまで、第I相反復投与試験ではCS-8958 40 mgの5回反復投与までの忍容性が確認されている。また、幼若ラットを用いた単回吸入毒性試験、4週間反復投与毒性試験では、成熟動物と比較して毒性の増強や幼若動物に特異的な毒性学的変化は認められなかった。

1.2.4 (小児) 対照薬

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、9歳以下対象試験は実薬を対照とした。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、小児領域で最も使用実績のある薬剤であるリン酸オセルタミビル(ドライシロップ製剤)とした。また10歳代対象試験では、リン酸オセルタミビルが10歳以上の未成年への使用を原則差し控えることになっていることから^{5,6)}非対照試験とした。

1.3 (小児) 評価方法

1.3.1 (小児) 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、成人を対象とした試験では、被験者が評価した7つのインフルエンザ症状(頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳)の程度を用いてインフルエンザ罹病時間を定義した。10歳代対象試験は被験者自身が7つのインフルエンザ症状を自己評価することは可能と考え、成人を対象とした有効性検証試験と同様に、治験薬の初回投与終了時刻から、患者日記に記載される7つの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時間以上継続する最初の時点までの時間をインフルエンザ罹病時間と規定し主要評価項目とした。

これに対し9歳以下対象試験では、対象年齢に小学校就学前の年齢層が含まれており、インフルエンザ症状の評価項目として規定した7項目すべてを自己評価させることは困難であ

る。そこで、小児の急性呼吸器疾患の重症度評価スケールとして使用されている CARIFS スコア⁸⁾の項目のうち、保護者が客観的に評価できる指標として鼻症状及び咳の2つの症状について4段階で評価し、これに全身症状の一つである発熱の評価を統合して、インフルエンザ罹病時間として評価することとした。すなわち、治験薬の初回投与終了時刻から患者日記に記載される鼻症状及び咳の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4°C以下となって21.5時間以上継続する最初の時点までの時間をインフルエンザ罹病時間と規定した。本項目はリン酸オセルタミビルの小児を対象とした臨床試験で評価された項目であり、実薬対照とした9歳以下対象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から、主要評価項目とすることは妥当であると判断した。また、一般的に小児は成人よりも平熱が高いとされることから¹⁾、体温の回復の基準を37.4°C以下とした。なお、体温の回復基準を36.9°C以下、37.2°C以下と規定したインフルエンザ罹病時間を副次評価項目として設定した。

各インフルエンザ症状は治験薬投与後から投与3日目までの間は1日4回、投与4日目から投与15日目までの間は1日2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。判定及び記載は9歳以下対象試験では保護者、10歳代対象試験では原則として被験者(必要に応じて保護者)が行った。

1.3.2 (小児) 体温が平熱に回復するまでの時間

発熱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(体温の回復の基準とした体温)が21.5時間以上継続する最初の時点までの時間と規定し副次評価項目とした。10歳代対象試験では、体温の回復の基準を、成人対象試験と同様に腋窩体温が36.9°C以下であることとした。また、9歳以下対象試験では、一般的に小児は成人よりも平熱が高いとされることから¹⁾、腋窩体温が37.4°C以下であることとした。なお、体温の回復の基準を36.9°C以下、37.2°C以下と規定した評価項目も設定した。

体温は1日2回又は4回(インフルエンザ罹病時間と同じ規定)、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 (小児) 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、有効性評価項目の一つ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 (小児) 解析対象集団

有効性評価の対象とした両試験において、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解析対象集団 (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。

両試験とも有効性の主たる解析対象集団は FAS とし、結果の一様性を検討するため PPS を対象とした解析も行った。

1.3.5 (小児) 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クソン検定を用いた。なお、治験終了時までにはすべての症状の改善が 21.5 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。

1.4 (小児) 治験実施時期

有効性評価の対象とした両試験は 2008/09 年インフルエンザシーズンに実施した。

1.4.1 (小児) 日本国内のインフルエンザ流行状況

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 2007/08 年シーズンに引き続き H1N1 亜型 (以下 AH1 型) が最も多く 53.6% を占め、H3N2 亜型 (以下 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。年齢別では、0~4 歳が 21.3%、5~9 歳が 36.5%、10~14 歳が 18.4%、15~19 歳が 3.8%、20 歳以上が 20.0% であり、15 歳未満が全年齢層の 4 分の 3 を占めた⁹⁾。

1.4.2 (小児) 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¹⁰⁾。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%¹¹⁾、日本国内では 2.6% であった¹⁰⁾。しかし、2008/09 年シーズンには、世界全体では 96%¹²⁾、日本国内では 99.6%¹³⁾ 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^{12, 14)}。

両試験とも 2008/09 年シーズンに実施しており、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ノイラミニダーゼ阻害活性 (IC₅₀) は 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、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¹⁵⁾、両試験はいずれも 2009 年 1 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. (小児) 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 (小児) -1 に示す。

2.1 (小児) 9 歳以下対象試験

..... 資料番号 5.3.5.1-5

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 61 名、CS-8958 40 mg 群 61 名、及びリン酸オセルタミビル群 62 名であった。投与群間で被験者の性別、年齢、身長、体重、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 52~66%、AH3 型が 18~26%、B 型が 15~16%であった。

2.1.1 (小児) 主要評価項目

インフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (小児) -1 に示す。CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向であった。

インフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 37.4°C 以下) の中央値は CS-8958 20 mg 群で 56.4 h、CS-8958 40 mg 群で 55.4 h、リン酸オセルタミビル群で 87.3 h であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で -31.0 (-50.3 ~ -5.5) h、CS-8958 40 mg 群で -31.9 (-43.4 ~ 0.5) h であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短かった (一般化ウイルクソン検定: $P = 0.0099$)。CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて、有意差は認められないものの、インフルエンザ罹病時間が短かった。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 (CS-8958 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 群) (95%信頼区間) は -1.0 (-9.0 ~ 22.4) h であり、両群間に有意差はなかった。

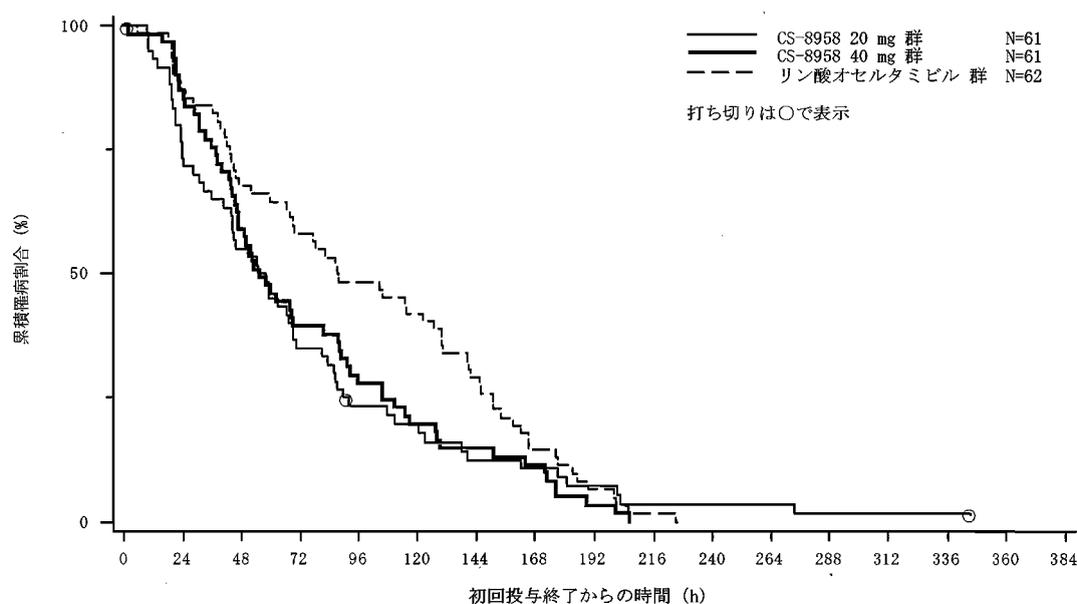


図 2.7.3.2 (小児) -1 インフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロット FAS: 9 歳以下対象試験

2.1.2 (小児) 主な副次評価項目

2.1.2.1 (小児) インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 36.9°C 以下)

インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 36.9°C 以下) の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (小児) -2 に示す。CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向であった。

インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 36.9°C 以下) の中央値は CS-8958 20 mg 群で 69.1 h、CS-8958 40 mg 群で 81.3 h、リン酸オセルタミビル群で 110.3 h であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95% 信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で -41.2 (-48.5 ~ -4.7) h、CS-8958 40 mg 群で -29.0 (-45.4 ~ -1.5) h であり、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短かった (CS-8958 20 mg 群 : $P = 0.0178$, CS-8958 40 mg 群 : $P = 0.0329$)。

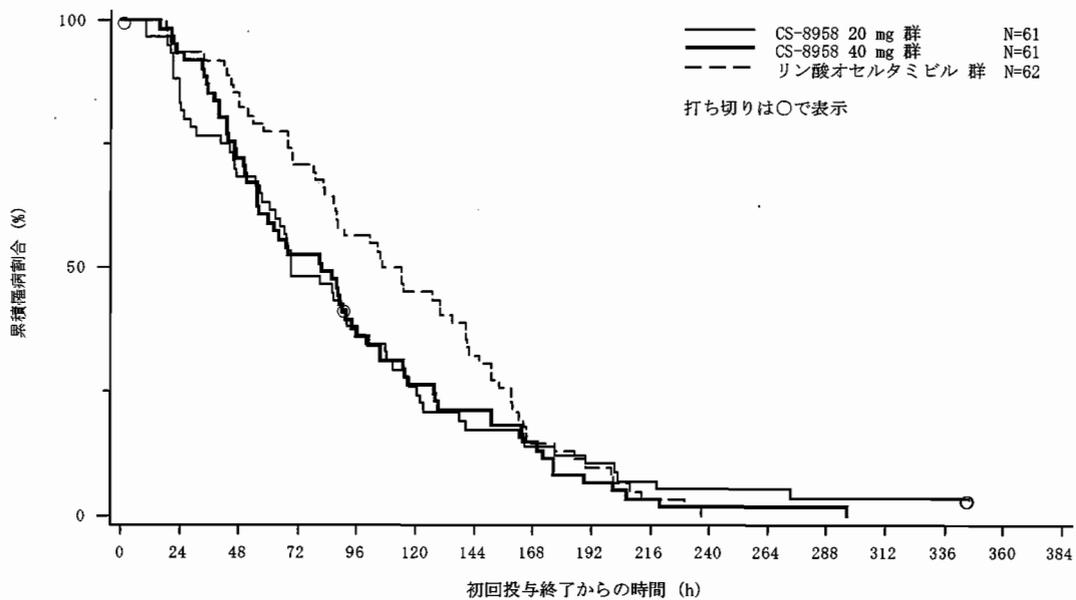


図 2.7.3.2 (小児) -2 インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 36.9°C 以下) の Kaplan-Meier プロット FAS : 9 歳以下対象試験

2.1.2.2 (小児) 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (小児) -3 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 37.4°C 以下に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 20 mg 群で 33.5 h、CS-8958 40 mg 群で 38.1 h、リン酸オセルタミビル群で 40.9 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 -7.4 (-16.0~1.7) h、CS-8958 40 mg 群で -2.8 (-13.2~3.2) h であり、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との間で体温が回復するまでの時間は同程度であった。また、CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群との体温が回復するまでの時間の中央値の差 (CS-8958 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 群) (95%信頼区間) は 4.6 (-4.9~10.8) h であり、両群間に有意差はなかった。

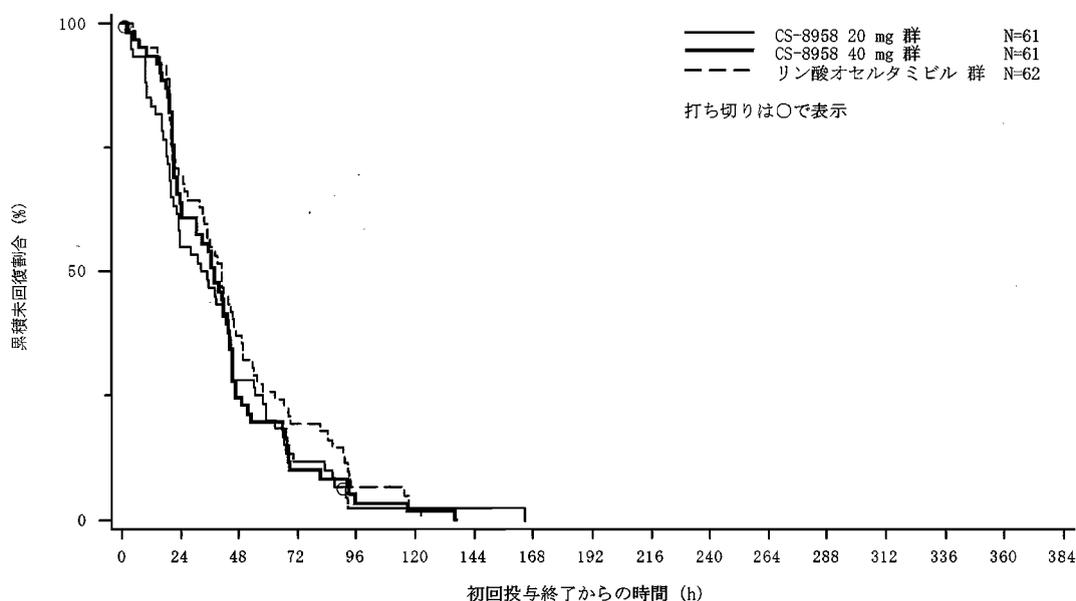


図 2.7.3.2 (小児) -3 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS : 9 歳以下対象試験

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (小児) -4 に示す。CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向であった。

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 20 mg 群で 56.4 h、CS-8958 40 mg 群で 50.9 h、リン酸オセルタミビル群で 68.9 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 -12.5 (-23.7~3.6) h、CS-8958 40 mg 群で -18.0 (-24.2~1.7) h であり、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて、統計的に有意ではないものの、体温が回復するまでの時間が短かった。

2.7.3 (小児) 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

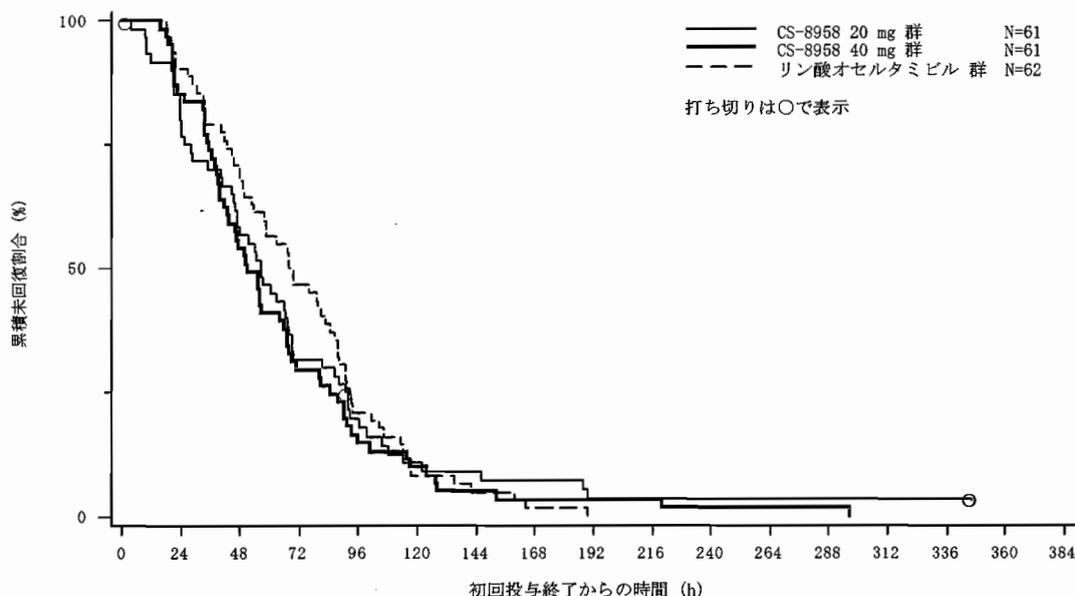


図 2.7.3.2 (小児) -4 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の
 Kaplan-Meier プロット FAS : 9 歳以下対象試験

2.1.2.3 (小児) ウイルス力価

ウイルス力価を解析項目として、検査時期ごとのウイルス力価のボックスプロットを図 2.7.3.2 (小児) -5 に、検査時期ごとのウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合を表 2.7.3.2 (小児) -1 に示す。

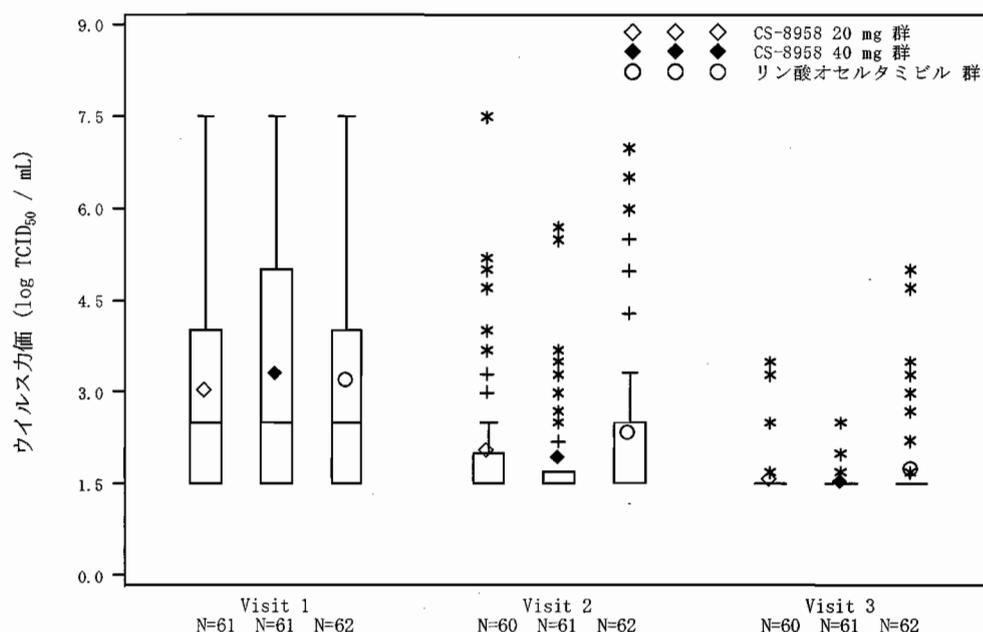
いずれの投与群でも治験薬投与前に比べて投与 3 日目でウイルス力価は低下し、投与 6 日目では多くの被験者で検出限界値未満となった。治験薬投与前のウイルス力価は各群で同程度であった。投与 3 日目では、いずれの投与群でも被験者の半数程度が検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示したが、算術平均値は CS-8958 20 mg 群で 2.03、CS-8958 40 mg 群で 1.94、リン酸オセルタミビル群で 2.34 であり、CS-8958 各群でリン酸オセルタミビル群に比べて低い値を示した。

ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目では各群で差は認められなかった。投与 6 日目では CS-8958 20 mg 群で 93.3% (56/60)、CS-8958 40 mg 群で 86.9% (53/61)、リン酸オセルタミビル群で 79.0% (49/62) 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高かった (Fisher の正確検定 : $P = 0.0346$)。

2.7.3 (小児) 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



◇◆○：算術平均値、+：箱から1.5四分位範囲～3四分位範囲の値、*：箱から3四分位範囲より離れた値

図 2.7.3.2 (小児) -5 ウイルス力価のボックスプロット FAS：9歳以下対象試験

表 2.7.3.2 (小児) -1 ウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合 FAS：9歳以下対象試験

検査時期	投与群	評価被験者数	算術平均値 ^{a)}	中央値 ^{a)}	検出限界値未満被験者数 ^{b)}	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 ^{c)}	差の95%信頼区間	P値 ^{d)}
治験薬投与前 (Visit 1)	CS-8958 20 mg 群	61	3.03	2.50	10	16.4	6.7	-5.1~18.6	0.2963
	CS-8958 40 mg 群	61	3.31	2.50	6	9.8	0.2	-10.3~10.6	1.0000
	リン酸オセルタミビル群	62	3.19	2.50	6	9.7	-	-	-
投与3日目 (Visit 2)	CS-8958 20 mg 群	60	2.03	1.50	29	48.3	-4.9	-22.6~12.8	0.7173
	CS-8958 40 mg 群	61	1.94	1.50	35	57.4	4.2	-13.4~21.7	0.7179
	リン酸オセルタミビル群	62	2.34	1.50	33	53.2	-	-	-
投与6日目 (Visit 3)	CS-8958 20 mg 群	60	1.58	1.50	56	93.3	14.3	2.4~26.2	0.0346
	CS-8958 40 mg 群	61	1.54	1.50	53	86.9	7.9	-5.4~21.1	0.3384
	リン酸オセルタミビル群	62	1.75	1.50	49	79.0	-	-	-

a) 検出限界値 (1.5 log TCID₅₀/mL) 未満の場合は1.5として扱って算出した。

b) 1.5 log TCID₅₀/mL 未満が検出限界値

c) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル投与群) として算出

d) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした Fisher の正確検定

2.2 (小児) 10 歳代対象試験

資料番号 5.3.5.1-6

本治験は 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 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 64 名、CS-8958 40 mg 群 56 名であった。投与群間で被験者の性別、年齢、身長、体重、開始時体温、ウイルス型などに偏りは認められなかった。ウイルスの型は AH1 型が CS-8958 20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 47%、52%、AH3 型がそれぞれ 30%、21%、B 型がそれぞれ 22%、23%であった。

2.2.1 (小児) 主要評価項目

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (小児)-6 に示す。CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 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 20 mg 群で 87.1 h、CS-8958 40 mg 群で 76.0 h であった。CS-8958 各群の中央値の差 (95%信頼区間) は -11.1 (-32.9~13.0) h であり、有意差は認められないものの、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短かった。

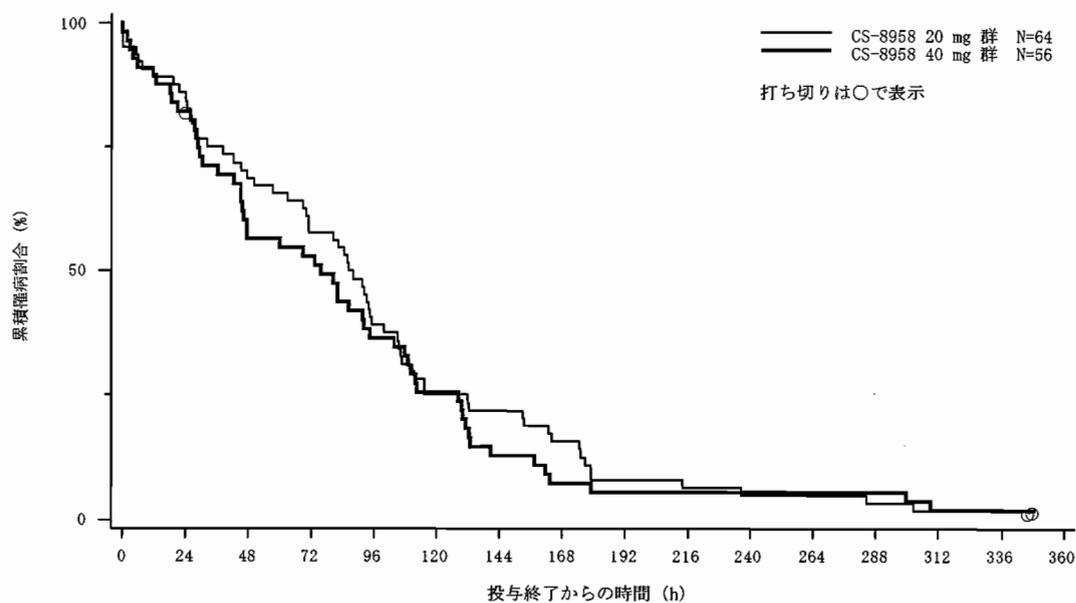


図 2.7.3.2 (小児) -6 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS
: 10 歳代対象試験

2.2.2 (小児) 主な副次評価項目

2.2.2.1 (小児) 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2 (小児) -7 に示す。CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群は同様な推移で回復した。

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の中央値は 20 mg 群で 51.8 h、40 mg 群で 49.9 h であった。CS-8958 各群の中央値の差 (95%信頼区間) は -1.9 (-12.1~11.7) h であり、両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。

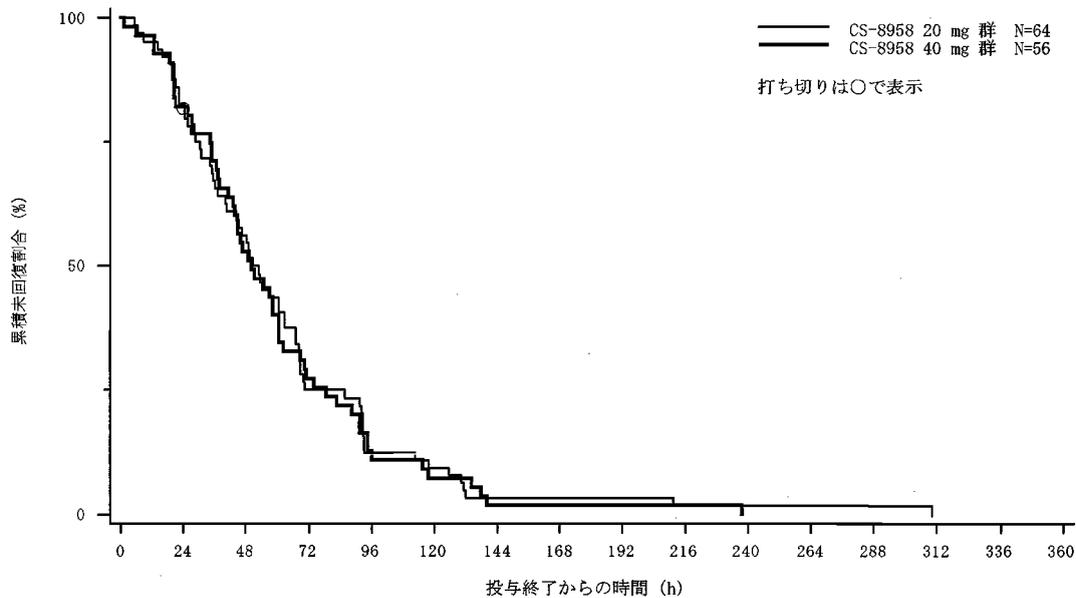


図 2.7.3.2 (小児) -7 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS : 10 歳代対象試験

2.2.2.2 (小児) ウイルス力価

ウイルス力価を解析項目として、検査時期ごとのウイルス力価のボックスプロットを図 2.7.3.2 (小児) -8 に、検査時期ごとのウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合を表 2.7.3.2 (小児) -2 に示す。

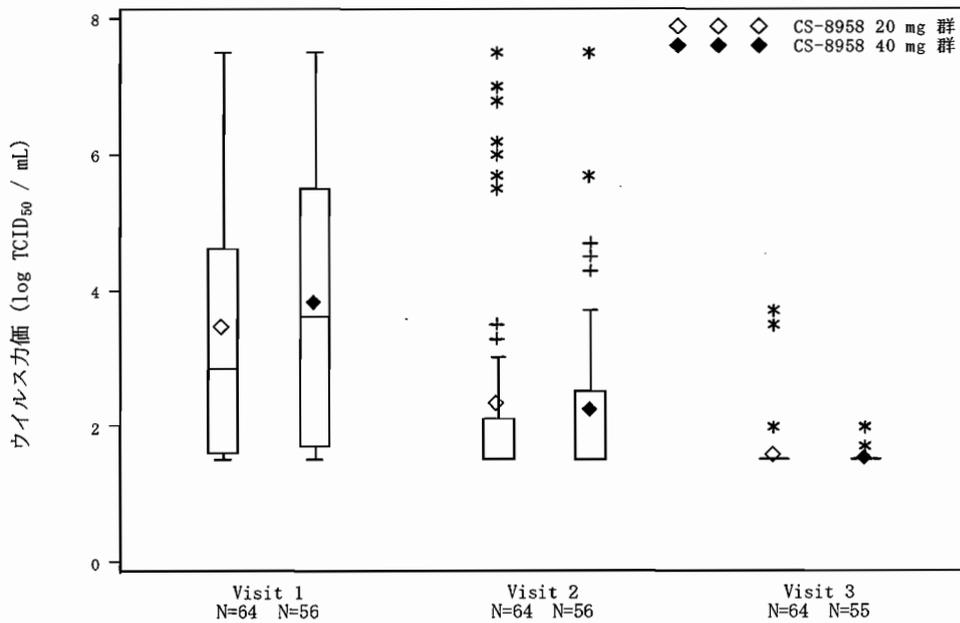
ウイルス力価のボックスプロットでは、いずれの投与群も治験薬投与前に比べて投与 3 日目でウイルス力価は低下し、投与 6 日目では多くの被験者で検出限界値未満となった。治験薬投与前のウイルス力価の分布は各群で同様であった。投与 3 日目ではいずれの投与群でも被験者の半数程度が検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示し、75%点 (第 3 四分位値) 及び算術平均値でも群間で差は認められなかった。

ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目では CS-8958 20 mg 群で 60.9% (39/64)、CS-8958 40 mg 群で 53.6% (30/56)、投与 6 日目では 20 mg 群で 92.2% (59/64)、40 mg 群で 92.7% (51/55) であり、両群で差は認められなかった。

2.7.3 (小児) 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



◇◆：算術平均値，+：箱から1.5四分位範囲～3四分位範囲の値，*：箱から3四分位範囲より離れた値

図 2.7.3.2 (小児) -8 ウイルス力価のボックスプロット FAS：10歳代対象試験

表 2.7.3.2 (小児) -2 ウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合 FAS
：10歳代対象試験

検査時期	投与群	評価被験者数	算術平均値 ^{a)}	中央値 ^{a)}	検出限界値未満被験者数 ^{b)}	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 ^{c)}	差の95%信頼区間	P値 ^{d)}
治験薬投与前 (Visit 1)	CS-8958 20 mg 群	64	3.47	2.85	12	18.8	-	-	-
	CS-8958 40 mg 群	56	3.82	3.60	8	14.3	-4.5	-17.7~8.8	0.6257
投与3日目 (Visit 2)	CS-8958 20 mg 群	64	2.34	1.50	39	60.9	-	-	-
	CS-8958 40 mg 群	56	2.24	1.50	30	53.6	-7.4	-25.1~10.3	0.4620
投与6日目 (Visit 3)	CS-8958 20 mg 群	64	1.58	1.50	59	92.2	-	-	-
	CS-8958 40 mg 群	55	1.52	1.50	51	92.7	0.5	-9.0~10.0	1.0000

a) 検出限界値 (1.5 log TCID₅₀/mL) 未満の場合は1.5として扱って算出した。

b) 1.5 log TCID₅₀/mL 未満が検出限界値

c) (CS-8958 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 群) として算出

d) CS-8958 20 mg 群を対照群とした Fisher の正確検定

3. (小児) 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 (小児) 試験対象集団

3.1.1 (小児) 試験対象集団の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3 (小児) -1 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3 (小児) -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9歳以下対象試験が4.3%(8/186)、10歳代対象試験が0.8%(1/120)であった。

表 2.7.3.3 (小児) -1 被験者の内訳

試験名		9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302)	10歳代対象試験 (CS8958-A-J303)
無作為化した被験者数		186	120
完了被験者数(%)		178 (95.7)	119 (99.2)
中止被験者数(%)		8 (4.3)	1 (0.8)
中止理由	被験者の申し出	2	0
	有害事象発現	3	0
	登録基準に抵触	1	1
	併用禁止薬使用	0	0
	来院せず	0	0
	その他	2	0

表 2.7.3.3 (小児) -2 解析対象集団の内訳

試験名	9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302)	10歳代対象試験 (CS8958-A-J303)
無作為化した被験者数	186	120
FAS 採用被験者数	184	120
PPS 採用被験者数	166	112

3.1.2 (小児) 被験者背景

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

9歳以下対象試験では、年齢の算術平均値(最小値～最大値)は6.8(3～9)歳であり、5歳以下の幼児は20.1%(37/184)であった。10歳代対象試験では、年齢の算術平均値(最小値～最大値)は12.2(10～19)歳であり、15歳以下が約9割を占めた。また、対象年齢の違いに起因すると考えられる差異が認められた項目(9歳以下対象試験、10歳代対象試験、以下同様)は身長(121.05 cm、150.33 cm)と体重(23.30 kg、42.32 kg)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ず、同意取得時の体温の基準に違いがあったものの、開始時体温も両試験で同程度であった。なお、ウイルス型・亜型は両試験ともAH1型(60.9%、49.2%)が最も多く、AH3型(21.2%、25.8%)とB型(15.8%、22.5%)が同程度であった。

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、小児患者を対象として有効性を評価した両試験では、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、代謝性疾患患者、腎機能障害患者、免疫機能低下患者を除外としており、これらの患者に対する有効性は評価できなかった。また、被験者の最年少は3歳であり、乳児への投与は行われなかった。

2.7.3 (小児) 臨床の有効性

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 (小児) -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	9歳以下対象試験 (CS8958-A-J302)		10歳代対象試験 (CS8958-A-J303)		
		FAS採用被験者数	184	120		
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	
年齢 (歳)	～5	37	(20.1)	0	(0.0)	
	6～7	82	(44.6)	0	(0.0)	
	8～9	65	(35.3)	0	(0.0)	
	10～12	0	(0.0)	79	(65.8)	
	13～15	0	(0.0)	28	(23.3)	
	16～19	0	(0.0)	13	(10.8)	
	算術平均値±標準偏差 中央値 (最小値,最大値)	6.8 ± 1.5 7.0 (3,9)		12.2 ± 2.4 12.0 (10,19)		
性別	男	102	(55.4)	67	(55.8)	
	女	82	(44.6)	53	(44.2)	
身長	110 cm 未満	18	(9.8)	0	(0.0)	
	110～< 130 cm	127	(69.0)	5	(4.2)	
	130～< 150 cm	39	(21.2)	53	(44.2)	
	150～< 170 cm	0	(0.0)	51	(42.5)	
	170 cm 以上	0	(0.0)	11	(9.2)	
	算術平均値±標準偏差 中央値 (最小値,最大値)	121.05 ± 9.72 121.20 (94.3,147.0)		150.33 ± 12.09 151.95 (127.0,177.0)		
	体重	20 kg 未満	50	(27.2)	0	(0.0)
20～< 30 kg		115	(62.5)	20	(16.7)	
30～< 40 kg		17	(9.2)	37	(30.8)	
40～< 50 kg		2	(1.1)	34	(28.3)	
50 kg 以上		0	(0.0)	29	(24.2)	
算術平均値±標準偏差 中央値 (最小値,最大値)		23.30 ± 5.17 22.20 (13.2,46.3)		42.32 ± 12.67 40.45 (25.3,97.0)		
インフルエンザ ワクチン接種の有無	なし	98	(53.3)	79	(65.8)	
	あり	86	(46.7)	41	(34.2)	
入院・外来	入院	0	(0.0)	0	(0.0)	
	外来	184	(100.0)	120	(100.0)	
合併症	なし	152	(82.6)	101	(84.2)	
	あり	32	(17.4)	19	(15.8)	
既往歴	なし	44	(23.9)	51	(42.5)	
	あり	140	(76.1)	69	(57.5)	
開始時体温	算術平均値±標準偏差 中央値 (最小値,最大値)	38.77 ± 0.58 38.70 (38.0,40.9)		38.78 ± 0.71 38.75 (37.5,40.9)		
	算術平均値±標準偏差 中央値 (最小値,最大値)	2.5 ± 1.3 2.0 (0,6)		9.8 ± 3.8 10.0 (1,21)		
開始時インフルエンザ 総症状スコア ^{a)}	算術平均値±標準偏差 中央値 (最小値,最大値)	2.5 ± 1.3 2.0 (0,6)		9.8 ± 3.8 10.0 (1,21)		
	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	42	(22.8)	22	(18.3)
		12時間以上～ 24時間未満	97	(52.7)	51	(42.5)
		24時間以上～ 36時間未満	41	(22.3)	41	(34.2)
		36時間以上	4	(2.2)	6	(5.0)
		ウイルス型・重型の 判定	AH1型	112	(60.9)	59
AH3型	39	(21.2)	31	(25.8)		
B型	29	(15.8)	27	(22.5)		
混合型	0	(0.0)	0	(0.0)		
陰性	4	(2.2)	3	(2.5)		

a) 9歳以下対象試験は鼻症状、咳の2項目、10歳代対象試験は頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳の7項目の症状スコアの和として算出

3.2 (小児) 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 (小児) 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を表 2.7.3.3 (小児) -4 に示す。

9歳以下対象試験では、インフルエンザ罹病時間(体温の基準: 37.4°C以下)のCS-8958各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差(95%信頼区間)はCS-8958 20 mg群で-31.0(-50.3~-5.5) h、CS-8958 40 mg群で-31.9(-43.4~0.5) hであり、リン酸オセルタミビル群に比べてCS-8958 20 mg群は有意に回復が早く($P=0.0099$)、CS-8958 40 mg群でも回復が早い傾向が認められた。また、インフルエンザ罹病時間(体温の基準: 36.9°C以下)の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-41.2(-48.5~-4.7) h、CS-8958 40 mg群で-29.0(-45.4~-1.5) hであり、いずれもリン酸オセルタミビル群に比べて有意に回復が早かった(20 mg群: $P=0.0178$, 40 mg群: $P=0.0329$)。

インフルエンザ罹病時間の規定が異なるものの、成人患者を対象とした検証的試験である第III相国際共同試験(5.3.5.1-3)では、インフルエンザ罹病時間の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であった。本治験ではCS-8958各群はリン酸オセルタミビル群と比較して約30時間回復が早く、第III相国際共同試験の結果とは異なる傾向を示した。本治験及び第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、AH1型と判定された被験者のうち、本治験では96.4%、第III相国際共同試験では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、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ているのに対して、小児患者に対しては効果の低下が見られるという結果が報告されている¹⁶⁾。本結果からも同様に、小児患者では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が低下している可能性が考えられ、これに対してCS-8958はオセルタミビル耐性株に対しても十分な臨床効果を発揮することが示唆された。

10歳代対象試験では、インフルエンザ罹病時間のCS-8958 40 mg群とCS-8958 20 mg群との中央値の差(95%信頼区間)は-11.1(-32.9~13.0) hであり、CS-8958 40 mg群はCS-8958 20 mg群に比べて回復が早い傾向が認められた。10歳代対象試験は成人を対象とした検証的試験である第III相国際共同試験と同じ規定でインフルエンザ罹病時間を評価している。インフルエンザ罹病時間の中央値(10歳代対象試験、第III相国際共同試験の順)は、CS-8958 20 mg群では87.1 h、85.8 h、CS-8958 40 mg群では76.0 h、73.0 hと両試験で同程度であった。第III相国際共同試験では、CS-8958 40 mg群はCS-8958 20 mg群と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ており、またCS-8958 40 mg群とCS-8958 20 mg群との中央値の差(95%信頼区間)は-12.8(-18.2~-0.4) hであり、10歳代対象試験と同程度であった。

以上より、インフルエンザ罹病時間を指標とした場合、9歳以下の患者ではCS-8958 20 mgとCS-8958 40 mg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10歳代患者では、

2.7.3 (小児) 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

CS-8958 40 mg は十分な効果を発揮し、その効果は CS-8958 20 mg より強いことが示唆された。

表 2.7.3.3 (小児) -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)	リン酸オセル タミビル群との比較		CS-8958 用量間の比較	
				中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{b)}	中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{b)}
9 歳以下 対象試験 [体温の基準 : 37.4°C 以下]	CS-8958 20 mg	61	56.4 (43.7~69.2)	-31.0 (-50.3~-5.5)	0.0099	-	-
	CS-8958 40 mg	61	55.4 (46.3~81.3)	-31.9 (-43.4~0.5)	0.0591	-1.0 (-9.0~22.4)	0.3720
	リン酸オセル タミビル	62	87.3 (67.9~129.7)	-	-	-	-
9 歳以下 対象試験 [体温の基準 : 36.9°C 以下]	CS-8958 20 mg	61	69.1 (60.5~96.5)	-41.2 (-48.5~-4.7)	0.0178	-	-
	CS-8958 40 mg	61	81.3 (56.0~94.0)	-29.0 (-45.4~-1.5)	0.0329	-	-
	リン酸オセル タミビル	62	110.3 (86.8~140.3)	-	-	-	-
10 歳代 対象試験	CS-8958 20 mg	64	87.1 (69.9~99.8)	-	-	-	-
	CS-8958 40 mg	56	76.0 (45.4~94.3)	-	-	-11.1 (-32.9~13.0)	0.4536
第 III 相国際 共同試験	CS-8958 20 mg	326	85.8 (76.5~92.8)	12.2 (-1.5~17.2)	0.1043	-	-
	CS-8958 40 mg	334	73.0 (68.4~80.8)	-0.6 (-9.9~6.9)	0.7481	-12.8 (-18.2~-0.4)	0.0384
	リン酸オセル タミビル	336	73.6 (68.5~83.3)	-	-	-	-

9 歳以下対象試験では、すべてのインフルエンザ症状（鼻症状、咳）が改善し、かつ体温が 37.4°C もしくは 36.9°C 以下となって 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間と規定

10 歳代対象試験、第 III 相国際共同試験では、すべての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）が改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間と規定

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

3.2.2 (小児) 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を表 2.7.3.3 (小児) -5 に示す。

9 歳以下対象試験では、体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の 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 -7.4 (-16.0~1.7) h、CS-8958 40 mg 群で -2.8 (-13.2~3.2) h であり、CS-8958 各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。

10 歳代対象試験では、体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群との中央値の差 (95%信頼区間) は -1.9 (-12.1~11.7) h であり、CS-8958 各群の体温が平熱に回復するまでの時間に対する効果は同程度であった。10 歳代対象試験は成人を対象とした検証的試験である第 III 相国際共同試験と同様に、体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間を評価している。第 III 相国際共同試験では、CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群との中央値の差 (95%信頼区間) は -2.7 (-9.1~3.1) h であり、10 歳代対象試験と同程度であった。

なお、9 歳以下対象試験において、体温の回復の基準を 10 歳代対象試験と同じ 36.9°C 以下とした場合、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 -12.5 (-23.7~3.6) h、CS-8958 40 mg 群で -18.0 (-24.2~1.7) h であり、統計学的に有意ではないものの、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群より早く回復した。また、CS-8958 各群の体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の中央値 (CS-8958 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群の順) は 9 歳以下対象試験で 56.4 h、50.9 h、10 歳代対象試験で 51.8 h、49.9 h、第 III 相国際共同試験で 58.0 h、55.3 h とすべて同程度であったのに対し、リン酸オセルタミビル群の体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の中央値は 9 歳以下対象試験で 68.9 h、第 III 相国際共同試験で 54.7 h であり、9 歳以下対象試験において回復が遅れる傾向が認められた。本結果からも、小児患者において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が低下している可能性が考えられ、これに対して CS-8958 はオセルタミビル耐性株に対しても十分な臨床効果を発揮することが示唆された。

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 20 mg と CS-8958 40 mg はいずれも十分な効果を発揮するものと考えられた。

2.7.3 (小児) 臨床的有効性

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 (小児) -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)	リン酸オセルタミビル 群との比較		CS-8958 用量間の比較	
				中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{b)}	中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{b)}
9 歳以下 対象試験 [体温の基準 : 37.4°C 以下]	CS-8958 20 mg	61	33.5 (22.5~43.8)	-7.4 (-16.0~1.7)	0.1281	-	-
	CS-8958 40 mg	61	38.1 (24.4~43.5)	-2.8 (-13.2~3.2)	0.4229	4.6 (-4.9~10.8)	0.4398
	リン酸オセル タミビル	62	40.9 (33.0~46.4)	-	-	-	-
9 歳以下 対象試験 [体温の基準 : 36.9°C 以下]	CS-8958 20 mg	61	56.4 (45.7~67.7)	-12.5 (-23.7~3.6)	0.1616	-	-
	CS-8958 40 mg	61	50.9 (42.9~66.0)	-18.0 (-24.2~1.7)	0.0997	-	-
	リン酸オセル タミビル	62	68.9 (53.3~84.6)	-	-	-	-
10 歳代 対象試験 [体温の基準 : 36.9°C 以下]	CS-8958 20 mg	64	51.8 (40.6~62.9)	-	-	-	-
	CS-8958 40 mg	56	49.9 (42.9~60.6)	-	-	-1.9 (-12.1~11.7)	0.9493
	リン酸オセル タミビル	62	68.9 (53.3~84.6)	-	-	-	-
第 III 相国際 共同試験 [体温の基準 : 36.9°C 以下]	CS-8958 20 mg	326	58.0 (52.3~66.9)	3.3 (-2.8~9.1)	0.3188	-	-
	CS-8958 40 mg	334	55.3 (46.6~64.0)	0.6 (-5.8~5.7)	0.9813	-2.7 (-9.1~3.1)	0.3443
	リン酸オセル タミビル	336	54.7 (48.2~62.2)	-	-	-	-

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

3.2.3 (小児) ウイルス力価

ウイルス力価の要約統計量及び検出限界値 (1.5 log TCID₅₀/mL) 未満となった被験者の割合を、表 2.7.3.3 (小児) -6 に示す。

9 歳以下対象試験では、ウイルス力価の算術平均値は投与 3 日目では CS-8958 20 mg 群で 2.03、CS-8958 40 mg 群で 1.94、リン酸オセルタミビル群で 2.34 であり、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に対して低い値を示した。検出限界値未満の割合は投与 3 日目では CS-8958 20 mg 群で 48.3%、CS-8958 40 mg 群で 57.4%、リン酸オセルタミビル群で 53.2% であり、いずれも同程度であった。また投与 6 日目では、CS-8958 20 mg 群で 93.3%、CS-8958 40 mg 群で 86.9%、リン酸オセルタミビル群で 79.0% であり、CS-8958 20 mg 群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった ($P=0.0346$)。

10 歳代対象試験では、ウイルス力価の算術平均値は投与 3 日目では CS-8958 20 mg 群で 2.34、CS-8958 40 mg 群で 2.24 であり、各群間で同程度であった。検出限界値未満の割合は投与 3 日目では CS-8958 20 mg 群で 60.9%、CS-8958 40 mg 群で 53.6%、投与 6 日目では CS-8958 20 mg 群で 92.2%、CS-8958 40 mg 群で 92.7% であり、各群とも 9 歳以下対象試験と同程度であった。

以上より、ウイルス力価を指標とした場合、CS-8958 20 mg と CS-8958 40 mg はいずれも十分な効果を発揮するものと考えられた。

表 2.7.3.3 (小児) -6 ウイルス力価 FAS

試験名	投与群	投与 3 日目 (Visit 2)				投与 6 日目 (Visit 3)			
		被験者数	算術平均値 ^{a)}	検出限界値未満割合 ^{b)} (%)	割合の差 (95%信頼区間) P 値 ^{c)}	被験者数	算術平均値 ^{a)}	検出限界値未満割合 ^{b)} (%)	割合の差 (95%信頼区間) P 値 ^{c)}
			中央値 ^{a)}	合 ^{b)}		中央値 ^{a)}	合 ^{b)}		
9 歳以下 対象試験	CS-8958 20 mg	60	2.03 1.50	48.3	-4.9 (-22.6~12.8) 0.7173	60	1.58 1.50	93.3	14.3 (2.4~26.2) 0.0346
	CS-8958 40 mg	61	1.94 1.50	57.4	4.2 (-13.4~21.7) 0.7179	61	1.54 1.50	86.9	7.9 (-5.4~21.1) 0.3384
	リン酸オセル タミビル	62	2.34 1.50	53.2	-	62	1.75 1.50	79.0	-
10 歳代 対象試験	CS-8958 20 mg	64	2.34 1.50	60.9	-	64	1.58 1.50	92.2	-
	CS-8958 40 mg	56	2.24 1.50	53.6	-7.4 (-25.1~10.3) 0.4620	55	1.52 1.50	92.7	0.5 (-9.0~10.0) 1.0000

a) 検出限界値 (1.5 log TCID₅₀/mL) 未満の場合は 1.5 として扱って算出した。

b) ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合

c) Fisher の正確検定

3.2.4 (小児) 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。

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、両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 (小児) -7 に示す。

ウイルス抗体価の比はすべてのウイルス型・亜型において CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で同様の傾向を示していた。

以上より、CS-8958 は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 (小児) 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 2.7.3.3 (小児) -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		
AH1 型陽性判定被験者数	139			32		
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 (%)
4 倍未満	19	13.7	13.7	4	12.5	12.5
4 倍	19	13.7	27.3	7	21.9	34.4
8 倍	30	21.6	48.9	8	25.0	59.4
16 倍	32	23.0	71.9	3	9.4	68.8
32 倍	20	14.4	86.3	8	25.0	93.8
64 倍	13	9.4	95.7	2	6.3	100.0
128 倍	4	2.9	98.6	0	0.0	100.0
算出不能	2	1.4	100.0	0	0.0	100.0
中央値 ^{a)}	16.0			8.0		
中央値の差 ^{b)}	8.0			-		

ウイルス型：AH3

投与群	CS-8958 群			リン酸オセルタミビル群		
AH3 型陽性判定被験者数	54			16		
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 (%)
4 倍未満	5	9.3	9.3	2	12.5	12.5
4 倍	7	13.0	22.2	2	12.5	25.0
8 倍	16	29.6	51.9	1	6.3	31.3
16 倍	11	20.4	72.2	3	18.8	50.0
32 倍	9	16.7	88.9	7	43.8	93.8
64 倍	3	5.6	94.4	1	6.3	100.0
128 倍	1	1.9	96.3	0	0.0	100.0
算出不能	2	3.7	100.0	0	0.0	100.0
中央値 ^{a)}	8.0			24.0		
中央値の差 ^{b)}	-16.0			-		

ウイルス型：B

投与群	CS-8958 群			リン酸オセルタミビル群		
B 型陽性判定被験者数	46			10		
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 (%)
4 倍未満	26	56.5	56.5	4	40.0	40.0
4 倍	9	19.6	76.1	2	20.0	60.0
8 倍	9	19.6	95.7	3	30.0	90.0
16 倍	2	4.3	100.0	0	0.0	90.0
32 倍	0	0.0	100.0	1	10.0	100.0
64 倍	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
128 倍	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
算出不能	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
中央値 ^{a)}	2.0			4.0		
中央値の差 ^{b)}	-2.0			-		

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 (小児) 部分集団における結果の比較

部分集団における CS-8958 の有効性をリン酸オセルタミビルとの比較により検討するため、リン酸オセルタミビルを対照薬とした 9 歳以下対象試験について背景因子別にサブグループ解析を行った。

3.3.1 (小児) ウイルス型・亜型

ウイルス型・亜型別 (AH1 型、AH3 型、B 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 (小児) -8 に、インフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 37.4°C 以下) の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3 (小児) -1~3 に示す。また、検査時期ごとのウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合を表 2.7.3.3 (小児) -9 に、ボックスプロットを図 2.7.3.6 (小児) -1~3 に示す。

表 2.7.3.3 (小児) -8 ウイルス型・亜型別の主な評価項目の結果の要約 FAS
: 9 歳以下対象試験

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) [体温の基準: 37.4°C 以下]	全体	56.4 (N = 61)	55.4 (N = 61)	87.3 (N = 62)
	AH1	44.3 (N = 40)	49.6 (N = 40)	110.5 (N = 32)
	AH3	70.4 (N = 12)	88.6 (N = 11)	44.3 (N = 16)
	B	83.5 (N = 9)	77.6 (N = 10)	127.8 (N = 10)
	全体	33.5 (N = 61)	38.1 (N = 61)	40.9 (N = 62)
体温が回復するまでの時間 中央値 (h) [体温の基準: 37.4°C 以下]	AH1	23.8 (N = 40)	30.5 (N = 40)	49.3 (N = 32)
	AH3	34.5 (N = 12)	42.9 (N = 11)	21.3 (N = 16)
	B	59.0 (N = 9)	48.6 (N = 10)	45.6 (N = 10)
	全体	33.5 (N = 61)	38.1 (N = 61)	40.9 (N = 62)

中央値は Kaplan-Meier 法により推定

2.7.3 (小児) 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

AH1 型

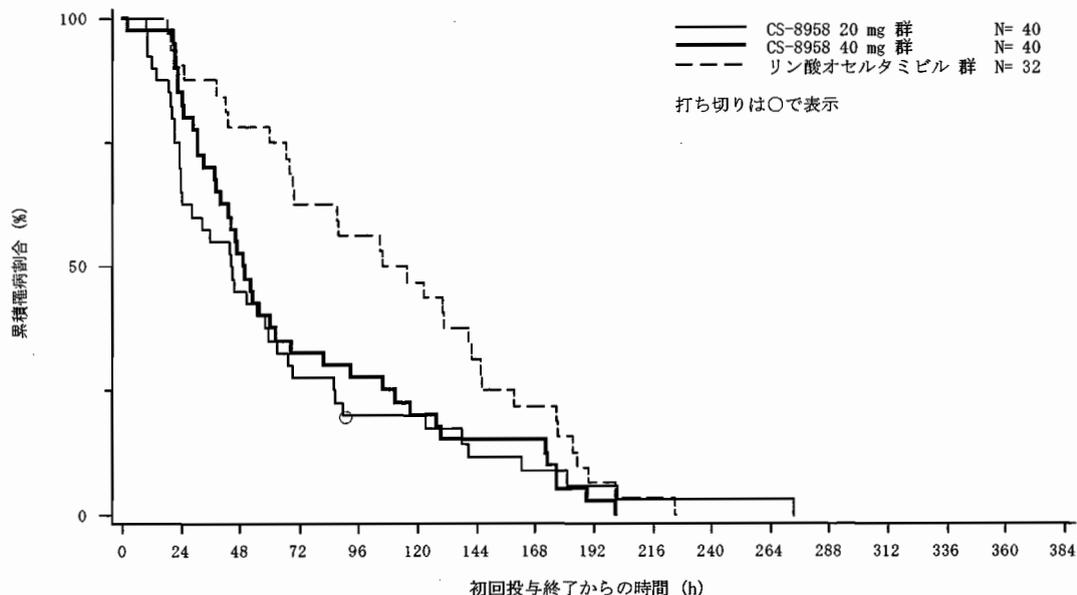


図 2.7.3.3 (小児) -1 インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 37.4°C 以下) の
 Kaplanマイヤープロット (AH1 型) FAS : 9 歳以下対象試験

AH3 型

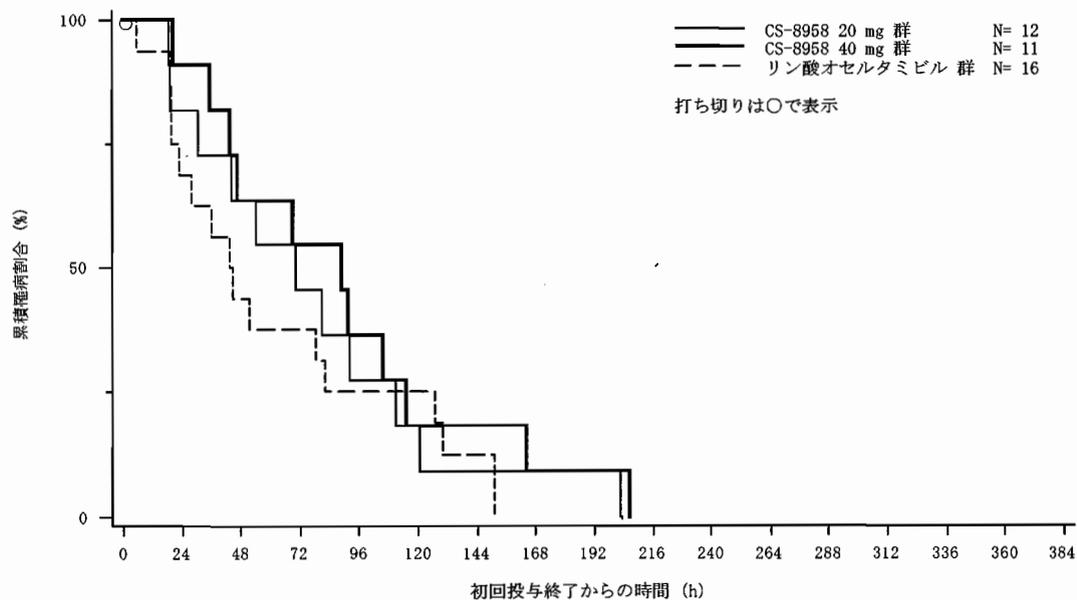


図 2.7.3.3 (小児) -2 インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 37.4°C 以下) の
 Kaplanマイヤープロット (AH3 型) FAS : 9 歳以下対象試験

2.7.3 (小児) 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

B 型

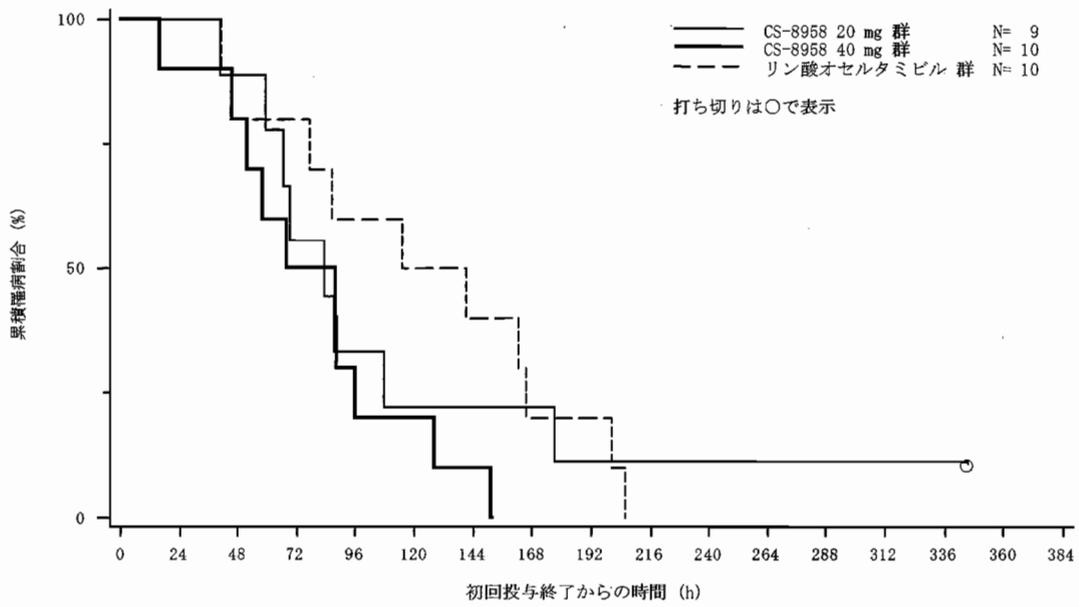


図 2.7.3.3 (小児) -3 インフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 37.4°C 以下) の
 カプランマイヤープロット (B 型) FAS: 9 歳以下対象試験

2.7.3 (小児) 臨床的有效性

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 (小児) -9 ウイルス型・亜型別のウイルス力価及び
検出限界値未満となった被験者の割合 FAS : 9 歳以下対象試験

型・ 亜型	投与群	治験薬投与前 (Visit 1)			投与 3 日目 (Visit 2)			投与 6 日目 (Visit 3)		
		被験 者数	算術 平均値 ^{a)} 中央値 ^{a)合^{b)}}	検出限界 値未満割 合 ^{b)} (%)	被験 者数	算術 平均値 ^{a)} 中央値 ^{a)合^{b)}}	検出限界 値未満割 合 ^{b)} (%)	被験 者数	算術 平均値 ^{a)} 中央値 ^{a)合^{b)}}	検出限界 値未満割 合 ^{b)} (%)
全体	CS-8958 20 mg	61	3.03 2.50	16.4	60	2.03 1.50	48.3	60	1.58 1.50	93.3
	CS-8958 40 mg	61	3.31 2.50	9.8	61	1.94 1.50	57.4	61	1.54 1.50	86.9
	リン酸オセル タミビル	62	3.19 2.50	9.7	62	2.34 1.50	53.2	62	1.75 1.50	79.0
AH1 型	CS-8958 20 mg	40	2.47 2.00	20.0	39	1.73 1.50	56.4	40	1.50 1.50	100.0
	CS-8958 40 mg	40	2.69 2.20	7.5	40	1.64 1.50	62.5	40	1.52 1.50	90.0
	リン酸オセル タミビル	32	2.73 2.35	12.5	32	1.83 1.50	56.3	32	1.67 1.50	75.0
AH3 型	CS-8958 20 mg	12	2.74 2.60	16.7	12	1.99 1.50	41.7	11	1.52 1.50	90.9
	CS-8958 40 mg	11	3.42 2.50	27.3	11	1.92 1.50	63.6	11	1.59 1.50	90.9
	リン酸オセル タミビル	16	2.59 2.20	6.3	16	1.61 1.50	75.0	16	1.50 1.50	100.0
B 型	CS-8958 20 mg	9	5.91 7.00	0.0	9	3.38 2.00	22.2	9	2.03 1.50	66.7
	CS-8958 40 mg	10	5.66 6.65	0.0	10	3.18 2.60	30.0	10	1.60 1.50	70.0
	リン酸オセル タミビル	10	6.31 6.80	0.0	10	5.38 5.50	10.0	10	2.44 1.50	60.0

a) 検出限界値 (1.5 log TCID₅₀/mL) 未満の場合は 1.5 として扱って算出した。

b) ウイルス力価が検出限界値未満だった被験者の割合

AH1 型では、インフルエンザ罹病時間 (体温の基準 : 37.4°C 以下) のカプランマイヤープロットで、CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向が認められ、中央値は CS-8958 20 mg 群で 44.3 h、CS-8958 40 mg 群で 49.6 h、リン酸オセルタミビル群で 110.5 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で -66.2 (-81.2~-18.5) h、CS-8958 40 mg 群で -60.9 (-71.0~-10.2) h であり、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が有意に短かった ($P=0.0012$ [CS-8958 20 mg 群]、 $P=0.0079$ [CS-8958 40 mg 群])。また、体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 各群はいずれもリン酸オセルタミビル群に比べて有意に短かった ($P=0.0063$ [CS-8958 20 mg 群]、 $P=0.0341$ [CS-8958 40 mg 群])。ウイルス力価は投与 3 日目ではいずれの投与群でも被験者の半数程度が検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示し、算術平均値でも同様の傾向であった。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目では各群で同程度であったが、投与 6 日目では CS-8958 20 mg 群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高く ($P=0.0009$)、CS-8958 40 mg 群でも高い傾向が認められた。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 210~1200 nM、R-125489 の IC_{50} は 0.81~3.60 nM であった。

9 歳以下対象試験は 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 96.4% 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認められるという結果も報告されている¹⁶⁾。本結果も同様に、小児患者でのオセルタミビル耐性株に対するリン酸オセルタミビルの臨床効果の低下を示唆していると考えられ、これに対して CS-8958 はオセルタミビル耐性株に対しても十分な臨床効果を発揮することが示唆された。

AH3 型では、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群よりも回復が遅れる傾向が認められ、中央値は CS-8958 20 mg 群で 70.4 h、CS-8958 40 mg 群で 88.6 h、リン酸オセルタミビル群で 44.3 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で 26.2 (-24.8~51.2) h、CS-8958 40 mg 群で 44.4 (-14.8~68.5) h であり、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が長い傾向が認められた。体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 40 mg 群がリン酸オセルタミビル群に比べて有意に長く ($P=0.0181$)、CS-8958 20 mg 群もリン酸オセルタミビル群より長い傾向が認められた。ウイルス力価は投与 3 日目ではいずれの投与群でも被験者の半数程度が検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示したが、算術平均値では CS-8958 各群でリン酸オセルタミビル群に比べて高い値を示した。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目では、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて有意差は認められないものの低い値であり、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。また、投与 6 日目では各群で同程度であった。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 0.29~0.92 nM、R-125489 の IC_{50} は 1.20~3.00 nM であり、AH3 型ではオセルタミビル活性体及び R-125489 の IC_{50} が高値を示したウイルスは分離されなかった。

B 型では、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群よりも回復が早い傾向が認められ、中央値は CS-8958 20 mg 群で 83.5 h、CS-8958 40 mg 群で 77.6 h、リン酸オセルタミビル群で 127.8 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 群で -44.3 (-93.8~36.1) h、CS-8958 40 mg 群で -50.2 (-104.4~10.4) h であり、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が短い傾向が認められた。体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の中央値は CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群とで同程度であった。ウイルス力価は投与 3 日目では中央値及び算術平均値ともに CS-8958 各群でリン酸オセルタミビル群に比べて低い値を示した。ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は投与 3 日目及び投与 6 日目ともに各群で同程度であった。なお、分離された B 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 12~53 nM、R-125489 の IC_{50} は 11~26 nM であ

2.7.3 (小児) 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

り、B型ではオセルタミビル活性体及びR-125489のIC₅₀が高値を示したウイルスは分離されなかった。

以上より、リン酸オセルタミビル群との比較において、AH1型ではCS-8958 20 mg群、CS-8958 40 mg群ともに優れた効果が認められた。また、評価被験者数が少ないものの、CS-8958はリン酸オセルタミビルと比較して、AH3型では効果が弱く、B型では効果が強い可能性が示唆された。

3.3.2 (小児) 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(体温の基準: 37.4°C以下)について、背景因子別(開始時体温、体重、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)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(小児)-10に示す。

表 2.7.3.3 (小児) -10 背景因子別のインフルエンザ罹病時間(体温の基準: 37.4°C以下)の中央値 FAS: 9歳以下対象試験

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
		56.4 (N = 61)	55.4 (N = 61)	87.3 (N = 62)
開始時体温	38.5°C未満	44.7 (N = 21)	59.4 (N = 17)	80.2 (N = 28)
	38.5°C以上	58.4 (N = 40)	52.3 (N = 44)	119.1 (N = 34)
体重	20 kg未満	23.7 (N = 15)	81.3 (N = 19)	98.8 (N = 16)
	20 kg以上	57.8 (N = 46)	51.9 (N = 42)	87.3 (N = 46)
性別	男	52.2 (N = 36)	50.9 (N = 32)	80.2 (N = 34)
	女	76.4 (N = 25)	59.4 (N = 29)	105.0 (N = 28)
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	50.1 (N = 48)	55.3 (N = 48)	78.3 (N = 43)
	24時間以上	83.5 (N = 13)	55.4 (N = 13)	127.0 (N = 19)
インフルエンザワクチン 接種の有無	なし	58.4 (N = 31)	51.8 (N = 27)	86.7 (N = 40)
	あり	47.6 (N = 30)	63.6 (N = 34)	105.0 (N = 22)

中央値 (h) はカプランマイヤー法により推定

リン酸オセルタミビル群とCS-8958各群との比較で、全体の結果と異なる傾向が認められた部分集団はなく、いずれもリン酸オセルタミビル群に比べてCS-8958各群のインフルエンザ罹病時間は短かった。

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群及び40 mg群はともに、いずれの部分集団に対しても一貫した有効性が確認された。

4. (小児) 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

小児のインフルエンザウイルス感染症は成人と比較し極めて高い罹患率を示し⁹⁾、学校などにおける集団生活が流行の発端及び感染拡大の場となること、ときに重篤な合併症を認める¹⁷⁻¹⁹⁾と言われることなどから、成人と同時期に小児に対する適応を取得すべきであると判断し、成人を対象とした第 III 相国際共同試験と同じ 2008/09 年シーズンに小児を対象とした臨床試験を実施した。

2007/08 年シーズンに実施した成人を対象とした第 II 相単回投与試験では、CS-8958 20 mg の有効性及び安全性が確認された。しかし、体温に対してはリン酸オセルタミビルと比較して十分な効果が示せなかったことから、より高い用量についても検討を行う必要があると判断し、成人を対象とした第 III 相国際共同試験では CS-8958 20 mg 群に加えて CS-8958 40 mg 群を設定し、臨床推奨用量について検討することとした。これを受けて、有効性評価の対象とした小児対象試験においても、成人を対象とした第 III 相国際共同試験と同一の用法・用量である CS-8958 20 mg 及び 40 mg の単回吸入とした。

なお、健康成人を対象とした第 I 相高用量単回投与試験では CS-8958 120 mg まで、第 I 相反復投与試験では CS-8958 40 mg × 5 回までの忍容性が確認された。また、幼若ラットを用いた単回吸入毒性試験、4 週間反復投与毒性試験では、成熟動物と比較して毒性の増強や幼若動物に特異的な毒性学的変化は認められなかった。

9 歳以下対象試験では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4°C 以下）の中央値は CS-8958 20 mg 群で 56.4 h、CS-8958 40 mg 群で 55.4 h、リン酸オセルタミビル群で 87.3 h であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群と中央値の差（95%信頼区間）は CS-8958 20 mg 群で -31.0 (-50.3~-5.5) h、CS-8958 40 mg 群で -31.9 (-43.4~0.5) h であり、リン酸オセルタミビル群に比べて CS-8958 20 mg 群は有意に回復が早く ($P=0.0099$)、CS-8958 40 mg でも回復が早い傾向が認められた。インフルエンザ罹病時間（体温の基準：36.9°C 以下）では、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて有意に回復が早かった。また、ウイルス力価では、投与 3 日目の力価の算術平均値において CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて低い値を示し、投与 6 日目の検出限界値未満の割合において CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と比較して有意に高く ($P=0.0346$)、抗ウイルス効果が示された。

10 歳代対象試験では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値は CS-8958 20 mg 群で 87.1 h、CS-8958 40 mg 群で 76.0 h であった。CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群との中央値の差（95%信頼区間）は -11.1 (-32.9~13.0) h であり、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群に比べて回復が早い傾向が認められた。この結果は CS-8958 20 mg 群と 40 mg 群との用量反応関係が示された成人対象の検証的試験である第 III 相国際共同試験の結果と類似していた。

両試験の結果より、CS-8958 は 9 歳以下の患者では 20 mg 単回吸入投与及び 40 mg 単回吸入投与ともに有効であり、10 歳代患者では、40 mg 単回吸入投与で 20 mg 単回吸入投与に比べてより十分な効果を発揮すると考えられた。

一般的に抗ウイルス薬では、投与量が不十分である場合、薬剤耐性化のリスクが増大することが懸念されており、特に小児は成人と比べてウイルスの薬剤耐性化が生じやすいという報告もある²⁰⁾。よって小児に対しては、安全性に問題のない範囲で可能な限り高用量を投与することが必要と考えられる。また、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。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ず、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 (5.3.3.5-1)。

以上より、CS-8958 の臨床推奨用法・用量は小児においても成人と同様に 40 mg 単回吸入投与が最適であると判断した。

5. (小児) 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. (小児) 付録

表 2.7.3.6 (小児) -1 個々の試験結果の要約

試験名	投与群	登録 被験者数 /目標 被験者数	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 ^{c)} (%)				
			中央値 ^{d)} (95%信頼区間)	中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{e)}	中央値 ^{d)} (95%信頼区間)	中央値の差 (95%信頼区間)	P 値 ^{e)}	投与前 投与 3 日目 (Visit 1) (Visit 2)	投与 投与 6 日目 (Visit 3)	
9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302) [FAS]	CS-8958 20 mg	62/60	56.4 (43.7~69.2)	-31.0 (-50.3~-5.5)	0.0099	33.5 (22.5~43.8)	-7.4 (-16.0~-1.7)	0.1281	16.4	48.3	93.3
	CS-8958 40 mg	62/60	55.4 (46.3~81.3)	-31.9 (-43.4~-0.5)	0.0591	38.1 (24.4~43.5)	-2.8 (-13.2~3.2)	0.4229	9.8	57.4	86.9
10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303) [FAS]	リン酸オセル タミビル	62/60	87.3 (67.9~129.7)	-	-	40.9 (33.0~46.4)	-	-	9.7	53.2	79.0
	CS-8958 20 mg	64/60	87.1 (69.9~99.8)	-	-	51.8 (40.6~62.9)	-	-	18.8	60.9	92.2
	CS-8958 40 mg	56/60	76.0 (45.4~94.3)	-11.1 (-32.9~13.0)	0.4536	49.9 (42.9~60.6)	-1.9 (-12.1~11.7)	0.9493	14.3	53.6	92.7

a) 9 歳以下対象試験ではすべてのインフルエンザ症状 (鼻症状、咳) が改善し、かつ体温が 37.4°C 以下となり、かつ 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間、10 歳代対象試験ではすべての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) が改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間と規定

b) 平熱は 9 歳以下対象試験では 37.4°C 以下、10 歳代対象試験では 36.9°C 以下と規定

c) 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

d) カプランマインヤー法により推定

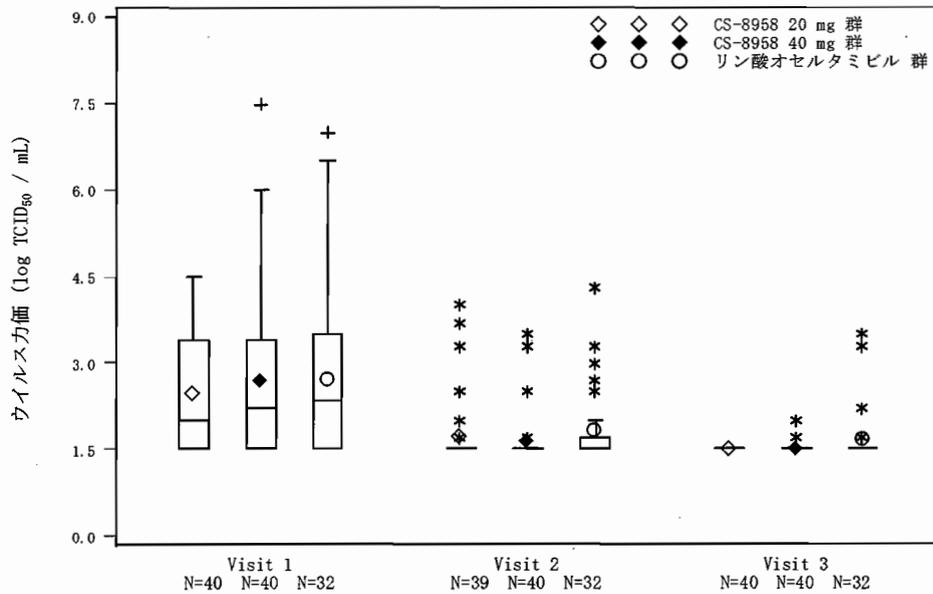
e) 一般化ウイロコクソン検定

2.7.3 (小児) 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

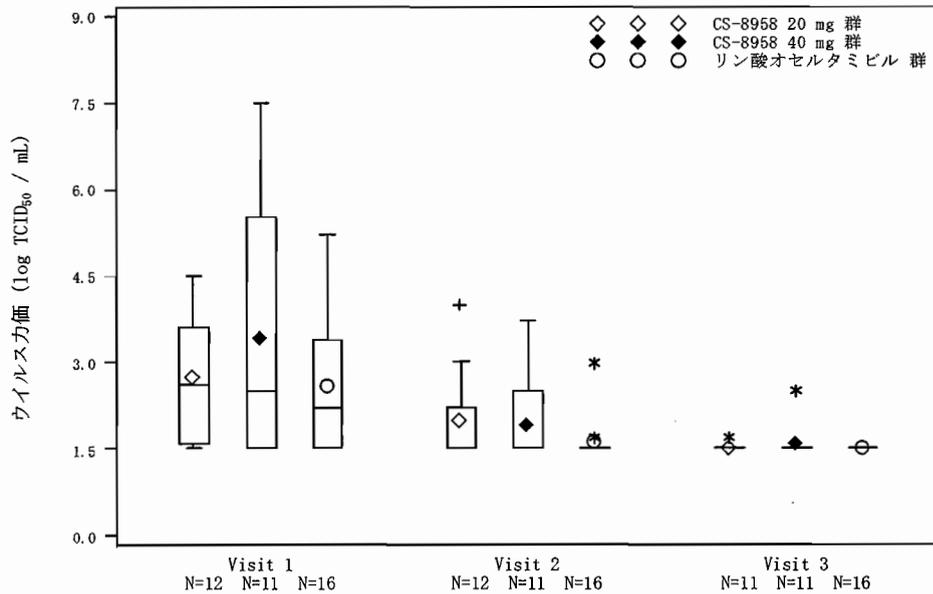
AH1 型



◆◆○：算術平均値， +：箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値， *：箱から 3 四分位範囲より離れた値

図 2.7.3.6 (小児) -1 ウイルス力価のボックスプロット (AH1 型) FAS : 9 歳以下対象試験

AH3 型



◆◆○：算術平均値， +：箱から 1.5 四分位範囲～3 四分位範囲の値， *：箱から 3 四分位範囲より離れた値

図 2.7.3.6 (小児) -2 ウイルス力価のボックスプロット (AH3 型) FAS : 9 歳以下対象試験

2.7.3 (小児) 臨床の有効性

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

B 型

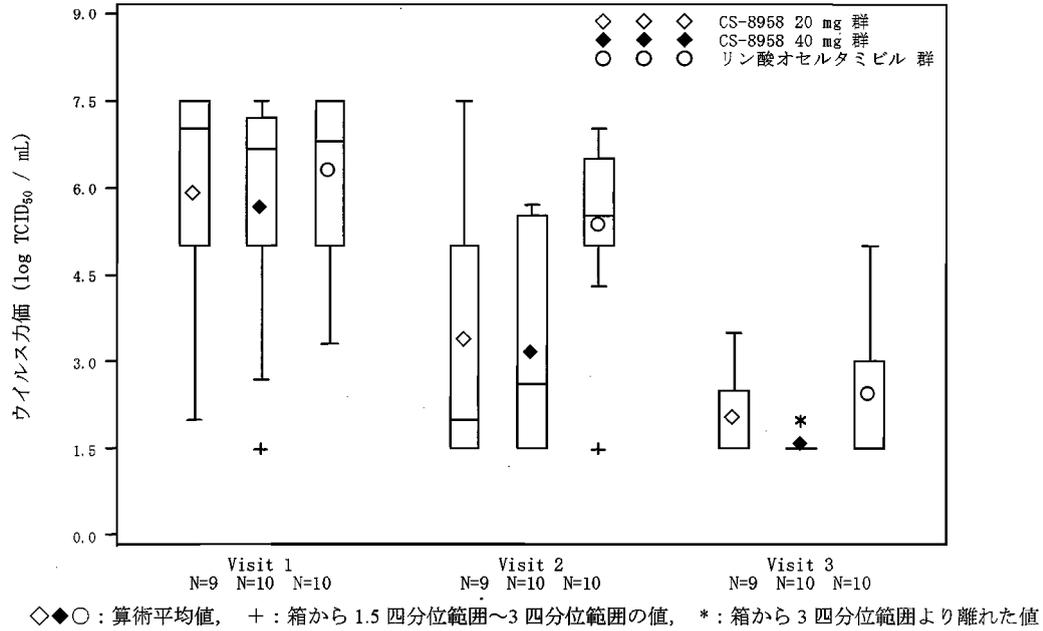


図 2.7.3.6 (小児) -3 ウイルス力価のボックスプロット (B 型) FAS : 9 歳以下対象試験