

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.7.4 臨床的安全性

第一三共株式会社

目次

1.	医薬品への曝露	7
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	7
1.2	全般的な曝露状況	12
1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	15
2.	有害事象	20
2.1	有害事象の解析	20
2.2	個別有害事象の文章による説明	47
3.	臨床検査値の評価	48
3.1	臨床検査の有害事象発現状況	48
3.2	臨床検査値の平均値の投与前後の変化	50
3.3	臨床的に重要な臨床検査値異常	52
4.	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	53
4.1	脈拍数・血圧・体温	53
5.	特別な患者集団及び状況下における安全性	53
5.1	内因性要因	53
5.2	外因性要因	62
5.3	薬物相互作用	62
5.4	妊娠及び授乳時の使用	62
5.5	過量投与	63
5.6	薬物乱用	63
5.7	離脱症状及び反跳現象	63
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	64
6.	市販後データ	66
7.	付録	66

表の目次

表 2.7.4.1-1	安全性評価試験一覧（感染被験者）	7
表 2.7.4.1-2	安全性評価試験一覧（非感染被験者）	8
表 2.7.4.1-3	有害事象の収集期間	9
表 2.7.4.1-4	重症度判定基準	9
表 2.7.4.1-5	因果関係判定基準	9
表 2.7.4.1-6	併合解析を行った安全性評価試験の要約	11
表 2.7.4.1-7	安全性解析対象集団の内訳	13
表 2.7.4.1-8	安全性解析対象集団投与群別の内訳	13
表 2.7.4.1-9	曝露状況（感染被験者）	14

2.7.4 臨床的安全性

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

表 2.7.4.1-10	曝露状況（非感染被験者）	14
表 2.7.4.1-11	被験者背景（感染被験者）成人	16
表 2.7.4.1-12	被験者背景（感染被験者）小児	18
表 2.7.4.2-1	有害事象発現被験者数（感染被験者）成人	21
表 2.7.4.2-2	有害事象発現被験者数（感染被験者）小児	21
表 2.7.4.2-3	比較的良好に見られる有害事象発現状況（感染被験者）成人	23
表 2.7.4.2-4	比較的良好に見られる有害事象発現状況（感染被験者）小児	26
表 2.7.4.2-5	有害事象の重症度別発現状況（感染被験者）成人	29
表 2.7.4.2-6	重度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人	30
表 2.7.4.2-7	有害事象の重症度別発現状況（感染被験者）小児	31
表 2.7.4.2-8	重度の有害事象の発現状況（感染被験者）小児	31
表 2.7.4.2-9	背景因子別の有害事象発現状況（感染被験者）成人	34
表 2.7.4.2-10	背景因子別の有害事象発現状況（感染被験者）小児	36
表 2.7.4.2-11	単回投与時の投与量別有害事象（発現率 1.0%以上）発現状況（感染被験者）成人	38
表 2.7.4.2-12	単回投与時の投与量別有害事象（発現率 1.0%以上）発現状況（感染被験者）小児	39
表 2.7.4.2-13	反復投与時の有害事象発現状況（感染被験者）	40
表 2.7.4.2-14	重篤な有害事象一覧（有害事象収集期間中）	43
表 2.7.4.2-15	重篤な有害事象一覧（有害事象収集期間後）	43
表 2.7.4.2-16	重度の有害事象一覧	44
表 2.7.4.2-17	器官別大分類ごとの有害事象発現状況（発現率 3.0%以上）感染被験者	45
表 2.7.4.3-1	臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況（感染被験者）成人	49
表 2.7.4.3-2	臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況（感染被験者）小児	50
表 2.7.4.3-3	臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）成人・日本	51
表 2.7.4.3-4	臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）小児	52
表 2.7.4.5-1	ハイリスク患者での有害事象発現被験者数	55
表 2.7.4.5-2	インフルエンザ異常行動・言動の分類	58
表 2.7.4.5-3	インフルエンザ異常行動・言動発現被験者一覧	60
表 2.7.4.5-4	外因性要因別有害事象発現率	62
表 2.7.4.5-5	臨床検査値の推移（CS-8958 とリン酸オセルタミビルの重複投与例）	63
表 2.7.4.5-6	有害事象発現状況（精神障害、神経系障害）	65
表 2.7.4.7-1	被験者背景（感染被験者）成人・日本	67
表 2.7.4.7-2	被験者背景（感染被験者）成人・65 歳以上	68
表 2.7.4.7-3	有害事象発現被験者数（感染被験者）成人・日本	69
表 2.7.4.7-4	有害事象発現被験者数（感染被験者）成人・65 歳以上	70
表 2.7.4.7-5	有害事象発現被験者数（非感染被験者）成人	71

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.7-6	有害事象発現状況（感染被験者）成人・患者	72
表 2.7.4.7-7	有害事象発現状況（感染被験者）小児	77
表 2.7.4.7-8	有害事象発現状況（非感染被験者）	79
表 2.7.4.7-9	有害事象発現状況（感染被験者）成人・日本	80
表 2.7.4.7-10	有害事象発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上	84
表 2.7.4.7-11	有害事象（関連あり）発現状況（感染被験者）成人・患者	85
表 2.7.4.7-12	有害事象（関連あり）発現状況（感染被験者）小児	88
表 2.7.4.7-13	有害事象（関連あり）発現状況（非感染被験者）	89
表 2.7.4.7-14	有害事象（関連あり）発現状況（感染被験者）成人・日本	90
表 2.7.4.7-15	有害事象（関連あり）発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上	92
表 2.7.4.7-16	重度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人・日本	93
表 2.7.4.7-17	重度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上	94
表 2.7.4.7-18	中等度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人	95
表 2.7.4.7-19	中等度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人・日本	98
表 2.7.4.7-20	中等度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上	101
表 2.7.4.7-21	中等度の有害事象の発現状況（感染被験者）小児	102
表 2.7.4.7-22	軽度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人	104
表 2.7.4.7-23	軽度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人・日本	109
表 2.7.4.7-24	軽度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上	112
表 2.7.4.7-25	軽度の有害事象の発現状況（感染被験者）小児	113
表 2.7.4.7-26	軽度の有害事象の発現状況（非感染被験者）成人	115
表 2.7.4.7-27	重度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人	116
表 2.7.4.7-28	重度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人・日本	117
表 2.7.4.7-29	中等度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人	118
表 2.7.4.7-30	中等度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人・日本	119
表 2.7.4.7-31	中等度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）小児	120
表 2.7.4.7-32	軽度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人	121
表 2.7.4.7-33	軽度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人・日本	124
表 2.7.4.7-34	軽度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上	126
表 2.7.4.7-35	軽度の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）小児	127
表 2.7.4.7-36	軽度の有害事象（関連あり）の発現状況（非感染被験者）成人	128
表 2.7.4.7-37	背景因子別の有害事象発現状況（感染被験者）成人・日本	129
表 2.7.4.7-38	背景因子別の有害事象発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上	130
表 2.7.4.7-39	背景因子別の有害事象（関連あり）発現状況（感染被験者）成人	131
表 2.7.4.7-40	背景因子別の有害事象（関連あり）発現状況（感染被験者）小児	132
表 2.7.4.7-41	背景因子別の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人・日本	133

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.7-42	背景因子別の有害事象（関連あり）の発現状況（感染被験者）成人・65 歳以上.....	134
表 2.7.4.7-43	投与回数別有害事象の発現状況.....	135
表 2.7.4.7-44	投与回数別有害事象（関連あり）の発現状況.....	140
表 2.7.4.7-45	有害事象発現の経日推移（感染被験者）成人.....	142
表 2.7.4.7-46	有害事象発現の経日推移（感染被験者）小児.....	143
表 2.7.4.7-47	有害事象（関連あり）発現の経日推移（感染被験者）成人.....	144
表 2.7.4.7-48	有害事象（関連あり）発現の経日推移（感染被験者）小児.....	145
表 2.7.4.7-49	有害事象発現により治験中止に至った被験者一覧.....	146
表 2.7.4.7-50	比較的良好に見られる有害事象（関連あり）発現状況（器官別大分類）.....	148
表 2.7.4.7-51	臨床検査値の投与前後の変化（非感染被験者）成人.....	149
表 2.7.4.7-52	臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）成人・日本.....	150
表 2.7.4.7-53	臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）小児.....	151
表 2.7.4.7-54	臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）成人・台湾.....	152
表 2.7.4.7-55	臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）成人・韓国.....	153
表 2.7.4.7-56	臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）成人・香港.....	154
表 2.7.4.7-57	臨床検査値の投与前後の変化（尿検査）.....	155
表 2.7.4.7-58	有害事象発現状況（幼児）.....	156
表 2.7.4.7-59	有害事象発現状況（腎機能障害）.....	157
表 2.7.4.7-60	有害事象発現状況（代謝性疾患）.....	158
表 2.7.4.7-61	有害事象発現状況（慢性心疾患）.....	159

2.7.4 臨床的安全性

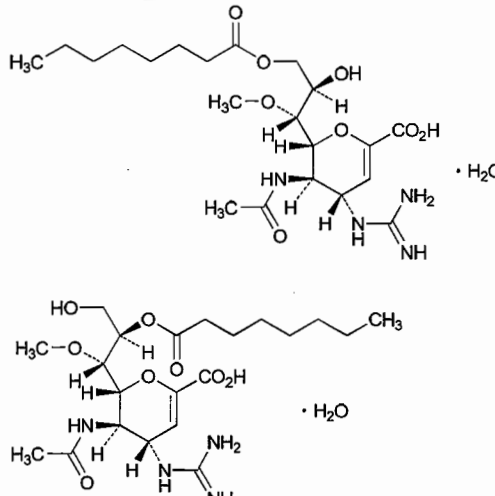
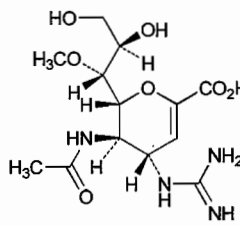
ラニナビルオクタン酸エステル水和物

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)
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
γ-GT (γ-GTP)	γ-glutamyl transferase	γグルタミルトランスフェラーゼ
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRA	magnetic resonance angiography	核磁気血管画像
MRI	magnetic resonance imaging	頭部核磁気共鳴画像
Na	sodium	ナトリウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態

化合物一覧

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

2.7.4 臨床的安全性

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

2.7.4 臨床的安全性

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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

安全性評価対象臨床試験を表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示す。

CS-8958 の安全性は日本で実施した 12 試験、台湾で実施した 1 試験、並びに日本、台湾、韓国、及び香港で実施した国際共同試験 1 試験の成績を用いて評価した。

表 2.7.4.1-1 安全性評価試験一覧（感染被験者^{a)}）

試験名 (治験実施計画書番号) 資料番号	治験課題名	評価 被験者数	実施 国
小児 PK 試験 (CS8958-A-J204) 5.3.3.2-1	CS-8958 小児対象臨床薬理試験－小児（15 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床薬理試験－	33	日本
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）	322	日本
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	180	台湾
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－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－	999	日本 台湾 韓国 香港
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－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－	187	日本
吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304) 5.3.5.2-1	CS-8958 第 III 相試験－インフルエンザウイルス感染症を対象としたデバイス比較のための無作為化比較試験－	182	日本
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－	185	日本
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－	120	日本

a) インフルエンザウイルス感染症に罹患した被験者

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.1-2 安全性評価試験一覧（非感染被験者^{a)}）

試験名 (治験実施計画書番号) 資料番号	治験課題名	評価 被験者数	実施 国
第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102) 5.3.3.1-1	CS-8958 第 I 相試験－単回吸入投与時の安全性及び薬物 動態の検討－	40	日本
第 I 相高用量単回投与試験 (CS8958-A-J106) 5.3.3.1-2	CS-8958 第 I 相試験－単回吸入投与時の安全性および薬 物動態の検討（2）－	20	日本
市販吸入用容器 PK 試験 (CS8958-A-J107) 5.3.3.1-3	CS-8958 臨床薬理試験－デバイス（TwinCaps）を用いた 単回吸入投与時の薬物動態の検討－	16	日本
第 I 相反復投与試験 (CS8958-A-J103) 5.3.3.1-4	CS-8958 第 I 相試験－反復吸入投与時の安全性および薬 物動態の検討－	16	日本
高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104) 5.3.3.3-1	CS-8958 第 I 相試験－健康高齢者における安全性および 薬物動態の検討－	24	日本
腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105) 5.3.3.3-2	CS-8958 臨床薬理試験－腎機能低下患者における安全 性および薬物動態の検討－	20	日本

a) インフルエンザウイルス感染のない被験者

1.1.2 安全性の評価方法

1.1.2.1 有害事象の定義

有害事象は台湾第 II 相試験では同意取得後から、その他の試験では治験薬投与開始後から、それぞれ試験ごとに規定する期間に、被験者に起こったあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値、バイタルサインの異常を含む）、症状、又は疾病と定義した。治験薬投与前より発現している症状や疾病は合併症として収集し、有害事象とはしなかったが、治験薬評価期間中に合併症が悪化した場合は有害事象として扱った。試験ごとの有害事象の収集期間を表 2.7.4.1-3 に示す。

感染被験者を対象とした試験で、治験責任医師又は治験分担医師がインフルエンザウイルス感染症による症状と判断した事象は有効性の評価項目として検討されるため、有害事象として取り扱わなかった。ただし、小児対象の 3 試験（小児 PK 試験、9 歳以下対象試験、10 歳代対象試験）で、インフルエンザウイルス感染症罹病中に異常行動・言動が確認された場合は有害事象として評価することとした。

なお、認められた有害事象のうち、「重度の有害事象」及び「中止に至った有害事象」は「2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象」に記載した。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.1-3 有害事象の収集期間

試験名	有害事象の収集期間
第 I 相単回投与試験	治験薬投与開始後～事後検査（投与終了の 10～14 日後）
第 I 相高用量単回投与試験	治験薬投与開始後～事後検査（投与終了の 10～14 日後）
市販用吸入用容器 PK 試験	治験薬投与開始後～事後検査（投与終了の 10～14 日後）
第 I 相反復投与試験	治験薬投与開始後～事後検査（投与終了の 10～14 日後）
小児 PK 試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 5～7 日後）
高齢者 PK 試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 12 日後）
腎機能低下者 PK 試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 12 日後）
第 II 相単回投与試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 11～21 日後）
台湾第 II 相試験	同意取得後～最終観察（投与終了の 11～21 日後）
第 III 相国際共同試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 11～21 日後）
第 II 相反復投与試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 11～21 日後）
吸入用容器比較試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 11～21 日後）
9 歳以下対象試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 19～35 日後）
10 歳代対象試験	治験薬投与開始後～最終観察（投与終了の 19～35 日後）

1.1.2.2 判定の基準、分類

1) 重症度

重症度の判定基準を表 2.7.4.1-4 に示す。個々の有害事象の重症度は各試験で設定した基準を参考に「軽度、中等度、重度」の 3 段階で判定した。

表 2.7.4.1-4 重症度判定基準

重症度	判定基準
軽度	無処置で容易に耐えられる程度
中等度	処置により治験が継続可能な程度
重度	治験を中止すべき程度

2) 因果関係

因果関係判定基準を表 2.7.4.1-5 に示す。有害事象と治験薬の因果関係は「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で、基準に基づき治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1-5 因果関係判定基準

因果関係	判定基準
関連あり	- 治験薬の薬理作用、毒性に基づくものと考えられる。 - 治験薬の薬理作用、毒性以外の原因となり得る他の要因（被験者の原疾患、合併症、既往歴、併用薬、併用療法、環境因子など）が特定できない。 - 治験薬投与と有害事象発現に時間的な関連性（投与中止後の経過及び再投与した場合の再現性を含む）が否定できない。
関連なし	- 被験者の原疾患、合併症、既往歴、併用薬、併用療法、環境因子など、治験薬以外の要因によるものと考えられる。 - 治験薬投与と有害事象発現に時間的な関連性（投与中止後の経過及び再投与した場合の再現性を含む）が否定できる。

1.1.2.3 安全性の評価項目、データの収集方法

非感染被験者を対象とした試験の安全性は被験者に発現した有害事象（臨床症状及び臨床検査値の異常変動）と、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）及びバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温、体重）の治験薬投与前後の推移、心電図、及び肺機能を評価した。

感染被験者を対象とした試験では、被験者に発現した有害事象（臨床症状及び臨床検査値の異常変動）と、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）及びバイタルサイン（血圧、脈拍数）の治験薬投与前後の推移を評価した。このうち、小児対象の3試験（小児 PK 試験、9 歳以下対象試験、10 歳代対象試験）では、バイタルサイン（血圧、脈拍数）は調査しなかった。

有害事象のうち、臨床症状は治験責任医師又は治験分担医師による問診により、被験者あるいは保護者から自発的に報告された有害事象を収集した。特に、10 歳代を対象とした試験では、医師の問診による有害事象の聴取に加えて、保護者に異常行動調査票を提供しインフルエンザ異常行動・言動に関する詳細な情報収集を行った。保護者は被験者の「治験薬投与終了後から投与 6 日目に規定される来院日前日までのインフルエンザ異常行動・言動発現の有無」、「インフルエンザ異常行動・言動の分類」、「インフルエンザ異常行動・言動発現日時」、及び「具体的症状と経過」を観察し、異常行動調査票へ記録した。異常行動調査票については、「2.7.4.5.1.2 小児」の項に記載した。

臨床検査値の異常変動は治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に有意な異常変動と判断した臨床検査値の変動を有害事象として収集した。

安全性データの収集は試験ごとに規定された治験実施期間に応じて実施した。治験責任医師又は治験分担医師は発現した有害事象に対し適切な処置を行い、可能な限り有害事象が消失するまで（規定の観察期間終了後も）経過を観察した。

1.1.2.4 併合解析

併合解析を行った安全性評価試験の要約を表 2.7.4.1-6 に示す。安全性解析対象集団は「感染被験者」と「非感染被験者」に分類し、併合解析を行った（5.3.5.3-1）。「感染被験者」はインフルエンザウイルス感染症に罹患した被験者、「非感染被験者」は第 I 相試験や臨床薬理試験などに登録された健康成人男性や腎機能低下者などの被験者とした。「感染被験者」は成人を対象とした第 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における被験者を「成人」として、小児 PK 試験、9 歳以下対象試験、10 歳代対象試験における被験者を「小児」として分類し、「成人」はさらに「日本で実施した試験の被験者〔日本国内被験者〕」、「65 歳以上」に分類し、併合解析を行った。

また、インフルエンザ感染の重症化や合併症を引き起こす可能性の高い「ハイリスク患者」として、5 歳以下の幼児、65 歳以上の高齢者、腎機能障害患者、代謝性疾患（糖尿病、耐糖能異常等）、慢性心疾患の合併症を持つ被験者を別途集計し、解析した。一般的にはこれらの他に、妊婦、慢性呼吸器疾患患者、及び免疫機能不全患者もハイリスク患者として含まれる

2.7.4 臨床的安全性

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

が、いずれも治験実施計画書で除外対象であったため、集計は行わなかった。

表 2.7.4.1-6 併合解析を行った安全性評価試験の要約 (1/2)

対象 被験者	試験名 (治験実施計画書番号) 資料番号	対象年齢 (性別 ^{a)})	用法・用量
感 染 被 験 者	小児 PK 試験 (CS8958-A-J204) 5.3.3.2-1	15 歳以下	20 mg、40 mg 単回、20 mg 2 回
	第 II 相単回投与試験 (CS8958-A-J201) 5.3.5.1-1	20 歳以上 64 歳以下	5 mg、10 mg、20 mg 単回
	台湾第 II 相試験 (CS8958-A-A202) 5.3.5.1-2	18 歳以上 64 歳以下	10 mg、20 mg 単回
	第 III 相国際共同試験 (CS8958-A-J301) 5.3.5.1-3	20 歳以上	20 mg、40 mg 単回
	第 II 相反復投与試験 (CS8958-A-J203) 5.3.5.1-4	20 歳以上	20 mg 2 回
	吸入用容器比較試験 (CS8958-A-J304) 5.3.5.2-1	20 歳以上	40 mg 単回
	9 歳以下対象試験 (CS8958-A-J302) 5.3.5.1-5	9 歳以下	20 mg、40 mg 単回
	10 歳代対象試験 (CS8958-A-J303) 5.3.5.1-6	10 歳以上 19 歳以下	20 mg、40 mg 単回

a) 表中に記載がない場合は男性及び女性を対象とした

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.1-6 併合解析を行った安全性評価試験の要約 (2/2)

対象 被験者	試験名 (治験実施計画書番号) 資料番号	対象年齢 (性別 ^{a)})	用法・用量
非 感 染 被 験 者	第 I 相単回投与試験 (CS8958-A-J102) 5.3.3.1-1	20 歳以上 45 歳以下 (男性)	5 mg、10 mg、20 mg、40 mg 単回
	第 I 相高用量単回投与試験 (CS8958-A-J106) 5.3.3.1-2	20 歳以上 45 歳以下 (男性)	80 mg、120 mg 単回
	市販吸入用容器 PK 試験 (CS8958-A-J107) 5.3.3.1-3	20 歳以上 45 歳以下 (男性)	20 mg、40 mg 単回
	第 I 相反復投与試験 (CS8958-A-J103) 5.3.3.1-4	20 歳以上 45 歳以下 (男性)	20 mg、40 mg 1 日 2 回 3 日間
	高齢者 PK 試験 (CS8958-A-J104) 5.3.3.3-1	65 歳以上 20 歳以上 45 歳以下 (非高齢者男性)	40 mg 単回 20 mg 1 日 1 回 2 日間 40 mg 単回 (非高齢者男性)
	腎機能低下者 PK 試験 (CS8958-A-J105) 5.3.3.3-2	20 歳以上	20 mg 単回

a) 表中に記載がない場合は男性及び女性を対象とした

1.1.2.5 データの提示方法

有害事象の集計結果はそれぞれ発現被験者数及び発現率を示した。

重症度別有害事象の集計は同一被験者に異なる重症度の同一事象が発現した場合、最も重症度が高いものに従って分類した。

有害事象名は MedDRA/J Version 12.0 の器官別大分類及び基本語で記載した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 安全性解析対象集団の内訳

感染被験者、非感染被験者の安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1-7 に、安全性解析対象集団の投与群別の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。

登録された感染被験者 2218 名から、GCP 違反（同意取得違反）が認められた 3 名、及び治験薬を全く投与されなかった 7 名を除いた 2208 名を安全性解析対象集団とした。非感染被験者は登録され治験薬が投与された 136 名を安全性解析対象集団とした。

安全性解析対象集団の感染被験者のうち、成人は 1870 名、小児は 338 名であった。また、成人の感染被験者のうち、65 歳以上の高齢者は 26 名であった。安全性解析対象集団の非感染被験者 136 名のうち、65 歳以上の高齢者は 16 名、腎機能低下者は 13 名であった。

GCP 違反のため安全性解析対象集団から除外した被験者 3 名の投与群内訳は CS-8958 20 mg 群 1 名、CS-8958 40 mg 群 1 名、リン酸オセルタミビル群 1 名であった。安全性解析対象集団から除外した被験者のうち 1 名で有害事象の収集期間後に認められた重篤な有害事象については、「2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明」に記載した。

表 2.7.4.1-7 安全性解析対象集団の内訳

	対象被験者		
	感染被験者 成人	感染被験者 小児	非感染被験者 成人 全体
無作為化した被験者数	1879	339	136
安全性解析対象集団から除外した被験者数	9	1	0
安全性解析対象集団の被験者数	1870	338	136
			2344

表 2.7.4.1-8 安全性解析対象集団投与群別の内訳

投与群	CS-8958 5 mg	CS-8958 10 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 40 mg	CS-8958 20 mg 2回	CS-8958 80 mg	CS-8958 20 mg 5回	CS-8958 120 mg	CS-8958 40 mg 5回	CS-8958 全体	リン酸オセル タミビル	プラセボ
対象被験者	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数
感染被験者 成人	79 (4.2)	141 (7.5)	463 (24.8)	519 (27.8)	93 (5.0)	-	-	-	-	1295 (69.3)	513 (27.4)	62 (3.3)
感染被験者 小児	-	-	134 (39.6)	131 (38.8)	11 (3.3)	-	-	-	-	276 (81.7)	62 (18.3)	-
非感染被験者 成人	8 (5.9)	8 (5.9)	36 (26.5)	28 (20.6)	6 (4.4)	8 (5.9)	6 (4.4)	8 (5.9)	6 (4.4)	114 (83.8)	-	22 (16.2)

2.7.4 臨床的安全性

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

1.2.2 曝露状況

感染被験者及び非感染被験者の曝露状況を表 2.7.4.1-9 及び表 2.7.4.1-10 に示す。総投与量別に投与群とし、40 mg 単回投与群及び 20 mg 2 回投与群を 40 mg 群として集計した。

感染被験者を対象とした臨床試験の CS-8958 最大曝露量は 40 mg 群で、成人感染被験者 612 名（成人感染被験者全体の 32.7%）、小児感染被験者 142 名（小児感染被験者全体の 42.0%）が 40 mg 群に割り付けられた。すべての投与群で、吸入した [] 数又は [] 数が規定数に満たなかった被験者は 6 名（成人感染被験者 5 名、小児感染被験者 1 名）、規定数を吸入した被験者は 1563 名（成人感染被験者 1288 名、小児感染被験者 275 名）、規定数を超えて吸入した被験者は 2 名（成人感染被験者 2 名）であった。規定数を超えて吸入した被験者は「2.7.4.5.5.1 過量投与」の項に記載した。

CS-8958 が最も多く曝露された被験者は非感染被験者で 200 mg（40 mg×5 回）が投与された 6 名であった。

表 2.7.4.1-9 曝露状況（感染被験者）

対象 被験者	投与された [] 数	投与群			
		CS-8958 5 mg	CS-8958 10 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 40 mg
		被験者数	被験者数	被験者数	被験者数
成人	規定数に満たなかった	0	0	0	5
	規定数を吸入した	79	141	462	606
	規定数を超えて吸入した	0	0	1	1
小児	規定数に満たなかった	-	-	0	1
	規定数を吸入した	-	-	134	141
	規定数を超えて吸入した	-	-	0	0

表 2.7.4.1-10 曝露状況（非感染被験者）

対象 被験者	投与された [] 数	投与群							
		CS-8958 5 mg	CS-8958 10 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 40 mg	CS-8958 80 mg	CS-8958 100 mg	CS-8958 120 mg	CS-8958 200 mg
		被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数
成人 ^{a)}	規定数を吸入した	8	8	36	34	8	6	8	6

a) 第 I 相単回投与試験、第 I 相反復投与試験、高齢者 PK 試験、腎機能低下者 PK 試験は「投与あり」を規定数を投与したとみなして集計

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

成人の感染被験者の被験者背景を表 2.7.4.1-11 に、小児の感染被験者の被験者背景を表 2.7.4.1-12 に示す。

成人対象試験の投与群別の被験者数内訳は CS-8958 群（全体）1295 名、リン酸オセルタミビル群 513 名、プラセボ群 62 名であった。CS-8958 が投与された成人の感染被験者のうち、男性は 49.6% (642/1295)、女性は 50.4% (653/1295) であり、年齢の内訳は 20 歳未満が 0.7% (9/1295)、20 歳以上 40 歳未満が 69.0% (894/1295)、40 歳以上 65 歳未満が 28.9% (374/1295)、65 歳以上が 1.4% (18/1295) であった。その他の項目を含め、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群間で被験者背景因子の分布に大きな違いは認められなかった。

その他、成人の感染被験者のうち、日本国内被験者での被験者背景を表 2.7.4.7-1 に、成人の感染被験者のうち、65 歳以上の高齢者の被験者背景を表 2.7.4.7-2 に示す。いずれの集団でも投与群間で被験者背景に大きな違いは認められなかった。

小児対象試験の投与群別の被験者数内訳は CS-8958 群（全体）276 名、リン酸オセルタミビル群 62 名であった。CS-8958 が投与された小児の感染被験者のうち、男性は 54.7% (151/276)、女性は 45.3% (125/276) であり、年齢の内訳は 6 歳未満が 10.1% (28/276)、6 歳以上 13 歳未満が 73.9% (204/276)、13 歳以上 16 歳未満が 11.2% (31/276)、16 歳以上 20 歳未満が 4.7% (13/276) であった。年齢、身長、体重の平均値がリン酸オセルタミビル群で低値となっているが、これは 9 歳以下対象試験のみリン酸オセルタミビルが対照薬として設定されていたためである。

なお、台湾第 II 相試験に 18～19 歳の被験者が含まれるが、成人被験者に含めて評価し、10 歳代対象試験に 15～19 歳の被験者も含まれるが、小児被験者に含めて評価した。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.1-11 被験者背景 (感染被験者) 成人 (1/2)

項目	投与群	CS-8958 5 mg	CS-8958 10 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 40 mg	CS-8958 20 mg 2 回	CS-8958 全体	リン酸オセル タミビル	プラセボ
評価被験者数		79	141	463	519	93	1295	513	62
被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)	被験者数 (%)
実施国	日本	79 (100.0)	83 (58.9)	333 (71.9)	445 (85.7)	93 (100.0)	1033 (79.8)	443 (86.4)	0 (0.0)
	日本以外	0 (0.0)	58 (41.1)	130 (28.1)	74 (14.3)	0 (0.0)	262 (20.2)	70 (13.6)	62 (100.0)
年齢 (歳)	18~19	0 (0.0)	5 (3.5)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.7)	0 (0.0)	4 (6.5)
	20~29	24 (30.4)	50 (35.5)	172 (37.1)	192 (37.0)	42 (45.2)	480 (37.1)	213 (41.5)	29 (46.8)
	30~39	37 (46.8)	48 (34.0)	146 (31.5)	159 (30.6)	24 (25.8)	414 (32.0)	154 (30.0)	10 (16.1)
	40~49	12 (15.2)	27 (19.1)	84 (18.1)	105 (20.2)	20 (21.5)	248 (19.2)	91 (17.7)	13 (21.0)
	50~59	4 (5.1)	10 (7.1)	43 (9.3)	38 (7.3)	6 (6.5)	101 (7.8)	40 (7.8)	5 (8.1)
	60~64	2 (2.5)	1 (0.7)	6 (1.3)	15 (2.9)	1 (1.1)	25 (1.9)	7 (1.4)	1 (1.6)
	65~	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.7)	10 (1.9)	0 (0.0)	18 (1.4)	8 (1.6)	0 (0.0)
算術平均値		34.9 ± 9.3	33.3 ± 10.1	35.0 ± 11.4	35.4 ± 11.5	33.5 ± 10.3	34.9 ± 11.1	34.6 ± 11.3	32.8 ± 11.5
±標準偏差		34.0 (20.61)	31.0 (18.64)	33.0 (18.73)	34.0 (20.74)	31.0 (20.62)	33.0 (18.74)	32.0 (20.77)	28.5 (18.60)
中央値									
(最小値、最大値)									
性別	男	37 (46.8)	60 (42.6)	230 (49.7)	263 (50.7)	52 (55.9)	642 (49.6)	270 (52.6)	34 (54.8)
	女	42 (53.2)	81 (57.4)	233 (50.3)	256 (49.3)	41 (44.1)	653 (50.4)	243 (47.4)	28 (45.2)
喫煙習慣の有無	なし	53 (67.1)	95 (67.4)	307 (66.3)	335 (64.5)	62 (66.7)	852 (65.8)	341 (66.5)	52 (83.9)
	あり	26 (32.9)	46 (32.6)	156 (33.7)	184 (35.5)	31 (33.3)	443 (34.2)	172 (33.5)	10 (16.1)
インフルエンザワクチン接種の有無 ^{a)}	なし	62 (78.5)	133 (94.3)	386 (83.4)	427 (82.3)	77 (82.8)	1085 (83.8)	424 (82.7)	61 (98.4)
	あり	17 (21.5)	8 (5.7)	77 (16.6)	92 (17.7)	16 (17.2)	210 (16.2)	89 (17.3)	1 (1.6)
入院・外来	入院	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.8)	0 (0.0)
	外来	79 (100.0)	141 (100.0)	462 (99.8)	519 (100.0)	93 (100.0)	1294 (99.9)	509 (99.2)	62 (100.0)
合併症	なし	50 (63.3)	100 (70.9)	304 (65.7)	340 (65.5)	57 (61.3)	851 (65.7)	340 (66.3)	47 (75.8)
	あり	29 (36.7)	41 (29.1)	159 (34.3)	179 (34.5)	36 (38.7)	444 (34.3)	173 (33.7)	15 (24.2)
既往歴	なし	70 (88.6)	105 (74.5)	337 (72.8)	402 (77.5)	80 (86.0)	994 (76.8)	385 (75.0)	46 (74.2)
	あり	9 (11.4)	36 (25.5)	126 (27.2)	117 (22.5)	13 (14.0)	301 (23.2)	128 (25.0)	16 (25.8)
開始時体温 ^{b)}	算術平均値	38.33 ± 0.64	38.39 ± 0.61	38.51 ± 0.70	38.52 ± 0.72	38.53 ± 0.69	38.49 ± 0.70	38.46 ± 0.74	38.48 ± 0.60
	±標準偏差								
中央値		38.20 (37.5, 40.1)	38.40 (37.5, 40.0)	38.40 (37.5, 41.0)	38.50 (37.5, 41.1)	38.40 (37.5, 40.3)	38.40 (37.5, 41.1)	38.30 (37.5, 40.7)	38.30 (37.8, 40.7)
	(最小値、最大値)								

a) 治療実施時期と同シーズン

b) 台湾第 II 相試験のみ耳内体温

表 2.7.4.1-11 被験者背景 (感染被験者) 成人 (2/2)

項目	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
評価被験者数	79		141		463		519		93		1295		513		62	
開始時インフルエン ザ総症状スコア	11.3		10.7		11.1		11.2		12.0		11.2		11.4		10.0	
	± 3.4		± 3.4		± 3.2		± 3.1		± 3.2		± 3.2		± 3.5		± 3.7	
	11.0		11.0		11.0		11.0		12.0		11.0		11.0		10.0	
中央値 (最小値、最大値)	(2,19)		(3,20)		(3,21)		(2,21)		(5,19)		(2,21)		(0,21)		(1,17)	
インフルエンザ発症 から投与終了までの 時間	8	(10.1)	33	(23.4)	53	(11.4)	60	(11.6)	7	(7.5)	161	(12.4)	49	(9.6)	22	(35.5)
	39	(49.4)	58	(41.1)	182	(39.3)	201	(38.7)	37	(39.8)	517	(39.9)	194	(37.8)	20	(32.3)
	31	(39.2)	50	(35.5)	204	(44.1)	240	(46.2)	48	(51.6)	573	(44.2)	243	(47.4)	18	(29.0)
	1	(1.3)	0	(0.0)	24	(5.2)	18	(3.5)	1	(1.1)	44	(3.4)	27	(5.3)	2	(3.2)
36 時間以上	74	(93.7)	98	(69.5)	308	(66.5)	346	(66.7)	60	(64.5)	886	(68.4)	350	(68.2)	22	(35.5)
AH1 型	4	(5.1)	20	(14.2)	124	(26.8)	159	(30.6)	31	(33.3)	338	(26.1)	141	(27.5)	20	(32.3)
AH3 型	0	(0.0)	15	(10.6)	14	(3.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	31	(2.4)	2	(0.4)	11	(17.7)
B 型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
混合型	1	(1.3)	8	(5.7)	17	(3.7)	11	(2.1)	2	(2.2)	39	(3.0)	20	(3.9)	9	(14.5)
陰性																

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.1-12 被験者背景（感染被験者）小児（1/2）

項目	投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル	
	評価被験者数	134		131		11		276		62	
		被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
年齢（歳）	～5	13	(9.7)	14	(10.7)	1	(9.1)	28	(10.1)	16	(25.8)
	6～7	29	(21.6)	35	(26.7)	4	(36.4)	68	(24.6)	23	(37.1)
	8～9	27	(20.1)	23	(17.6)	1	(9.1)	51	(18.5)	23	(37.1)
	10～12	42	(31.3)	41	(31.3)	2	(18.2)	85	(30.8)	0	(0.0)
	13～15	15	(11.2)	13	(9.9)	3	(27.3)	31	(11.2)	0	(0.0)
	16～19	8	(6.0)	5	(3.8)	0	(0.0)	13	(4.7)	0	(0.0)
	算術平均値 ±標準偏差	9.5 ± 3.5		9.2 ± 3.2		9.4 ± 3.4		9.3 ± 3.3		6.7 ± 1.5	
	中央値 (最小値、最大値)	9.0 (4,19)		9.0 (3,19)		9.0 (5,15)		9.0 (3,19)		7.0 (3,9)	
性別	男	75	(56.0)	72	(55.0)	4	(36.4)	151	(54.7)	34	(54.8)
	女	59	(44.0)	59	(45.0)	7	(63.6)	125	(45.3)	28	(45.2)
身長	110 cm 未満	10	(7.5)	5	(3.8)	1	(9.1)	16	(5.8)	5	(8.1)
	110～< 130 cm	49	(36.6)	54	(41.2)	4	(36.4)	107	(38.8)	42	(67.7)
	130～< 150 cm	43	(32.1)	42	(32.1)	3	(27.3)	88	(31.9)	15	(24.2)
	150～< 170 cm	22	(16.4)	29	(22.1)	3	(27.3)	54	(19.6)	0	(0.0)
	170 cm 以上	10	(7.5)	1	(0.8)	0	(0.0)	11	(4.0)	0	(0.0)
	算術平均値 ±標準偏差	134.89 ± 18.83		133.92 ± 17.39		134.52 ± 19.90		134.41 ± 18.14		121.60 ± 10.44	
	中央値 (最小値、最大値)	132.75 (100.1,177.0)		132.20 (98.8,170.0)		135.00 (104.5,163.1)		132.35 (98.8,177.0)		122.70 (94.3,142.0)	
	体重	20 kg 未満	18	(13.4)	22	(16.8)	1	(9.1)	41	(14.9)	16
20～< 30 kg		59	(44.0)	52	(39.7)	4	(36.4)	115	(41.7)	37	(59.7)
30～< 40 kg		23	(17.2)	26	(19.8)	2	(18.2)	51	(18.5)	9	(14.5)
40～< 50 kg		18	(13.4)	18	(13.7)	1	(9.1)	37	(13.4)	0	(0.0)
50 kg 以上		16	(11.9)	13	(9.9)	3	(27.3)	32	(11.6)	0	(0.0)
算術平均値 ±標準偏差		31.85 ± 13.36		32.00 ± 13.33		34.69 ± 14.45		32.03 ± 13.35		23.68 ± 5.23	
中央値 (最小値、最大値)		27.45 (14.5、97.0)		27.90 (16.2,83.0)		30.00 (16.7,55.8)		27.80 (14.5,97.0)		22.60 (13.2,36.2)	

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.1-12 被験者背景（感染被験者）小児（2/2）

項目	投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		
		評価被験者数		134		131		11		276		62
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
インフル エンザワ クチン接 種の有無 ^{a)}	なし	77	(57.5)	70	(53.4)	8	(72.7)	155	(56.2)	40	(64.5)	
	あり	57	(42.5)	61	(46.6)	3	(27.3)	121	(43.8)	22	(35.5)	
入院・外来	入院	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(1.1)	0	(0.0)	
	外来	133	(99.3)	129	(98.5)	11	(100.0)	273	(98.9)	62	(100.0)	
合併症	なし	110	(82.1)	107	(81.7)	10	(90.9)	227	(82.2)	51	(82.3)	
	あり	24	(17.9)	24	(18.3)	1	(9.1)	49	(17.8)	11	(17.7)	
既往歴	なし	48	(35.8)	46	(35.1)	6	(54.5)	100	(36.2)	11	(17.7)	
	あり	86	(64.2)	85	(64.9)	5	(45.5)	176	(63.8)	51	(82.3)	
開始時 体温	算術平均値	38.82		38.82		38.84		38.82		38.63		
	±標準偏差	± 0.67		± 0.67		± 0.49		± 0.66		± 0.53		
	中央値 (最小値、最大値)	38.80 (37.5,40.9)		38.70 (37.5,40.9)		38.90 (38.2,39.6)		38.75 (37.5,40.9)		38.60 (38.0,40.1)		
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	27	(20.1)	25	(19.1)	5	(45.5)	57	(20.7)	15	(24.2)	
	12 時間以上～ 24 時間未満	57	(42.5)	72	(55.0)	2	(18.2)	131	(47.5)	28	(45.2)	
	24 時間以上～ 36 時間未満	47	(35.1)	29	(22.1)	3	(27.3)	79	(28.6)	17	(27.4)	
	36 時間以上	3	(2.2)	5	(3.8)	1	(9.1)	9	(3.3)	2	(3.2)	
ウイルス 型・亜型の 判定	AH1 型	74	(55.2)	75	(57.3)	4	(36.4)	153	(55.4)	32	(51.6)	
	AH3 型	32	(23.9)	25	(19.1)	5	(45.5)	62	(22.5)	16	(25.8)	
	B 型	27	(20.1)	28	(21.4)	0	(0.0)	55	(19.9)	10	(16.1)	
	混合型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
	陰性	1	(0.7)	3	(2.3)	2	(18.2)	6	(2.2)	4	(6.5)	

a) 治験実施時期と同シーズン

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.1.1.1 有害事象発現被験者数

成人の感染被験者における有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2-1 に、小児の感染被験者の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2-2 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者は 1295 名で、25.1% (325 名) に有害事象が認められ、関連ありとされた有害事象は 11.1% (144 名) であった。また、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者は 513 名で、27.1% (139 名) に有害事象が認められ、関連ありとされた有害事象は 13.5% (69 名) であった。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者は 276 名で、27.9% (77 名) に有害事象が認められ、関連ありとされた有害事象は 5.4% (15 名) であった。また、リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者は 62 名で、そのうち 38.7% (24 名) に有害事象が認められ、関連ありとされた有害事象は 6.5% (4 名) であった。

その他、成人の感染被験者のうち、日本国内被験者の発現被験者数を表 2.7.4.7-3 に、65 歳以上の高齢者の発現被験者数を表 2.7.4.7-4 に、成人の非感染被験者の発現被験者数を表 2.7.4.7-5 に示す。

表 2.7.4.2-1 有害事象発現被験者数（感染被験者）成人

項目	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
評価被験者数	79		141		463		519		93		1295		513		62	
有害事象	21	(26.6)	43	(30.5)	128	(27.6)	114	(22.0)	19	(20.4)	325	(25.1)	139	(27.1)	14	(22.6)
	13	(16.5)	21	(14.9)	51	(11.0)	53	(10.2)	6	(6.5)	144	(11.1)	69	(13.5)	3	(4.8)

表 2.7.4.2-2 有害事象発現被験者数（感染被験者）小児

項目	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル	
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
評価被験者数	134		131		11		276		62	
有害事象	41	(30.6)	33	(25.2)	3	(27.3)	77	(27.9)	24	(38.7)
	7	(5.2)	7	(5.3)	1	(9.1)	15	(5.4)	4	(6.5)

2.1.1.1.1 有害事象の発現状況

成人の感染被験者における有害事象発現状況を表 2.7.4.7-6 に、比較的良好に見られる（発現率 1.0%以上）有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-3 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者は 1295 名で、25.1%（325 名）に有害事象が認められた。比較的良好に見られる有害事象とその発現率は下痢 6.0%（78 名）、悪心 1.5%（20 名）、鼻咽頭炎 1.5%（20 名）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1.0%（13 名）、浮動性めまい 1.0%（13 名）であった。また、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者は 513 名で、27.1%（139 名）に有害事象が認められた。比較的良好に見られる有害事象とその発現率は、下痢 7.8%（40 名）、悪心 2.1%（11 名）、嘔吐 2.1%（11 名）、鼻咽頭炎 2.3%（12 名）、頭痛 1.4%（7 名）、口腔ヘルペス 1.0%（5 名）、咳嗽 1.0%（5 名）、蕁麻疹 1.0%（5 名）であった。

表 2.7.4.2-3 比較的よく見られる有害事象発現状況（感染被験者）成人（1/3）

投与群	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
器官別大分類 ^{a)}	79	141	463	519	93	1295	513	62								
評価被験者数	1	(1.3)	0	(-)	4	(0.9)	0	(-)	0	(-)	5	(0.4)	0	(-)	0	(-)
基本語 ^{a)}	7	(8.9)	11	(7.8)	24	(5.2)	35	(6.7)	1	(1.1)	78	(6.0)	40	(7.8)	3	(4.8)
下痢	0	(-)	2	(1.4)	4	(0.9)	2	(0.4)	0	(-)	8	(0.6)	3	(0.6)	0	(-)
腸炎	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(1.1)	4	(0.3)	4	(0.8)	1	(1.6)
胃炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
過敏性腸症候群	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
口腔内潰瘍形成	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
悪心	4	(5.1)	3	(2.1)	8	(1.7)	5	(1.0)	0	(-)	20	(1.5)	11	(2.1)	0	(-)
口内炎	1	(1.3)	0	(-)	1	(0.2)	3	(0.6)	2	(2.2)	7	(0.5)	0	(-)	0	(-)
嘔吐	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(-)	5	(0.4)	11	(2.1)	0	(-)
口の錯感覚	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.1)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
全身障害および投与局 所様態	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.1)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(-)
発熱	0	(-)	2	(1.4)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)	4	(0.3)	1	(0.2)	0	(-)
肝胆道系障害	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(1.1)	3	(0.2)	0	(-)	0	(-)
感染症および寄生虫症	1	(1.3)	0	(-)	5	(1.1)	3	(0.6)	1	(1.1)	10	(0.8)	4	(0.8)	0	(-)
気管支炎	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
慢性副鼻腔炎	1	(1.3)	0	(-)	3	(0.6)	4	(0.8)	1	(1.1)	9	(0.7)	3	(0.6)	0	(-)
胃腸炎	1	(1.3)	1	(0.7)	4	(0.9)	14	(2.7)	0	(-)	20	(1.5)	12	(2.3)	0	(-)
鼻咽頭炎	0	(-)	1	(0.7)	2	(0.4)	1	(0.2)	1	(1.1)	5	(0.4)	3	(0.6)	1	(1.6)
扁桃炎	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(1.1)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)
上気道感染	0	(-)	1	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)	3	(0.2)	0	(-)	1	(1.6)
口腔ヘルペス	0	(-)	2	(1.4)	3	(0.6)	2	(0.4)	1	(1.1)	8	(0.6)	5	(1.0)	0	(-)

a) MedDRA/J V.12.0

2.7.4 臨床的安全性

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

表 2.7.4.2.3 比較的よく見られる有害事象発現状況（感染被験者）成人（2/3）

器官別大分類 ^{a)}	投与群	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2回 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
		被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
臨床検査	評価被験者数	79		141		463		519		1295		513		62	
	基本語 ^{a)}														
	アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	0	(-)	1	(0.7)	7	(1.5)	5	(1.0)	0	(-)	13	(1.0)	3	(0.6)
	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	0	(-)	5	(1.1)	1	(0.2)	1	(1.1)	8	(0.6)	1	(0.2)
	血中カリウム減少	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.1)	1	(0.1)	1	(0.2)
	ヘマトクリット減少	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)
	ヘモグロビン減少	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)
	肝機能検査異常	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)
	尿蛋白	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)
代謝および栄養障害	白血球数増加	3	(3.8)	0	(-)	2	(0.4)	4	(0.8)	1	(1.1)	10	(0.8)	3	(0.6)
	血小板数増加	0	(-)	0	(-)	8	(1.7)	3	(0.6)	0	(-)	11	(0.8)	1	(0.2)
	単球百分率増加	0	(-)	1	(0.7)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)
	尿中蛋白陽性	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	1	(0.2)
	食欲減退	0	(-)	0	(-)	3	(0.6)	0	(-)	0	(-)	3	(0.2)	1	(0.2)
	筋肉痛	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(1.1)	2	(0.2)	0	(-)
	変形性脊椎炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.1)	1	(0.1)	0	(-)
	筋骨格硬直	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)
	浮動性めまい	1	(1.3)	3	(2.1)	6	(1.3)	3	(0.6)	0	(-)	13	(1.0)	0	(-)
	頭痛	0	(-)	0	(-)	4	(0.9)	2	(0.4)	4	(4.3)	10	(0.8)	7	(1.4)
a) MedDRA/J V.12.0															

表 2.7.4.2-3 比較的良好に見られる有害事象発現状況（感染被験者）成人（3/3）

投与群	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
評価被験者数	79		141		463		519		93		1295		513		62	
基本語 ^{a)}																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
咳嗽	1	(1.3)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	3	(0.2)	5	(1.0)	0	(-)
呼吸困難	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
鼻出血	1	(1.3)	1	(0.7)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	3	(0.2)	4	(0.8)	0	(-)
鼻漏	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
上気道の炎症	2	(2.5)	1	(0.7)	3	(0.6)	0	(-)	0	(-)	6	(0.5)	3	(0.6)	0	(-)
皮膚および皮下組織障害																
多汗症	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
蕁麻疹	0	(-)	0	(-)	3	(0.6)	3	(0.6)	1	(1.1)	7	(0.5)	5	(1.0)	0	(-)

a) MedDRA/J.V.12.0

2.7.4 臨床的安全性

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

小児の感染被験者での有害事象発現状況を表 2.7.4.7-7 に、比較的よく見られる（発現率 1.0%以上）有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-4 に示す。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者は 276 名で、27.9%（77 名）に有害事象が認められた。比較的よく見られる有害事象とその発現率は下痢 4.3%（12 名）、上気道の炎症 4.3%（12 名）、胃腸炎 2.9%（8 名）、気管支炎 2.2%（6 名）であった。

また、リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者は 62 名で、そのうち 38.7%（24 名）に有害事象が認められた。比較的よく見られる有害事象とその発現率は嘔吐 6.5%（4 名）、気管支炎 6.5%（4 名）、上気道の炎症 6.5%（4 名）であった。

表 2.7.4.2-4 比較的よく見られる有害事象発現状況（感染被験者）小児

器官別大分類 ^{a)}	投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル	
	評価被験者数	134		131		11		276		62	
	基本語 ^{a)}	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
胃腸障害	便秘	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	1	(1.6)
	下痢	7	(5.2)	4	(3.1)	1	(9.1)	12	(4.3)	1	(1.6)
	口内炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(3.2)
	嘔吐	3	(2.2)	2	(1.5)	0	(-)	5	(1.8)	4	(6.5)
全身障害および 投与局所様態	顔面痛	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
	発熱	3	(2.2)	0	(-)	0	(-)	3	(1.1)	0	(-)
感染症および寄 生虫症	急性副鼻腔炎	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	1	(1.6)
	気管支炎	4	(3.0)	2	(1.5)	0	(-)	6	(2.2)	4	(6.5)
	胃腸炎	6	(4.5)	2	(1.5)	0	(-)	8	(2.9)	2	(3.2)
	インフルエンザ	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(3.2)
	鼻咽頭炎	1	(0.7)	3	(2.3)	0	(-)	4	(1.4)	1	(1.6)
	急性中耳炎	0	(-)	0	(-)	1	(9.1)	1	(0.4)	0	(-)
	耳下腺炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
	咽頭炎	1	(0.7)	1	(0.8)	0	(-)	2	(0.7)	1	(1.6)
	鼻炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
	副鼻腔炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(3.2)
	扁桃炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
	尿中蛋白陽性	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	1	(1.6)
臨床検査	尿中蛋白陽性	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	1	(1.6)
	譫妄	2	(1.5)	1	(0.8)	0	(-)	3	(1.1)	0	(-)
精神障害	異常行動	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(-)	3	(1.1)	0	(-)
	異常行動	1	(0.7)	2	(1.5)	0	(-)	3	(1.1)	0	(-)
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害	咳嗽	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
	鼻出血	2	(1.5)	2	(1.5)	0	(-)	4	(1.4)	2	(3.2)
	上気道の炎症	5	(3.7)	7	(5.3)	0	(-)	12	(4.3)	4	(6.5)
皮膚および皮下 組織障害	皮膚炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.6)
	湿疹	0	(-)	2	(1.5)	0	(-)	2	(0.7)	1	(1.6)
	発疹	0	(-)	2	(1.5)	0	(-)	2	(0.7)	0	(-)
	皮膚びらん	0	(-)	0	(-)	1	(9.1)	1	(0.4)	0	(-)

a) MedDRA/J V.12.0

成人と小児の感染被験者で、比較的よく見られる有害事象とその発現率を比較すると、器官別大分類で共通して最も多く認められたのは下痢などの胃腸障害であり、次いで鼻咽頭炎や胃腸炎などの感染症および寄生虫症であった。一方、発現傾向が異なる有害事象は成人では神経系障害の浮動性めまいが、小児では精神障害の譫妄、異常行動が認められた。

非感染被験者での有害事象発現状況を表 2.7.4.7-8 に示す。

CS-8958 が投与された非感染被験者 114 名では、12.3% (14 名) に有害事象が認められた。比較的よく見られる有害事象とその発現率は下痢 3.5% (4 名) であった。

その他、成人の感染被験者のうち、日本国内被験者での有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-9 に、成人の感染被験者のうち、65 歳以上の高齢者の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-10 に示す。

2.1.1.1.2 関連ありの有害事象の発現状況

成人の感染被験者における関連ありの有害事象発現状況を表 2.7.4.7-11 に、小児の感染被験者での関連ありの有害事象発現状況を表 2.7.4.7-12 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者は 1295 名で、11.1% (144 名) に関連ありの有害事象が認められた。比較的よく見られる関連ありの有害事象とその発現率は下痢 5.1% (66 名)、悪心 1.0% (13 名) であった。また、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者は 513 名で、13.5% (69 名) に関連ありの有害事象が認められた。比較的よく見られる関連ありの有害事象とその発現率は下痢 7.0% (36 名)、嘔吐 1.6% (8 名)、悪心 1.4% (7 名) であった。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者は 276 名で、5.4% (15 名) に関連ありの有害事象が認められた。比較的よく見られる関連ありの有害事象とその発現率は下痢 2.9% (8 名)、嘔吐 1.1% (3 名) であった。また、リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者は 62 名で、6.5% (4 名) に関連ありの有害事象が認められた。関連ありの有害事象とその発現率は、嘔吐 3.2% (2 名)、下痢 1.6% (1 名)、尿中蛋白陽性 1.6% (1 名) であった。

成人と小児の感染被験者での関連ありの有害事象の発現率は小児より成人で高い傾向が認められた。成人と小児の感染被験者での比較的よく見られる関連ありの有害事象を比較すると、共通して多く見られた有害事象は下痢などの胃腸障害であった。

非感染被験者における関連ありの有害事象発現状況を表 2.7.4.7-13 に示す。

CS-8958 が投与された非感染被験者は 114 名で、1.8% (2 名) に関連ありの有害事象が認められた。その内訳は下痢 0.9% (1 名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 0.9% (1 名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.9% (1 名) であった。

その他、成人の感染被験者のうち、日本国内被験者での関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-14 に、成人の感染被験者のうち、65 歳以上の高齢者の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-15 に示す。

2.1.1.2 重症度別発現状況

2.1.1.2.1 重症度別有害事象の発現状況

成人の感染被験者における有害事象の重症度別発現状況を表 2.7.4.2-5 に、重度の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-6 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者は 1295 名で、軽度の有害事象が 15.8% (205 名)、中等度の有害事象が 8.1% (105 名)、重度の有害事象が 1.2% (15 名) に認められた。また、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者は 513 名で、軽度の有害事象が 15.6% (80 名)、中等度の有害事象が 9.9% (51 名)、重度の有害事象が 1.6% (8 名) に認められた。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者における重度の有害事象のうち、2 名以上に認められた有害事象の内訳は気管支炎が 0.2% (3 名)、急性副鼻腔炎が 0.2% (2 名)、扁桃炎が 0.2% (2 名) であった。また、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者における重度の有害事象のうち、2 名以上に認められた有害事象の内訳は気管支炎が 0.6% (3 名) であった。

表 2.7.4.2-5 有害事象の重症度別発現状況（感染被験者）成人

項目	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
軽度の有害事象	12	(15.2)	28	(19.9)	81	(17.5)	77	(14.8)	7	(7.5)	205	(15.8)	80	(15.6)	10	(16.1)
中等度の有害事象	9	(11.4)	13	(9.2)	40	(8.6)	33	(6.4)	10	(10.8)	105	(8.1)	51	(9.9)	4	(6.5)
重度の有害事象	0	(-)	2	(1.4)	7	(1.5)	4	(0.8)	2	(2.2)	15	(1.2)	8	(1.6)	0	(-)
評価被験者数	79		141		463		519		93		1295		513		62	

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.2-6 重度の有害事象の発現状況（感染被験者）成人

投与群	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセ ルタミビル		プラセボ	
	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
器官別大分類 ^{a)}	79	141	463	93	519	1295	513	62								
評価被験者数																
基本語 ^{a)}																
全体	0	(-)	2	(1.4)	7	(1.5)	4	(0.8)	2	(2.2)	15	(1.2)	8	(1.6)	0	(-)
胃腸障害	0	(-)	2	(1.4)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	3	(0.2)	0	(-)	0	(-)
下痢	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
嘔吐	0	(-)	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
胃腸の炎症	0	(-)	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
全体	0	(-)	0	(-)	5	(1.1)	3	(0.6)	2	(2.2)	10	(0.8)	4	(0.8)	0	(-)
感染症および寄生虫症	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)	0	(-)
急性副鼻腔炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	1	(1.1)	3	(0.2)	3	(0.6)	0	(-)
気管支炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
気管支肺炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
鼻咽頭炎	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)
咽頭炎	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
肺炎	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
扁桃炎	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(1.1)	2	(0.2)	0	(-)	0	(-)
全体	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)
神経系障害	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)
頭痛	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)
フレネルブルグ症候群	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)
全体	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
異常な夢	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)
上気道の炎症	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)
皮膚および皮下組織障 害	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(-)
蕁麻疹	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(-)

a) MedDRA/J V.12.0

2.7.4 臨床的安全性

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

小児の感染被験者における有害事象の重症度別発現状況を表 2.7.4.2-7 に、重度の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-8 に示す。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者は 276 名で、軽度の有害事象が 10.9% (30 名)、中等度の有害事象が 16.7% (46 名)、重度の有害事象が 0.4% (1 名) に認められた。また、リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者は 62 名で、軽度の有害事象が 11.3% (7 名)、中等度の有害事象が 24.2% (15 名)、重度の有害事象が 3.2% (2 名) に認められた。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者における重度の有害事象の内訳は気管支炎が 0.4% (1 名) であった。リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者における重度の有害事象の内訳はインフルエンザが 3.2% (2 名) であった。なお、この 2 名はいずれもインフルエンザウイルス感染症の再感染であった。

表 2.7.4.2-7 有害事象の重症度別発現状況（感染被験者）小児

投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル	
評価被験者数	134		131		11		276		62	
項目	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
軽度の有害事象	14	(10.4)	15	(11.5)	1	(9.1)	30	(10.9)	7	(11.3)
中等度の有害事象	26	(19.4)	18	(13.7)	2	(18.2)	46	(16.7)	15	(24.2)
重度の有害事象	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	2	(3.2)

表 2.7.4.2-8 重度の有害事象の発現状況（感染被験者）小児

投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセ ルタミビル	
評価被験者数	134		131		11		276		62	
器官別大分類 ^{a)}	被験 者数		被験 者数		被験 者数		被験 者数		被験 者数	
基本語 ^{a)}	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
全体	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	2	(3.2)
感染症および寄 生虫症	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	2	(3.2)
気管支炎	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	0	(-)
インフルエンザ	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(3.2)

a) MedDRA/J V.12.0

成人と小児の感染被験者での重症度別での有害事象を比較すると、共通して認められた重度の有害事象は気管支炎などの感染症および寄生虫症であった。CS-8958 が投与された感染被験者における重症度別の有害事象の発現率では重度の有害事象の発現率は成人で 1.2%、小児で 0.4%、中等度の有害事象の発現率は成人で 8.1%、小児で 16.7%、軽度の有害事象の発現率は成人で 15.8%、小児で 10.9%であった。小児では、中等度の有害事象の発現率が成人に対し高かったが、その内訳は気管支炎や鼻咽頭炎などの感染症および寄生虫症、上気道の炎症などの呼吸器、胸郭および縦隔障害であり、いずれの有害事象も回復又は軽快が確認されている。

その他の成人の感染被験者のうち、日本国内被験者での重度の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-16 に、65 歳以上の高齢者の重度の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-17 に示す。

非感染被験者では、中等度以上の有害事象は認められなかった。

また、成人の感染被験者、成人の感染被験者のうちの日本国内被験者、成人の感染被験者のうちの 65 歳以上の高齢者、小児の感染被験者における中等度の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-18～表 2.7.4.7-21 に、成人の感染被験者、成人の感染被験者のうちの日本国内被験者、成人の感染被験者のうちの 65 歳以上の高齢者、小児の感染被験者、非感染被験者における軽度の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-22～表 2.7.4.7-26 に示す。

2.1.1.2.2 重症度別関連ありの有害事象の発現状況

成人の感染被験者における重度の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-27 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者は 1295 名で、軽度の関連ありの有害事象が 9.3% (120 名)、中等度の関連ありの有害事象が 1.5% (19 名)、重度の関連ありの有害事象が 0.4% (5 名) に認められた。また、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者は 513 名で、軽度の関連ありの有害事象が 11.1% (57 名)、中等度の関連ありの有害事象が 2.1% (11 名)、重度の関連ありの有害事象が 0.2% (1 名) に認められた。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者における重度の関連ありの有害事象の内訳は下痢が 0.1% (1 名)、嘔吐が 0.1% (1 名)、胃腸の炎症が 0.1% (1 名)、異常な夢が 0.1% (1 名)、蕁麻疹が 0.1% (1 名) であった。また、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者における重度の関連ありの有害事象の内訳は気管支炎が 0.2% (1 名) であった。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者は 276 名で、軽度の関連ありの有害事象が 4.0% (11 名)、中等度の関連ありの有害事象が 1.4% (4 名) に認められ、重度の関連ありの有害事象は認められなかった。また、リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者は 62 名で、軽度の関連ありの有害事象が 6.5% (4 名) に認められ、中等度、重度の関連ありの有害事象は認められなかった。

成人と小児の感染被験者では、ともに中等度、重度の関連ありの有害事象の発現率は低く、65 歳以上の高齢者と小児では重度の関連ありの有害事象は発現しなかった。軽度の関連ありの有害事象の発現率は成人で高い傾向が認められた。

その他の、成人の感染被験者のうち、日本国内被験者での重度の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-28 に示す。

成人の感染被験者、成人の感染被験者のうちの日本国内被験者、小児の感染被験者における中等度の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-29～表 2.7.4.7-31 に示す。成人の感染被験者のうちの 65 歳以上の高齢者では、中等度の関連ありの有害事象は認められなかった。

成人の感染被験者、成人の感染被験者のうちの日本国内被験者、成人の感染被験者のうちの 65 歳以上の高齢者、小児の感染被験者、非感染被験者における軽度の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-32～表 2.7.4.7-36 に示す。

2.1.1.3 背景因子別発現状況

2.1.1.3.1 背景因子別有害事象の発現状況

成人の感染被験者における背景因子別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-9 に、小児の感染被験者における背景因子別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-10 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者における有害事象発現率は性別では男性で 23.7% (152/642)、女性で 26.5% (173/653) であった。年齢別では 20 歳未満で 11.1% (1/9)、20 歳以上 40 歳未満で 25.2% (225/894)、40 歳以上 65 歳未満で 25.1% (94/374)、65 歳以上で 27.8% (5/18) であった。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者における有害事象発現率は性別では男性で 27.8% (42/151)、女性で 28.0% (35/125) であった。年齢別では 6 歳未満で 35.7% (10/28)、6 歳以上 13 歳未満で 27.9% (57/204)、13 歳以上 16 歳未満で 25.8% (8/31)、16 歳以上で 15.4% (2/13) であった。体重別では 20 kg 未満で 24.4% (10/41)、20 kg 以上 40 kg 未満で 29.5% (49/166)、40 kg 以上で 26.1% (18/69) であった。

その他の、成人の感染被験者のうち、日本国内被験者における背景因子別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-37 に、成人の感染被験者のうち、65 歳以上の高齢者における背景因子別の有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-38 に示す。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.2-9 背景因子別の有害事象発現状況（感染被験者）成人（1/2）

項目	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)
年齢（歳）	18～19	0	0	0	4	1	0	0	0	0	9	1	0	0	4	1
		(-)	(-)	(-)	(25.0)	(25.0)	(-)	(-)	(-)	(-)	(11.1)	(11.1)	(-)	(-)	(25.0)	(25.0)
	20～29	24	8	50	172	44	192	48	42	5	480	119	213	62	29	6
		(33.3)	(28.0)	(25.6)	(25.6)	(25.6)	(25.0)	(25.0)	(11.9)	(11.9)	(24.8)	(24.8)	(29.1)	(29.1)	(20.7)	(20.7)
	30～39	37	9	48	146	41	159	35	24	7	414	106	154	42	10	2
		(24.3)	(24.3)	(29.2)	(28.1)	(28.1)	(22.0)	(22.0)	(29.2)	(29.2)	(25.6)	(25.6)	(27.3)	(27.3)	(20.0)	(20.0)
	40～49	12	1	27	84	24	105	19	20	4	248	58	91	22	13	3
		(8.3)	(8.3)	(37.0)	(28.6)	(28.6)	(18.1)	(18.1)	(20.0)	(20.0)	(23.4)	(23.4)	(24.2)	(24.2)	(23.1)	(23.1)
性別	50～59	4	3	10	43	13	38	5	6	3	101	28	40	9	5	1
		(75.0)	(75.0)	(40.0)	(30.2)	(30.2)	(13.2)	(13.2)	(50.0)	(50.0)	(27.7)	(27.7)	(22.5)	(22.5)	(20.0)	(20.0)
	60～64	2	0	1	6	3	15	4	1	0	25	8	7	3	1	1
		(-)	(-)	(100.0)	(50.0)	(50.0)	(26.7)	(26.7)	(-)	(-)	(32.0)	(32.0)	(42.9)	(42.9)	(100.0)	(100.0)
	65～	0	0	0	8	2	10	3	0	0	18	5	8	1	0	0
		(-)	(-)	(-)	(25.0)	(25.0)	(30.0)	(30.0)	(-)	(-)	(27.8)	(27.8)	(12.5)	(12.5)	(-)	(-)
喫煙習慣の有無	男	37	9	60	230	58	263	59	52	12	642	152	270	59	34	8
		(24.3)	(24.3)	(23.3)	(25.2)	(25.2)	(22.4)	(22.4)	(23.1)	(23.1)	(23.7)	(23.7)	(21.9)	(21.9)	(23.5)	(23.5)
	女	42	12	81	233	70	256	55	41	7	653	173	243	80	28	6
		(28.6)	(28.6)	(35.8)	(30.0)	(30.0)	(21.5)	(21.5)	(17.1)	(17.1)	(26.5)	(26.5)	(32.9)	(32.9)	(21.4)	(21.4)
	なし	53	14	95	307	91	335	70	62	12	852	215	341	95	52	12
		(26.4)	(26.4)	(29.5)	(29.6)	(29.6)	(20.9)	(20.9)	(19.4)	(19.4)	(25.2)	(25.2)	(27.9)	(27.9)	(23.1)	(23.1)
入院・外来	あり	26	7	46	156	37	184	44	31	7	443	110	172	44	10	2
		(26.9)	(26.9)	(32.6)	(23.7)	(23.7)	(23.9)	(23.9)	(22.6)	(22.6)	(24.8)	(24.8)	(25.6)	(25.6)	(20.0)	(20.0)
	入院	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	4	3	0	0
		(-)	(-)	(-)	(100.0)	(100.0)	(-)	(-)	(-)	(-)	(100.0)	(100.0)	(75.0)	(75.0)	(-)	(-)
	外来	79	21	141	462	127	519	114	93	19	1294	324	509	136	62	14
		(26.6)	(26.6)	(30.5)	(27.5)	(27.5)	(22.0)	(22.0)	(20.4)	(20.4)	(25.0)	(25.0)	(26.7)	(26.7)	(22.6)	(22.6)

表 2.7.4.2-9 背景因子別の有害事象発現状況（感染被験者）成人（2/2）

項目	CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)	被験者数	発現被験者数 (%)
合併症	なし	14 (28.0)	100	27 (27.0)	304	69 (22.7)	340	76 (22.4)	57	5 (8.8)	851	191 (22.4)	340	96 (28.2)	47	8 (17.0)
	あり	7 (24.1)	41	16 (39.0)	159	59 (37.1)	179	38 (21.2)	36	14 (38.9)	444	134 (30.2)	173	43 (24.9)	15	6 (40.0)
既往歴	なし	21 (30.0)	105	31 (29.5)	337	89 (26.4)	402	85 (21.1)	80	15 (18.8)	994	241 (24.2)	385	102 (26.5)	46	10 (21.7)
	あり	9 (-)	36	12 (33.3)	126	39 (31.0)	117	29 (24.8)	13	4 (30.8)	301	84 (27.9)	128	37 (28.9)	16	4 (25.0)
ウィルス型・ 亜型の判定	AH1 型	19 (25.7)	98	30 (30.6)	308	80 (26.0)	346	75 (21.7)	60	13 (21.7)	886	217 (24.5)	350	99 (28.3)	22	5 (22.7)
	AH3 型	4 (25.0)	20	7 (35.0)	124	39 (31.5)	159	36 (22.6)	31	5 (16.1)	338	88 (26.0)	141	39 (27.7)	20	4 (20.0)
B 型	0	0 (-)	15	4 (26.7)	14	4 (28.6)	2	0 (-)	0	0 (-)	31	8 (25.8)	2	0 (-)	11	4 (36.4)
	混合型	0	0 (-)	0	0 (-)	0	1 (-)	0	0 (-)	0	1 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0 (-)
陰性	1	1 (100.0)	8	2 (25.0)	17	5 (29.4)	11	3 (27.3)	2	1 (50.0)	39	12 (30.8)	20	1 (5.0)	9	1 (11.1)

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.2-10 背景因子別の有害事象発現状況（感染被験者）小児

項目	投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル	
	評価被験者数	134		131		11		276		62	
		被験者数	発現被 験者数 (%)	被験者数	発現被 験者数 (%)	被験者数	発現被 験者数 (%)	被験者数	発現被 験者数 (%)	被験者数	発現被 験者数 (%)
年齢（歳）	～5	13	7 (53.8)	14	2 (14.3)	1	1 (100.0)	28	10 (35.7)	16	8 (50.0)
	6～7	29	8 (27.6)	35	10 (28.6)	4	2 (50.0)	68	20 (29.4)	23	10 (43.5)
	8～9	27	8 (29.6)	23	5 (21.7)	1	0 (-)	51	13 (25.5)	23	6 (26.1)
	10～12	42	12 (28.6)	41	12 (29.3)	2	0 (-)	85	24 (28.2)	0	0 (-)
	13～15	15	5 (33.3)	13	3 (23.1)	3	0 (-)	31	8 (25.8)	0	0 (-)
	16～19	8	1 (12.5)	5	1 (20.0)	0	0 (-)	13	2 (15.4)	0	0 (-)
性別	男	75	22 (29.3)	72	20 (27.8)	4	0 (-)	151	42 (27.8)	34	10 (29.4)
	女	59	19 (32.2)	59	13 (22.0)	7	3 (42.9)	125	35 (28.0)	28	14 (50.0)
体重	20 kg 未満	18	6 (33.3)	22	3 (13.6)	1	1 (100.0)	41	10 (24.4)	16	11 (68.8)
	20～＜30 kg	59	21 (35.6)	52	17 (32.7)	4	2 (50.0)	115	40 (34.8)	37	12 (32.4)
	30～＜40 kg	23	4 (17.4)	26	5 (19.2)	2	0 (-)	51	9 (17.6)	9	1 (11.1)
	40～＜50 kg	18	5 (27.8)	18	4 (22.2)	1	0 (-)	37	9 (24.3)	0	0 (-)
	50 kg 以上	16	5 (31.3)	13	4 (30.8)	3	0 (-)	32	9 (28.1)	0	0 (-)
入院・外来	入院	1	0 (-)	2	1 (50.0)	0	0 (-)	3	1 (33.3)	0	0 (-)
	外来	133	41 (30.8)	129	32 (24.8)	11	3 (27.3)	273	76 (27.8)	62	24 (38.7)
合併症	なし	110	30 (27.3)	107	26 (24.3)	10	3 (30.0)	227	59 (26.0)	51	19 (37.3)
	あり	24	11 (45.8)	24	7 (29.2)	1	0 (-)	49	18 (36.7)	11	5 (45.5)
既往歴	なし	48	10 (20.8)	46	8 (17.4)	6	2 (33.3)	100	20 (20.0)	11	1 (9.1)
	あり	86	31 (36.0)	85	25 (29.4)	5	1 (20.0)	176	57 (32.4)	51	23 (45.1)
ウイルス 型・亜型の 判定	AH1 型	74	20 (27.0)	75	21 (28.0)	4	1 (25.0)	153	42 (27.5)	32	14 (43.8)
	AH3 型	32	12 (37.5)	25	6 (24.0)	5	0 (-)	62	18 (29.0)	16	4 (25.0)
	B 型	27	9 (33.3)	28	5 (17.9)	0	0 (-)	55	14 (25.5)	10	5 (50.0)
	混合型	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)	0	0 (-)
	陰性	1	0 (-)	3	1 (33.3)	2	2 (100.0)	6	3 (50.0)	4	1 (25.0)

2.1.1.3.2 背景因子別関連ありの有害事象の発現状況

成人の感染被験者における背景因子別の関連ありの有害事象発現状況を表 2.7.4.7-39 に、小児の感染被験者における背景因子別の関連ありの有害事象発現状況を表 2.7.4.7-40 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者における関連ありの有害事象の発現率は性別では男性で 12.0% (77/642)、女性で 10.3% (67/653) であった。年齢別では 20 歳以上 40 歳未満で 11.6% (104/894)、40 歳以上 65 歳未満で 10.2% (38/374)、65 歳以上で 11.1% (2/18) であった。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者における関連ありの有害事象の発現率は性別では男性で 3.3% (5/151)、女性で 8.0% (10/125) であった。年齢別では 6 歳未満で 10.7% (3/28)、6 歳以上 13 歳未満で 4.9% (10/204)、13 歳以上 16 歳未満で 3.2% (1/31)、16 歳以上で 7.7% (1/13) であった。体重別では 20 kg 未満で 7.3% (3/41)、20 kg 以上 40 kg 未満で 6.0% (10/166)、40 kg 以上で 2.9% (2/69) であった。

その他、成人の感染被験者のうち、日本国内被験者における背景因子別の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-41 に、成人の感染被験者のうち、65 歳以上の高齢者における背景因子別の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-42 に示す。

2.1.1.4 投与方法、投与量別発現状況

2.1.1.4.1 単回投与の投与量別有害事象の発現状況

投与回数別有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-43 に、成人における単回投与時の投与量別有害事象発現状況（発現率 1.0%以上）を表 2.7.4.2-11 に示す。

このうち、CS-8958 が単回投与された成人の感染被験者で有害事象は 5 mg 投与群で 26.6% (21/79)、10 mg 投与群で 30.5% (43/141)、20 mg 投与群で 27.6% (128/463)、40 mg 投与群で 22.0% (114/519) に認められた。

用量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向は確認されなかった。

2.7.4 臨床的安全性

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

表 2.7.4.2-11 単回投与時の投与量別有害事象（発現率 1.0%以上）発現状況
（感染被験者）成人

器官別大分類 ^{a)}	投与群	感染被験者							
		CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg	
		評価被験者数		141		463		519	
	基本語 ^{a)}	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害	腹部膨満	1	(1.3)	0	(-)	4	(0.9)	0	(-)
	下痢	7	(8.9)	11	(7.8)	24	(5.2)	35	(6.7)
	腸炎	0	(-)	2	(1.4)	4	(0.9)	2	(0.4)
	悪心	4	(5.1)	3	(2.1)	8	(1.7)	5	(1.0)
	口内炎	1	(1.3)	0	(-)	1	(0.2)	3	(0.6)
	嘔吐	1	(1.3)	1	(0.7)	2	(0.4)	1	(0.2)
全身障害および 投与局所様態	発熱	0	(-)	2	(1.4)	1	(0.2)	1	(0.2)
感染症および寄 生虫症	気管支炎	1	(1.3)	0	(-)	5	(1.1)	3	(0.6)
	慢性副鼻腔炎	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
	胃腸炎	1	(1.3)	0	(-)	3	(0.6)	4	(0.8)
	鼻咽頭炎	1	(1.3)	1	(0.7)	4	(0.9)	14	(2.7)
	口腔ヘルペス	0	(-)	2	(1.4)	3	(0.6)	2	(0.4)
臨床検査	アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	0	(-)	1	(0.7)	7	(1.5)	5	(1.0)
	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	1	(1.3)	0	(-)	5	(1.1)	1	(0.2)
	肝機能検査異常	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
	尿蛋白	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
	白血球数増加	3	(3.8)	0	(-)	2	(0.4)	4	(0.8)
	血小板数増加	0	(-)	0	(-)	8	(1.7)	3	(0.6)
筋骨格系および 結合組織障害	筋骨格硬直	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)
神経系障害	浮動性めまい	1	(1.3)	3	(2.1)	6	(1.3)	3	(0.6)
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害	咳嗽	1	(1.3)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)
	鼻出血	1	(1.3)	1	(0.7)	0	(-)	1	(0.2)
	鼻漏	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)
	上気道の炎症	2	(2.5)	1	(0.7)	3	(0.6)	0	(-)

a) MedDRA/J V.12.0

2.7.4 臨床的安全性

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

小児の感染被験者における単回投与時の投与量別有害事象発現状況（発現率 1.0%以上）を表 2.7.4.2-12 に示す。

このうち、CS-8958 が単回投与された小児の感染被験者の有害事象は 20 mg 投与群で 30.6% (41/134)、40 mg 投与群で 25.2% (33/131) に認められた。

皮膚および皮下組織障害の湿疹、発疹の有害事象は 20 mg 投与群では認められなかったが、40 mg 投与群では 4 名に発現した。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は否定された。その他、CS-8958 の投与量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向は確認されなかった。

表 2.7.4.2-12 単回投与時の投与量別有害事象（発現率 1.0%以上）発現状況
（感染被験者）小児

器官別大分類 ^{a)}	投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg	
	評価被験者数	134		131	
	基本語 ^{a)}	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害	下痢	7	(5.2)	4	(3.1)
	嘔吐	3	(2.2)	2	(1.5)
全身障害および投与局所様態	発熱	3	(2.2)	0	(-)
感染症および寄生虫症	気管支炎	4	(3.0)	2	(1.5)
	胃腸炎	6	(4.5)	2	(1.5)
	鼻咽頭炎	1	(0.7)	3	(2.3)
精神障害	譫妄	2	(1.5)	1	(0.8)
	異常行動	1	(0.7)	2	(1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	2	(1.5)	2	(1.5)
	上気道の炎症	5	(3.7)	7	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0	(-)	2	(1.5)
	発疹	0	(-)	2	(1.5)

a) MedDRA/J V.12.0

2.1.1.4.2 単回投与の投与量別関連ありの有害事象発現状況

投与回数別関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-44 に示す。

CS-8958 が単回投与された成人の感染被験者で関連ありの有害事象は 5 mg 投与群で 16.5% (13/79)、10 mg 投与群で 14.9% (21/141)、20 mg 投与群で 11.0% (51/463)、40 mg 投与群で 10.2% (53/519) に認められた。CS-8958 の投与量の増加に伴って特定の事象が増加する傾向は確認されなかった。

CS-8958 が単回投与された小児の感染被験者で関連ありの有害事象は 20 mg 投与群で 5.2% (7/134)、40 mg 投与群で 5.3% (7/131) に認められた。CS-8958 の投与量の増加に伴って特定の事象が増加する傾向は確認されなかった。

2.7.4 臨床的安全性

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

2.1.1.4.3 反復投与時の有害事象の発現状況

反復投与時の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-13 に示す。

CS-8958 が反復投与（20 mg × 2 回投与）された成人の感染被験者で有害事象は 20.4%（19/93）、小児の感染被験者では、27.3%（3/11）に認められた。反復投与時の有害事象の発現率は単回投与時と比べ大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.2-13 反復投与時の有害事象発現状況（感染被験者）

器官別大分類 ^{a)}	投与群	成人		小児	
		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 20 mg 2 回	
		93		11	
		被験者数	(%)	被験者数	(%)
全体	評価被験者数	93		11	
	基本語 ^{a)}				
全体		19	(20.4)	3	(27.3)
胃腸障害	全体	5	(5.4)	1	(9.1)
	下痢	1	(1.1)	1	(9.1)
	胃炎	1	(1.1)	0	(-)
	過敏性腸症候群	1	(1.1)	0	(-)
	口内炎	2	(2.2)	0	(-)
	口の錯感覚	1	(1.1)	0	(-)
	全身障害および投与局所様態	1	(1.1)	0	(-)
肝胆道系障害	疲労	1	(1.1)	0	(-)
	全体	1	(1.1)	0	(-)
肝機能異常	全体	1	(1.1)	0	(-)
	肝機能異常	1	(1.1)	0	(-)
感染症および寄生虫症	全体	5	(5.4)	1	(9.1)
	気管支炎	1	(1.1)	0	(-)
	胃腸炎	1	(1.1)	0	(-)
	急性中耳炎	0	(-)	1	(9.1)
	咽頭炎	1	(1.1)	0	(-)
	扁桃炎	1	(1.1)	0	(-)
	口腔ヘルペス	1	(1.1)	0	(-)
	臨床検査	3	(3.2)	0	(-)
臨床検査	全体	3	(3.2)	0	(-)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	0	(-)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(1.1)	0	(-)
	白血球数増加	1	(1.1)	0	(-)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2	(2.2)	0	(-)
	筋肉痛	1	(1.1)	0	(-)
	変形性脊椎炎	1	(1.1)	0	(-)
	神経系障害	4	(4.3)	0	(-)
神経系障害	頭痛	4	(4.3)	0	(-)
	皮膚および皮下組織障害	1	(1.1)	1	(9.1)
皮膚および皮下組織障害	全体	1	(1.1)	1	(9.1)
	皮膚びらん	0	(-)	1	(9.1)
	蕁麻疹	1	(1.1)	0	(-)

a) MedDRA/J V.12.0

2.1.1.4.4 反復投与時の関連ありの有害事象発現状況

感染被験者における反復投与時の関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.7-44 に示す。

CS-8958 が反復投与（20 mg × 2 回投与）された成人の感染被験者で関連ありの有害事象は 6.5%（6/93）、小児の感染被験者では、9.1%（1/11）に認められた。反復投与時の関連ありの有害事象の発現率は単回投与時と比べ大きな違いは認められなかった。

2.1.1.5 発現状況の経時推移

2.1.1.5.1 有害事象発現の経日的推移

成人の感染被験者の各投与群における有害事象発現の経日推移を表 2.7.4.7-45 に、小児の感染被験者の各投与群における有害事象発現の経日推移を表 2.7.4.7-46 に示す。

単回投与である CS-8958 と、5 日間の反復投与を行う対照薬のリン酸オセルタミビルと比較して、有害事象の発現時期に違いが認められるかを評価するため、日ごとの有害事象の発現状況を集計した。CS-8958 が投与された成人の感染被験者 1295 名では、1 日目（投与日）に有害事象が発現した被験者の割合は 3.1%（40 名）で、2 日目は 5.5%（71 名）、3 日目は 3.0%（39 名）、4 日目は 2.3%（30 名）であり、5 日目以降は 2%以下の発現率であった。リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者 513 名では、1 日目に有害事象が発現した被験者の割合は 3.5%（18 名）で、2 日目は 6.8%（35 名）、3 日目は 2.9%（15 名）、4 日目は 1.6%（8 名）、5 日目は 2.1%（11 名）、6 日目以降は 2%以下の発現率であった。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者 276 名では、1 日目（投与日）に有害事象が発現した被験者の割合は 5.1%（14 名）で、2 日目は 5.1%（14 名）、3 日目は 1.8%（5 名）、4 日目は 3.3%（9 名）であり、5 日目以降は 2%以下の発現率であった。リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者 62 名では、1 日目に有害事象が発現した被験者の割合は 3.2%（2 名）で、2 日目は 1.6%（1 名）、3 日目は 3.2%（2 名）、4 日目は 6.5%（4 名）、5 日目は 4.8%（3 名）、6 日目以降は 3.2%以下の発現率であった。

CS-8958 投与群では、成人も小児も投与後早期に有害事象が認められ、6 日目以降の有害事象の発現は比較的少ない傾向が認められた。

関連ありの有害事象の経日推移は表 2.7.4.7-47 及び表 2.7.4.7-48 に示す。

2.1.2 死亡

全臨床試験を通じ、治験期間中に死亡した被験者は認められなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団で、試験ごとに規定した有害事象収集期間中に認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-14 に、有害事象収集期間後に認められた重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-15 に示す。有害事象収集期間中、CS-8958 が投与された被験者に重篤な有害事象は発現せず、リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者 513 名中の 2 名に 2 件、死亡以外の重篤な有害事象が認められた。

リン酸オセルタミビル投与被験者に認められた重篤な有害事象は、「肺炎」が 1 名、「ワレンベルグ症候群」が 1 名であった。有害事象を重篤と判定した理由は、「治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの」で、ともに治験薬との関連はなしとされた。いずれの有害事象も回復又は軽快が確認されている。詳細は「2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明」に記載した。

また、以下に収集期間後に認められた有害事象について記述する。

1 名は妊娠している事実を知らずに治験薬 (CS-8958) が投与された被験者が出産した新生児で、その有害事象は胎児期に認められた「脳室拡張」及び出生後に認められた「脳奇形」、「低位耳介」、「小顎症」であった。有害事象を重篤と判定した理由は「脳室拡張」は「障害のおそれ」、「脳奇形」は「障害」及び「先天異常」、「低位耳介」及び「小顎症」は「先天異常」であった。いずれの事象も治験薬との関連はありとされ未回復である。詳細は「2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用」に記載した。

もう 1 名は GCP 違反により安全性解析対象集団から除外した CS-8958 が投与された被験者で、有害事象は「細菌性腸炎」であった。有害事象を重篤と判定した理由は「治療のため入院又は入院期間の延長が必要なもの」であった。治験薬との関連はなしとされ、本有害事象の回復が確認されている。詳細は「2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明」に記載した。

非感染被験者 136 名と小児の感染被験者 338 名に重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.2-14 重篤な有害事象一覧（有害事象収集期間中）

治験実施計画書番号 投与群	地域	年齢（歳） 性別	有害事象名 基本語 ^{a)}	発現まで の日数 ^{b)}	重症度	重篤判定 理由	転帰 持続期間 ^{b)}	因果 関係
CS8958-A-J301 リン酸オセル タミビル	台湾	2 男	肺炎	6 日	中等度	入院又は 入院の延長	回復 10 日	関連 なし
CS8958-A-J301 リン酸オセル タミビル	日本	4 男	ワレンベルグ 症候群	6 日	重度	入院又は 入院の延長	軽快 31 日	関連 なし

a) MedDRA/J V.12.0

b) 発現までの日数：発現日 - 治験薬投与日 + 1 持続期間：消失日 - 発現日 + 1 日

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象一覧（有害事象収集期間後）

治験実施計画書番号 投与群	地域	年齢（歳） 性別	対象者	有害事象名 基本語 ^{a)}	発現まで の日数 ^{b)}	重篤判定 理由	転帰	因果 関係
CS8958-A-J301 CS-8958 40 mg	日本	2 女	胎児	脳室拡張	122 日	障害の おそれ	未回復	関連 あり
			新生児	脳奇形 低位耳介 小顎症	177 日	先天異常 障害	未回復	関連 あり

a) MedDRA/J V.12.0

b) 発現までの日数：発現日 - 治験薬投与日 + 1

2.1.4 その他の重要な有害事象

「2.7.4.1.1.2.1 有害事象の定義」に記載したとおり、有害事象のうち、「重度と判定された有害事象」及び「中止に至った有害事象」を「その他の重要な有害事象」とし、以下に記述する。

2.1.4.1 重度の有害事象

重度の有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.4.2-16 に示す。また、発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.2-6、表 2.7.4.2-8、及び表 2.7.4.7-27 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者 1295 名における重度の有害事象の内訳は気管支炎が 0.2%（3 名）、急性副鼻腔炎が 0.2%（2 名）、扁桃炎が 0.2%（2 名）で、重度の関連ありの有害事象の内訳は胃腸障害が 0.2%（3 名）であった。リン酸オセルタミビルが投与された成人の感染被験者 513 名における重度の有害事象の内訳は気管支炎が 0.6%（3 名）、神経系障害が 0.4%（2 名）で、重度の関連ありの有害事象の内訳は気管支炎が 0.2%（1 名）であった。いずれの有害事象も回復又は軽快が確認された。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者 276 名における重度の有害事象の内訳は気管支炎が 0.4%（1 名）で、重度の関連ありの有害事象は認められなかった。リン酸オセルタミビルが投与された小児の感染被験者 62 名における重度の有害事象の内訳はインフルエンザが 3.2%（2 名）で、重度の関連ありの有害事象は認められなかった。いずれの有害事象も回復が確認された。

非感染被験者では重度の有害事象は確認されなかった。

2.7.4 臨床的安全性

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

表 2.7.4.2-16 重度の有害事象一覧

治験実施 計画書番号	投与群	有害事象名 基本語 ^{a)}	発現 までの 日数 (日) ^{b)}	有害事象に 対する処置		転帰	持続 期間 (日) ^{b)}	因果 関係
				治験薬の 投与変更	その他 の処置			
CS8958-A-J201	CS-8958 20 mg	急性副鼻腔炎	7	なし	あり	回復	9	関連 なし
CS8958-A-J201	リン酸 オセルタミビル	鼻咽頭炎	7	なし	あり	回復	5	関連 なし
CS8958-A-A202	CS-8958 10 mg	嘔吐	3	なし	薬物 治療	回復	4	関連 あり
CS8958-A-A202	CS-8958 10 mg	胃腸の炎症	2	なし	薬物 治療	回復	4	関連 あり
CS8958-A-A202	CS-8958 20 mg	扁桃炎	5	中止	薬物 治療	回復	8	関連 なし
CS8958-A-A202	CS-8958 20 mg	咽頭炎	3	なし	薬物 治療	回復	4	関連 なし
CS8958-A-J203	CS-8958 20 mg 2 回	気管支炎	5	なし	薬物 治療	回復	13	関連 なし
CS8958-A-J203	CS-8958 20 mg 2 回	扁桃炎	10	なし	薬物 治療	回復	9	関連 なし
CS8958-A-J203	リン酸 オセルタミビル	気管支炎	7	なし	薬物 治療	回復	9	関連 なし
CS8958-A-J301	CS-8958 20 mg	蕁麻疹	5	なし	薬物 治療	回復	8	関連 あり
CS8958-A-J301	CS-8958 20 mg	肺炎	8	なし	薬物 治療	回復	15	関連 なし
CS8958-A-J301	CS-8958 20 mg	急性副鼻腔炎	2	なし	薬物 治療	回復	20	関連 なし
CS8958-A-J301	CS-8958 20 mg	下痢	2	なし	薬物 治療	回復	2	関連 あり
CS8958-A-J301	CS-8958 40 mg	気管支炎	10	なし	薬物 治療	回復	15	関連 なし
CS8958-A-J301	CS-8958 40 mg	気管支肺炎	6	なし	薬物 治療	回復	16	関連 なし
CS8958-A-J301	CS-8958 40 mg	異常な夢	1	中止	なし	回復	3	関連 あり
CS8958-A-J301	リン酸 オセルタミビル	蕁麻疹	8	なし	薬物 治療	回復	7	関連 なし
CS8958-A-J301	リン酸 オセルタミビル	気管支炎	5	なし	薬物 治療	回復	24	関連 あり
CS8958-A-J301	リン酸 オセルタミビル	ワレンベルグ 症候群	6	なし	入院又は入 院の延長	軽快	31	関連 なし
CS8958-A-J301	リン酸 オセルタミビル	気管支炎	5	中止	薬物 治療	回復	10	関連 なし
CS8958-A-J301	リン酸 オセルタミビル	上気道の炎症	10	なし	薬物 治療	回復	20	関連 なし
CS8958-A-J301	リン酸 オセルタミビル	頭痛	13	なし	薬物 治療	回復	1	関連 なし
CS8958-A-J304	CS-8958 40 mg	気管支炎	5	なし	薬物 治療	回復	12	関連 なし
CS8958-A-J302	CS-8958 20 mg	気管支炎	12	なし	薬物 治療	回復	8	関連 なし
CS8958-A-J302	リン酸 オセルタミビル	インフルエンザ	16	なし	薬物 治療	回復	10	関連 なし
CS8958-A-J302	リン酸 オセルタミビル	インフルエンザ	14	なし	薬物 治療	回復	6	関連 なし

a) MedDRA/J V.12.0

b) 発現までの日数：発現日 - 治験薬投与日 + 1 持続期間：消失日 - 発現日 + 1 日

2.7.4 臨床的安全性

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

2.1.4.2 治験中止に至った有害事象

有害事象発現により治験中止に至った被験者の一覧を表 2.7.4.7-49 に示す。

成人感染被験者での治験中止に至った有害事象は CS-8958 10 mg 群 1 名、20 mg 群 6 名、20 mg 2 回群 2 名、40 mg 群 4 名、リン酸オセルタミビル群 3 名、プラセボ群 1 名に認められ、CS-8958 投与群全体での発現率は 1.0% (13/1295) あった。いずれの有害事象とも回復又は軽快が確認された。

小児感染被験者での治験中止に至った有害事象は CS-8958 20 mg 群 1 名、リン酸オセルタミビル群 2 名に認められ、CS-8958 投与群全体での発現率は 0.4% (1/276) であった。いずれの有害事象も回復が確認された。

成人感染被験者、小児感染被験者ともに、CS-8958 投与群で認められた中止に至った有害事象は反復投与した被験者を含めてすべて治験薬の投与完了後の発現及び治験中止であった。

非感染被験者では有害事象発現により治験中止に至った被験者は確認されなかった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

感染被験者における器官別大分類ごとの比較的良好に見られる（発現率 3.0%以上）有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-17 に、比較的良好に見られる有害事象（関連あり）発現状況を表 2.7.4.7-50 に示す。

CS-8958 が投与された成人の感染被験者 1295 名で比較的良好に見られる器官別大分類ごとの有害事象とその発現率は胃腸障害 10.3% (134 名)、感染症および寄生虫症 6.1% (79 名)、臨床検査 4.2% (54 名) であった。また、比較的良好に見られる関連ありの有害事象とその発現率は胃腸障害 7.4% (96 名) であった。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者 276 名で比較的良好に見られる有害事象とその発現率は感染症および寄生虫症 8.3% (23 名)、胃腸障害 6.9% (19 名)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 6.2% (17 名) であった。また、比較的良好に見られる関連ありの有害事象とその発現率は胃腸障害 5.4% (15 名) であった。

表 2.7.4.2-17 器官別大分類ごとの有害事象発現状況（発現率 3.0%以上） 感染被験者

投与群	CS-8958 成人		リン酸オセル タミビル 成人		プラセボ 成人		CS-8958 小児		リン酸オセル タミビル 小児	
	評価被験者数		1295		513		62		276	
器官別大分類 ^{a)}	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
胃腸障害	134	(10.3)	67	(13.1)	4	(6.5)	19	(6.9)	6	(9.7)
感染症および寄生虫症	79	(6.1)	38	(7.4)	2	(3.2)	23	(8.3)	12	(19.4)
臨床検査	54	(4.2)	12	(2.3)	6	(9.7)	4	(1.4)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	(1.7)	12	(2.3)	1	(1.6)	17	(6.2)	7	(11.3)
皮膚および皮下組織障害	11	(0.8)	9	(1.8)	1	(1.6)	8	(2.9)	2	(3.2)

a) MedDRA/J V.12.0

小児と成人で、器官別大分類ごとの有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。発現率の高かった「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」は以下に要約して記載した。「臨床検査」は「2.7.4.3.1 臨床検査の有害事象発現状況」に記載した。

2.1.5.1 胃腸障害

成人の感染被験者における胃腸障害の有害事象を表 2.7.4.7-6 に、小児の感染被験者における胃腸障害の有害事象を表 2.7.4.7-7 に示す。

成人の感染被験者での胃腸障害の有害事象は CS-8958 投与群の 10.3% (134/1295)、リン酸オセルタミビル投与群の 13.1% (67/513)、プラセボ投与群の 6.5% (4/62) に認められた。そのうち関連ありの有害事象は CS-8958 投与群の 7.4% (96/1295)、リン酸オセルタミビル投与群の 9.6% (49/513)、プラセボ投与群の 1.6% (1/62) に認められた。CS-8958 投与群で認められた関連ありの胃腸障害の内訳は下痢 5.1% (66/1295)、悪心 1.0% (13/1295)、腹部膨満 0.3% (4/1295)、口内炎 0.3% (4/1295) であった。一方、リン酸オセルタミビル投与群で認められた関連ありの胃腸障害の内訳は下痢 7.0% (36/513)、嘔吐 1.6% (8/513)、悪心 1.4% (7/513)、胃炎 0.4% (2/513) であった。関連ありの胃腸障害のうち、重度のものは CS-8958 投与群の 0.2% (3/1295) に認められ、その内訳は下痢 (1 名)、嘔吐 (1 名)、胃腸の炎症 (1 名) であった。

小児の感染被験者における胃腸障害の有害事象は CS-8958 投与群の 6.9% (19/276)、リン酸オセルタミビル投与群の 9.7% (6/62) に認められた。そのうち関連ありの有害事象は CS-8958 投与群の 3.3% (9/276)、リン酸オセルタミビル投与群の 4.8% (3/62) に認められた。CS-8958 投与群で認められた関連ありの胃腸障害の内訳は下痢 2.9% (8/276)、嘔吐 1.1% (3/276) であった。一方、リン酸オセルタミビル投与群で認められた関連ありの胃腸障害の内訳は嘔吐 3.2% (2/62)、下痢 1.6% (1/62) であった。関連ありの胃腸障害のうち、重度のものは認められなかった。

胃腸障害の有害事象により治験中止に至った小児の感染被験者はいなかった。

2.1.5.2 感染症および寄生虫症

成人の感染被験者における感染症および寄生虫症の有害事象を表 2.7.4.7-6 に、小児の感染被験者における感染症および寄生虫症の有害事象を表 2.7.4.7-7 に示す。

成人の感染被験者での感染症および寄生虫症の有害事象は CS-8958 投与群の 6.1% (79/1295)、リン酸オセルタミビル投与群の 7.4% (38/513)、プラセボ投与群の 3.2% (2/62) に認められた。そのうち関連ありの有害事象は CS-8958 投与群の 0.2% (3/1295)、リン酸オセルタミビル投与群の 0.4% (2/513) に認められた。CS-8958 投与群で認められた関連ありの感染症および寄生虫症の内訳は胃腸炎 0.2% (2/1295)、鼻咽頭炎 0.1% (1/1295) であった。一方、リン酸オセルタミビル投与群で認められた関連ありの感染症および寄生虫症の内訳は気管支炎 0.2% (1/513)、胃腸炎 0.2% (1/513) であった。関連ありの感染症および寄生虫症のうち、重度のものはリン酸オセルタミビル群の 0.2% (1/513) に認められ、

その内訳は気管支炎（1名）であった。感染症および寄生虫症の有害事象により治験中止となった成人の感染被験者はいなかった。

小児の感染被験者での感染症および寄生虫症の有害事象は CS-8958 投与群の 8.3% (23/276)、リン酸オセルタミビル投与群の 19.4% (12/62) に認められた。そのうち関連ありの有害事象は CS-8958 投与群の 0.4% (1/276) に認められた。CS-8958 投与群で認められた関連ありの感染症および寄生虫症の内訳は胃腸炎 0.4% (1/276) であった。関連ありの感染症および寄生虫症のうち、重度及び重篤なものは認められなかった。感染症および寄生虫症の有害事象により治験中止となった小児の感染被験者はいなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象は「2.7.4.2.1.2 死亡」、「2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象」に記載した。その他の重要な有害事象の被験者ごとの有害事象一覧は「2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象」に記載した。また、重篤な有害事象の詳細は CTD 第 5 部の添付資料（治験総括報告書）の「12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」に記載した。

本項では、第 III 相国際共同試験で重篤な有害事象が有害事象収集期間中に認められた 2 名について記述する。なお、GCP 違反により安全性評価対象から除外され、かつ有害事象収集期間後に重篤な有害事象（細菌性腸炎）を発症した被験者 1 名は本項に併せて記述した。

i) 肺炎

被験者背景：リン酸オセルタミビル群、2 歳、男性

被験者はインフルエンザを発症し、翌日に本治験へ参加した。同日、治験薬の服用を開始し、5 日間の服用を完了した。被験者は服用完了翌日の朝から上腹部痛を訴え、同日、右中葉及び左下葉の肺炎のため入院した。治験責任医師は併用禁止薬による治療が必要と判断し、当該被験者の治験を中止した（服用完了 2 日後）。被験者はアンピシリンナトリウム、スルバクタム、及びクラリスロマイシンによる治療を受け、入院 3 日後に退院した。治験責任医師は治験薬との関連なしと判定した。

ii) ワレンベルグ症候群

被験者背景：リン酸オセルタミビル群、4 歳、男性

被験者は以前より回転性めまい、右後頭部頭痛を自覚し、治験実施医療機関で MRI（magnetic resonance imaging：頭部核磁気共鳴画像）及び MRA（magnetic resonance angiography：核磁気血管画像）検査を受け、MRA 検査にて右椎骨動脈の信号不良を指摘された。

被験者は検査の前日よりインフルエンザ症状を自覚していたため、治験実施診療科を受診し本治験へ参加、治験薬の服用を開始し 5 日間の服用を完了した。

被験者が服用完了日の午前 4 時にトイレのために起床したときに、左下肢の脱力感、感覚異常、及び軽度のふらつきがあり、同日、脳神経外科を受診、頭部 MRI 検査を施行後、精査加療目的で入院となった。治験責任医師は治験継続が好ましくないと判断し、

当該被験者の治験を中止した。被験者の入院時の所見は意識清明、脳神経系の異常なし、下肢の腱反射に軽度低下あり、左下肢の温痛覚低下あり、頭部 MRI 検査で新鮮な梗塞なしであった。治験責任医師は動脈の壁が一部剥がれ、延髄の一部で小さな梗塞が起こったものと考え、本治験への参加直前の MRI 検査で椎骨動脈解離が指摘されていることから、治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

iii) 細菌性腸炎（安全性評価対象除外症例）

被験者背景：CS-8958 20 mg 群、21歳、女性

被験者は本治験へ参加、治験薬の服用を開始し 5 日間の服用を完了した。服用完了 7 日後の受診時の血液学的検査で白血球数の増加（12100/ μ L）を認めたため、追跡調査を実施することとした。白血球数の増加以外には有害事象は認められなかった。

服用完了 11 日後に下痢が発現し、被験者は翌日他院へ受診、細菌性腸炎と診断され入院した。ホスホマイシン、ポリカルボフィルカルシウム、酪酸菌製剤、大腸菌死菌製剤による治療を受け、入院 3 日後に回復、入院 6 日後に退院した。退院 9 日後の治験実施医療機関受診時には、細菌性腸炎は回復していた。治験責任医師は治験薬の服用終了後の発現であることから、治験薬との因果関係を関連なしと判定した。

3. 臨床検査値の評価

治験責任医師又は治験分担医師は各治験実施計画に規定された実施時期に採血、採尿を行い、検査項目ごとに治験薬投与前後の基準値逸脱の有無を確認し、安全性を評価した。基準範囲の逸脱を確認した検査項目は逸脱理由を、「生理的変動」、「対象疾患による変動」（非感染症対象試験を除く）、「その他の変動」、「臨床的に有意な異常変動」に分類し、「臨床的に有意な異常変動」については有害事象として取り扱った。

3.1 臨床検査の有害事象発現状況

成人の臨床検査の有害事象発現状況を表 2.7.4.3-1 に示す。

成人の感染被験者では CS-8958 投与群の 4.2%（54/1295）で臨床検査の有害事象が認められた。このうち、重度のものは認められなかった。また、0.5%以上の発現率の臨床検査の有害事象の内訳はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1.0%（13/1295）、血小板数増加 0.8%（11/1295）、白血球数増加 0.8%（10/1295）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.6%（8/1295）であった。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.3-1 臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況（感染被験者）成人

基本語 ^{a)}	投与群		評価被験者数		CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル		プラセボ	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
全体	5	(6.3)	4	(2.8)	23	(5.0)	19	(3.7)	3	(3.2)	54	(4.2)	12	(2.3)	6	(9.7)				
アスニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	(-)	1	(0.7)	7	(1.5)	5	(1.0)	0	(-)	13	(1.0)	3	(0.6)	2	(3.2)				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	0	(-)	5	(1.1)	1	(0.2)	1	(1.1)	8	(0.6)	1	(0.2)	2	(3.2)				
血中ビリルビン増加	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)	0	(-)				
血中ブドウ糖増加	0	(-)	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
血中カリウム減少	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)				
血中カリウム増加	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
C-反応性蛋白増加	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(-)	1	(0.7)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)	3	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)				
尿中ブドウ糖陽性	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(1.1)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(-)				
ヘマトクリット減少	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)	1	(1.6)				
尿中血陽性	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
ヘモグロビン減少	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)	1	(1.6)				
肝機能検査異常	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
総蛋白増加	0	(-)	1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
尿蛋白	1	(1.3)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
白血球数減少	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	2	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)				
白血球数増加	3	(3.8)	0	(-)	2	(0.4)	4	(0.8)	1	(1.1)	10	(0.8)	3	(0.6)	1	(1.6)				
血小板数増加	0	(-)	0	(-)	8	(1.7)	3	(0.6)	0	(-)	11	(0.8)	1	(0.2)	1	(1.6)				
好酸球百分率増加	0	(-)	0	(-)	3	(0.6)	2	(0.4)	0	(-)	5	(0.4)	1	(0.2)	0	(-)				
好中球百分率減少	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(-)				
好中球百分率増加	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
単球百分率増加	0	(-)	1	(0.7)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	2	(0.2)	0	(-)	2	(3.2)				
リンパ球百分率増加	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(-)				
尿中蛋白陽性	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	1	(0.2)	2	(3.2)				
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				
尿検査異常	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	0	(-)	0	(-)				

a) MedDRA/J V.12.0

2.7.4 臨床的安全性

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

小児の臨床検査の有害事象発現状況を表 2.7.4.3-2 に示す。

小児の感染被験者の CS-8958 投与群の 1.4% (4/276) で臨床検査の有害事象が認められた。このうち、重度のものは認められなかった。また、0.5%以上の発現率の臨床検査の有害事象の内訳はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 0.7% (2/276)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.7% (2/276) であった。

表 2.7.4.3-2 臨床検査（器官別大分類）の有害事象発現状況（感染被験者）小児

基本語 ^{a)}	投与群	CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2 回		CS-8958 全体		リン酸オセル タミビル	
	評価被験者数	134		131		11		276		62	
		被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
全体		3	(2.2)	1	(0.8)	0	(-)	4	(1.4)	1	(1.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1	(0.7)	1	(0.8)	0	(-)	2	(0.7)	0	(-)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1	(0.7)	1	(0.8)	0	(-)	2	(0.7)	0	(-)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	0	(-)
好酸球百分率増加		1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	0	(-)
尿中蛋白陽性		1	(0.7)	0	(-)	0	(-)	1	(0.4)	1	(1.6)

a) MedDRA/J.V.12.0

非感染被験者では、CS-8958 投与群の 6.1% (7/114) に臨床検査の有害事象が認められた。このうち、重度のものは認められなかった。また、1.0%以上の発現率の臨床検査の有害事象の内訳は C-反応性蛋白増加 1.8% (2 名)、白血球数増加 1.8% (2 名) であった。

3.2 臨床検査値の平均値の投与前後の変化

成人感染被験者のうち、CS-8958 が投与された日本国内被験者の臨床検査値の平均値の投与前後の変化の要約を表 2.7.4.3-3 に示す。

成人感染被験者のうち、CS-8958 が投与された日本国内被験者で増加傾向にあった臨床検査項目は「血小板数」、「好酸球」、「好塩基球」、「リンパ球」で、減少傾向にあった臨床検査項目は「好中球」、「単球」、「CRP」であった。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.3-3 臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）成人・日本

検査項目	単位	投与前		投与後		変化量		被験者数			
		算術 平均値	標準 偏差	算術 平均値	標準 偏差	算術 平均値	標準 偏差	投与 前	投与 後		
血液学的検査	白血球数	/mL	6366.3	2010.9	6478.4	1952.1	143.6	2069.1	1030	999	
	赤血球数	×10 ⁴ /m	447.5	42.9	441.2	43.7	-6.3	21.7	1031	999	
	ヘモグロビン	g/dl	13.96	1.56	13.70	1.60	-0.26	0.68	1031	999	
	ヘマトクリット値	%	40.61	4.33	39.91	4.37	-0.69	2.04	1031	999	
	血小板数	×10 ⁴ /m	21.54	5.25	31.25	7.10	9.77	5.32	1025	997	
	白血球分画	好中球	%	73.50	9.44	57.51	8.99	-15.91	11.78	1030	999
		好酸球	%	1.01	1.62	2.53	2.25	1.53	1.89	1030	999
		好塩基球	%	0.30	0.39	0.55	0.47	0.25	0.62	1030	999
		単球	%	9.55	3.45	7.21	1.92	-2.34	3.53	1030	999
		リンパ球	%	15.64	7.38	32.20	7.93	16.48	9.82	1030	999
血液生化学検査	総蛋白	g/dL	7.28	0.43	7.07	0.37	-0.21	0.39	1033	1001	
	アルブミン	g/dL	4.46	0.25	4.34	0.24	-0.12	0.25	1033	1001	
	A/G 比	-	1.61	0.20	1.62	0.22	0.00	0.13	1033	1001	
	総ビリルビン	mg/dL	0.61	0.30	0.65	0.29	0.04	0.27	1033	1001	
	AST (GOT)	IU/l/37°C	24.9	12.2	21.0	8.7	-3.9	10.2	1033	1001	
	ALT (GPT)	IU/l/37°C	24.0	18.5	22.2	17.9	-1.8	12.1	1033	1001	
	ALP	IU/l/37°C	204.1	56.7	209.5	60.1	5.3	31.1	1033	1001	
	γ-GT (γ-GTP)	IU/l/37°C	34.7	45.8	31.2	38.9	-3.6	16.3	1033	1001	
	LDH	IU/l/37°C	167.1	33.7	160.5	29.1	-6.6	28.8	1033	1001	
	BUN	mg/dL	10.5	3.0	12.4	3.1	1.9	2.9	1033	1001	
	クレアチニン	mg/dL	0.748	0.177	0.679	0.143	-0.070	0.083	1033	1001	
	Na	mEq/L	138.2	2.3	140.8	1.8	2.5	2.5	1033	1001	
	K	mEq/L	3.97	0.34	4.13	0.33	0.16	0.38	1033	1001	
	CRP	mg/dL	1.62	1.60	0.15	0.57	-1.46	1.64	1033	1001	

CS-8958 が投与された小児の臨床検査値の平均値の投与前後の変化の要約を表 2.7.4.3-4 に示す。

CS-8958 が投与された小児の感染被験者で増加傾向にあった臨床検査項目は「好酸球」、「好塩基球」、「リンパ球」で、減少傾向にあった臨床検査項目は「白血球数」、「好中球」、「単球」、「ALP」、「CRP」であった。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.3-4 臨床検査値の投与前後の変化（感染被験者）小児

検査項目	単位	投与前		投与後		変化量		被験者数	
		算術 平均値	標準 偏差	算術 平均値	標準 偏差	算術 平均値	標準 偏差	投与 前	投与 後
血液学的検査	白血球数	/mL	6129.0	2030.0	5132.4	1710.7	-992.8	2260.2	271 271
	赤血球数	×10 ⁴ /m	460.95	32.91	463.25	33.85	2.16	24.57	272 271
	ヘモグロビン	g/dL	13.17	0.98	13.20	0.94	0.03	0.70	272 271
	ヘマトクリット値	%	38.77	2.96	38.80	2.83	0.00	2.18	272 271
	血小板数	×10 ⁴ /m	22.70	5.12	23.67	6.40	0.96	5.14	270 269
	好中球	%	72.91	10.85	41.42	12.65	-31.44	16.73	271 271
	好酸球	%	0.55	1.01	2.55	2.35	1.99	2.28	271 271
	好塩基球	%	0.23	0.33	0.41	0.41	0.18	0.48	271 271
	単球	%	9.38	3.53	7.08	2.54	-2.34	3.90	271 271
	リンパ球	%	16.83	8.81	48.22	11.85	31.39	14.60	271 271
	総蛋白	g/dL	7.27	0.40	7.06	0.42	-0.21	0.41	276 272
血液生化学検査	アルブミン	g/dL	4.54	0.20	4.28	0.23	-0.26	0.25	276 272
	A/G 比	-	1.682	0.206	1.557	0.188	-0.124	0.146	276 272
	総ビリルビン	mg/dL	0.465	0.218	0.379	0.162	-0.086	0.186	276 272
	AST (GOT)	IU/l/37°C	28.9	6.7	28.1	7.0	-0.8	6.8	276 272
	ALT (GPT)	IU/l/37°C	15.5	6.8	16.1	7.5	0.6	6.3	276 272
	ALP	IU/l/37°C	757.9	257.3	584.7	197.7	-176.0	105.9	276 272
	γ-GT (γ-GTP)	IU/l/37°C	12.8	4.6	12.9	5.7	0.1	2.3	276 272
	LDH	IU/l/37°C	222.3	43.3	230.9	53.1	8.1	42.6	276 272
	BUN	mg/dL	11.32	2.80	11.80	3.16	0.48	3.57	276 272
	クレアチニン	mg/dL	0.488	0.142	0.436	0.119	-0.053	0.060	276 272
	Na	mEq/L	136.4	2.4	140.2	1.8	3.8	2.8	276 272
	K	mEq/L	4.14	0.36	4.15	0.42	0.01	0.43	276 272
	CRP	mg/dL	0.712	0.926	0.355	0.877	-0.361	0.995	276 272

CS-8958 が投与された非感染被験者の臨床検査値の平均値の投与前後の変化を表 2.7.4.7-51 に示す。

非感染被験者では、顕著な増加傾向、減少傾向を認めた臨床検査項目はなかった。

CS-8958 が投与された成人感染被験者（日本国内被験者）及び小児感染被験者における臨床検査値の平均値の投与前後の変化を表 2.7.4.7-52～表 2.7.4.7-53 に、CS-8958 が投与された成人の感染被験者のうち、台湾、韓国、香港での臨床検査値の平均値の投与前後の変化を表 2.7.4.7-54～表 2.7.4.7-56 に示す。また、尿検査の投与前後の変化を表 2.7.4.7-57 に示す。なお、臨床検査値散布図は CTD 第 5 部に添付した（5.3.7.5-1）。

3.3 臨床的に重要な臨床検査値異常

重要な有害事象を「2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象」に示したとおり、臨床検査値の異常により治験が中止となった被験者はいなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 脈拍数・血圧・体温

バイタルサインは「2.7.4.1.1.2.3 安全性の評価項目、データの収集方法」に記載したとおり、非感染症患者を対象とした試験では、血圧、脈拍数、体温、及び体重の治験薬投与前後の推移、心電図、及び肺機能を、成人の感染被験者を対象とした試験では、血圧及び脈拍数の治験薬投与前後の推移を評価した。

その結果、バイタルサインに関連する有害事象は確認されなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

有害事象の発現状況を年齢、性別、身長、及び体重ごとに層別解析した結果を「2.7.4.2.1.1.3.1 背景因子別有害事象の発現状況」及び「2.7.4.2.1.1.3.2 背景因子別関連ありの有害事象の発現状況」に記載した。

背景因子の相違による有害事象の発現率への影響は認められなかった。

5.1.1 ハイリスク患者

インフルエンザウイルス感染における重症度や回復に影響を与える因子であるハイリスク患者の安全性を、5歳以下の幼児、65歳以上の高齢者、腎機能障害患者、代謝性疾患（糖尿病、耐糖能異常等）、慢性心疾患の合併症を有する被験者について集計を行い、以下に記述した。

5.1.1.1 幼児

5歳以下の幼児で、有害事象はCS-8958投与群の35.7% (10/28)、リン酸オセルタミビル投与群の50.0% (8/16)に認められた。CS-8958投与群で認められた有害事象は下痢及び胃腸炎が各2件、嘔吐、中耳炎、急性中耳炎、爪囲炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、譫妄、鼻出血、及び上気道の炎症が各1件であった。CS-8958が投与された小児感染被験者全体での有害事象発現率（27.9% [77/276]）と比較して、幼児での発現率はやや高かったが重症度は軽度又は中等度で、いずれも回復が確認されている。このうちアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が確認された1名（同一被験者）は誤ってCS-8958 20 mg とリン酸オセルタミビル 44.0 mg を同時に服用した被験者である。詳細は「2.7.4.5.5.2 CS-8958 とリン酸オセルタミビルの重複投与」に記載した。

リン酸オセルタミビル投与群で認められた有害事象は気管支炎及び上気道の炎症が各2件、口内炎、嘔吐、胃腸炎、耳下腺炎、鼻炎、副鼻腔炎、扁桃炎、及び咳嗽が各1件であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で回復が確認されている。幼児での有害事象発現状況を表 2.7.4.7-58 に示す。

5.1.1.2 高齢者

65 歳以上の高齢感染被験者で、有害事象は CS-8958 投与群の 27.8% (5/18)、リン酸オセルタミビル投与群の 12.5% (1/8) に認められた。CS-8958 群で認められた有害事象は、下痢が 2 件、頻脈、気管支肺炎、口腔ヘルペス、血小板数増加、食欲減退、及び浮動性めまいが各 1 件であった。リン酸オセルタミビル投与群で認められた有害事象は鼻出血が 1 件であった。

CS-8958 投与群全体と比較して、65 歳以上の高齢感染被験者で特定の有害事象が増加したり、有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかった。高齢感染被験者での有害事象発現状況を表 2.7.4.7-10 に示す。

5.1.1.3 腎機能障害患者

成人の腎機能低下者における薬物動態を検討した腎機能低下者 PK 試験で認められた有害事象は軽度低下群 4 名では、空腹及び血中尿素増加が各 1 件、中等度低下群 5 名では、下痢及び血中カリウム増加が各 1 件、重度低下群 4 名では、下痢、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件であった。

正常群 7 名で確認された有害事象は下痢が 2 件、尿中ウロビリן陽性、背部痛、及び頸部痛が各 1 件であった。

正常群と比較して、腎機能低下群で特定の有害事象が増加したり、全体の発現率が上昇する傾向は認められなかった。腎機能障害患者での有害事象発現状況を表 2.7.4.7-59 に示す。

5.1.1.4 代謝性疾患

成人の感染被験者のうち、代謝性疾患（糖尿病、耐糖能異常等）の合併症を有する被験者は CS-8958 投与群の 33 名、リン酸オセルタミビル投与群の 11 名が該当した。そのうち、CS-8958 投与群の 21.2% (7/33)、リン酸オセルタミビル投与群の 9.1% (1/11) に有害事象が認められた。CS-8958 投与群で認められた有害事象は下痢が 3 件、口腔ヘルペスが 2 件、歯肉炎、血中ブドウ糖増加、総蛋白増加、及び血小板数増加が各 1 件であった。リン酸オセルタミビル投与群で認められた有害事象は副鼻腔炎が 1 件であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度で、血中ブドウ糖増加及び総蛋白増加（同一被験者）が未回復であった以外は回復又は軽快が確認された。

CS-8958 投与群全体と比較して、代謝性疾患患者で特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。代謝性疾患患者での有害事象発現状況を表 2.7.4.7-60 に示す。

5.1.1.5 慢性心疾患

成人の感染被験者のうち慢性心疾患の合併症を有する被験者は CS-8958 投与群の 12 名、リン酸オセルタミビル投与群の 4 名が該当した。そのうち、CS-8958 投与群の 33.3% (4/12)、リン酸オセルタミビル投与群の 50.0% (2/4) に有害事象が認められた。CS-8958 投与群で認められた有害事象は下痢が 2 件、血小板減少症、動悸、白血球数減少、好酸球百分率増加、好中球百分率減少、単球百分率増加、リンパ球百分率増加、及び片頭痛が各 1 件であった。リン酸オセルタミビル群で認められた有害事象は上腹部痛、口唇炎、白血球数減少、好中球百分率減少、リンパ球百分率増加、及び咳嗽が各 1 件であった。

CS-8958 投与群全体と比較して、慢性心疾患患者で特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。慢性心疾患患者での有害事象発現状況を表 2.7.4.7-61 に示す。

5.1.1.6 ハイリスク患者全体

ハイリスク患者での有害事象発現被験者数一覧を表 2.7.4.5-1 に示す。

インフルエンザウイルス感染患者に CS-8958 が投与されたハイリスク患者全体での有害事象発現率は 29.6% (24/81) で、CS-8958 が投与された全成人感染被験者での有害事象発現率の 25.1% (325/1295)、CS-8958 が投与された全小児感染被験者での有害事象発現率の 27.9% (77/276) と比較して、大きな違いを認めなかった。有害事象の重症度は高齢者で認められた気管支肺炎の 1 名を除き軽度又は中等度で、血中ブドウ糖増加及び総蛋白増加 (同一被験者) が未回復であった以外は回復又は軽快が確認されている。

また、リン酸オセルタミビルが投与されたハイリスク患者全体での有害事象発現率は 31.6% (12/38) であり、CS-8958 が投与されたハイリスク患者と同程度の発現率であった。

なお、基礎疾患の悪化やインフルエンザウイルス感染症の重症化を示唆する所見は認められなかった。

表 2.7.4.5-1 ハイリスク患者での有害事象発現被験者数

項目	CS-8958			リン酸オセルタミビル		
	対象 被験者数	発現数	発現率 (%)	対象 被験者数	発現数	発現率 (%)
幼児	28	10	(35.7)	16	8	(50.0)
高齢者	18	5	(27.8)	8	1	(12.5)
代謝性疾患	33	7	(21.2)	11	1	(9.1)
慢性心疾患	12	4	(33.3)	4	2	(50.0)
合計	81	24	(29.6)	38	12	(31.6)
腎機能低下	13	6	(46.2)	-	-	-
合計 (腎機能低下含む)	94	30	(31.9)	38	12	(31.6)

5.1.2 小児

5.1.2.1 小児被験者全般の安全性

CS-8958 が投与された成人の感染被験者における有害事象の発現率は 25.1% (325/1295) であった。一方、小児の感染被験者における有害事象の発現率は 27.9% (77/276) であり、成人と小児で発現率は同程度であった。

小児の感染被験者で比較的良好に見られる有害事象は下痢、嘔吐などの胃腸障害が 6.9% (19/276) であったが、発現率や胃腸障害の有害事象の内訳に小児特有の傾向は確認されず、小児の安全性に特に問題はないものと考えた。

成人の感染被験者と比して小児の感染被験者に特有の有害事象として譫妄、異常行動などが認められた。小児に特有の安全性に関する問題として、現在他の抗インフルエンザウイルス薬で安全対策がとられているインフルエンザ異常行動・言動については次項に記載した。

5.1.2.2 インフルエンザ異常行動・言動

インフルエンザウイルス感染症は小児期における代表的な感染症で、肺炎やクループ、気管支炎、中耳炎、Reye 症候群などの随伴症状を伴う疾患である¹⁾。その他、小児特有の現象として、インフルエンザウイルス感染症の罹患に伴って起こる脳症や脳炎が報告され、1998 年より厚生省（現厚生労働省）研究班が組織され診断や治療に関する研究が進められている^{2,3)}。調査結果によると、脳炎や脳症を発症した患者のうち、少なからぬ例で発熱から痙攣に至る間に特有の異常行動が認められている⁴⁾。

インフルエンザウイルス感染症罹患時の異常行動は、インフルエンザ脳症の初期症状である可能性があるため、注意深い経過観察が必要とされている^{5,6)}。厚生労働省インフルエンザ脳症研究班による「インフルエンザ脳症ガイドライン」⁷⁾でも、インフルエンザ脳症の初期には異常言動・行動がしばしば認められ、熱譫妄との鑑別が問題となる⁸⁾、とされている。また、この異常行動は発熱後 48 時間以内に出現し、出現後 24 時間以内に回復する例が多く、熱譫妄が原因ではないかとする見解もある^{9,10)}。

その一方、2007 年にリン酸オセルタミビルを服用したと見られる 10 歳代のインフルエンザウイルス感染患者が自宅での療養中に転落死するという事例が報告され、同年 3 月以降、10 歳以上の未成年に対してはリン酸オセルタミビルの使用を原則として制限する対策がとられている^{11,12)}。また、アマンタジン塩酸塩、ザナミビル水和物でも、それぞれ薬剤との因果関係は不明であるものの、薬剤の服用後に異常行動などの精神神経症状が発現した例が報告されている。そのため、薬剤の服用後には異常行動発現の恐れがあること、安全確保のため、2 日間は患者がひとりにならないよう保護者に配慮を求めること、インフルエンザ脳症などによっても同様の症状が現れるとの報告があることなどが添付文書の警告欄、あるいは使用上の注意事項欄に記載され、患者への注意喚起が行われている^{13,14)}。予防的な安全対策措置がとられた 2007 年 3 月以降は、リン酸オセルタミビル服用後の転落や飛び降りによる死亡などの重篤な報告がないことから、現在の安全対策には一定の効果

があると考えられている。

また、2009 年 6 月に発表された厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の検討結果によると、2007 年より行われている廣田班疫学調査の解析の結果、重篤な異常行動（事故につながったりする可能性がある異常行動など）を起こした 10 歳代の患者に限定して解析すると、リン酸オセルタミビル服用者と非服用者との間に統計的な有意差は認められないこと、また、岡部班及び廣田班疫学調査の解析により、リン酸オセルタミビルの服用の有無に関わらず、異常行動はインフルエンザウイルス感染症自体に伴い発現する場合があることがより明確となったと報告された。しかし、この疫学調査の解析結果から、異常行動発現とリン酸オセルタミビル服用との因果関係を完全に否定することはできず、また、前述の安全対策が一定の効果をあげているとされていることから、調査会は現在の安全対策を継続することが適当と判断している¹⁵⁾。

5.1.2.2.1 インフルエンザ異常行動・言動のデータ収集方法

前項（5.1.2.2 項）に記述したとおり、インフルエンザウイルス感染症罹患中の異常行動・言動は様々な要因によって発現することが推定され、また発現する症状も多岐にわたっている。これらを一つの概念として診断や判定をすることは容易ではないと考え、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会臨床ワーキンググループが 2005 年より実施した「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」の調査方法に則り、情報を収集することとした。

10 歳代対象試験はリン酸オセルタミビルの使用が原則として制限されている年齢層の患者を対象としているため、安全性への配慮の観点から、リン酸オセルタミビルを対照薬として用いず、CS-8958 20 mg と 40 mg の二重盲検比較試験とした。インフルエンザ異常行動・言動は、通常の有害事象情報の聴取に加え、「異常行動調査票」を保護者に提供し、被験者にインフルエンザ異常行動・言動が確認されたときは調査票にその内容を記入し、次来院時に治験責任医師又は治験分担医師へ報告することとした。表 2.7.4.5-2 の分類に従い、保護者が該当する分類を選択し、症状の発現・消失の時刻、症状の経過などを記載した。治験責任医師又は治験分担医師は異常行動調査票の記載内容に加え、被験者及び保護者への聴取の結果を総合的に判断し、報告された事象が異常行動・言動に該当すると判断した場合は有害事象として取り扱い、その内容を症例報告書に記載した。

9 歳以下対象試験、小児 PK 試験は「異常行動調査票」を用いた異常行動・言動の調査は行わず、通常の有害事象と同様の方法で情報を収集し、その内容を症例報告書に記載した。

表 2.7.4.5-2 インフルエンザ異常行動・言動の分類

分類	具体的例示
A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動	A1 事故につながる可能性がある異常な行動。 A2 他人に傷害を与える可能性がある異常な行動。 A3 上記以外で事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動。
B. 幻視・幻覚・感覚の混乱	B1 存在しないものが見えている様子。 B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。 B3 目の前にあるものが見えない様子。 B4 よく知っている人を間違える。 B5 身体感覚が正しく認識できない。 B6 自分のいる状況が把握できない。 B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの。
C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き	C1 状況にまったくそぐわない言葉を言う。 C2 普段と違う不自然な話し方をする。 C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話しや会話が出来ない。 C4 話そうとすることが言葉が出ない。 C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる。 C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。 C7 無意味な動きをする。 C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの。
D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応	D1 理由もなくおびえる。 D2 何でもないものにおびえる。 D3 異常に怖がる。 D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。 D5 理由もなく怒る、暴れる。 D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。 D7 無表情、無反応。 D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの。
E. 何でも口に入れてしまう	E1 何でも口に入れてしまう。 E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動。

5.1.2.2.2 インフルエンザ異常行動・言動の発現状況

小児対象臨床試験で確認されたインフルエンザ異常行動・言動の発現状況を表 2.7.4.5-3 に示す。なお、有害事象の詳細は CTD 第 5 部の添付資料（治験総括報告書）に示す。

インフルエンザ異常行動・言動は 10 歳代対象試験の被験者 120 名のうち 5.0%（6 名）、CS-8958 が投与された 9 歳以下対象試験 123 名のうち 2.4%（3 名）に認められた。10 歳代対象試験で治験薬との関連ありと判定された有害事象は 2.5%（3 名）に認められ、個々の事象名（「基本語（症例報告書記載）」）は、「語唱（脈絡の無い会話）」が 1 名、「異常行動（無意味な動き）」が 1 名、「譫妄（うわごと）」が 1 名で、重症度はいずれも軽度であった。

9 歳以下対象試験では 0.8%（1 名）が因果関係ありと判定され、事象名は「泣き（泣き出す）」で、重症度は軽度であった。

今回確認された異常行動・言動の総数は 9 名と少ないため、以下の発現状況については因果関係の有無に関わらず、9 名すべての被験者を対象に記述する。

発現した異常行動・言動の多くはインフルエンザウイルス感染症発症後早期に確認された。発現が最も早かった被験者はインフルエンザウイルス感染症発症 11 時間後に確認され、24 時間以内に 5 名、24～36 時間までに 3 名の被験者に異常行動・言動が確認された。1 名は発症 52 時間後に確認されている。発現時に最も近い時点の体温の測定値は 24 時間以内に発現した 5 名では 38.0～41.1℃、24～36 時間までに発現した 3 名では 38.6～39.8℃ と、いずれも高熱の状態であった。52 時間後に発現した 1 名の体温は 37.2℃ であった。

性別は男性が 4 名、女性が 5 名で、年齢の内訳は 5～13 歳、平均は 10.1 歳であった。ウイルス型・亜型別では AH1 型が 4 名、AH3 型が 4 名、B 型が 1 名であった。4 名の被験者が発症前にアセトアミノフェンを服用し、また 2 名の被験者がその他の薬剤を併用していた。

10 歳代試験で 6 名の被験者に発現した異常行動の分類の集計は「A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動」が 1 件、「B. 幻視・幻覚・感覚の混乱」が 1 件、「C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き」が 4 件、「D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応」が 2 件であった。最も多かった「C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き」と、次いで多かった「D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応」の合計は延べ 8 件の異常行動・言動のうちの 6 件を占めた。「E. 何でも口に入れてしまう」の報告はなかった。

被験者全員が睡眠中、もしくは睡眠からの覚醒直後に異常行動・言動を発現していた。このうちの 2 名の被験者では、発現時に多量の発汗があったことを保護者が確認している。異常行動・言動が消失するまでの時間は数分で消失した被験者が 3 名、15 分以内に消失した被験者が 2 名、60 分以内に消失した被験者が 3 名で、いずれの被験者もその後の異常行動・言動は確認されなかった。

1 名の被験者は最初に異常行動・言動を発現した翌日まで、およそ 25 時間の間に数分～10 分ほどの異常行動・言動を 3 度発現していた。この被験者の異常行動・言動の最初の発現時に最も近い時刻の体温は 39.3℃ で、3 度目の異常行動・言動が確認されるまでの体温の推移は、39.3℃～40.7℃ と、高熱が継続した状態であった。治験責任医師は一連の事象は高熱に伴って発現した症状と判断した。

2.7.4 臨床的安全性

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 2.7.4.5-3 インフルエンザ異常行動・言動発現被験者一覧

被験者 識別 コード	事象名 基本語 ^{a)} (症例報告書記載)	CS-8958 投与量 (mg)	年齢 (歳)	性	ウイルス 型・亜型	直近の体温 (°C) ^{b)}	発現までの 時間 ^{c)}	因果 関係
001*	譫妄 (うわごと)	20	■	女	AH3	39.8	32:40	関連 なし
002*	泣き (泣き出す)	20	■	女	AH1	41.1	20:00	関連 あり
003*	異常行動 (異常行動)	40	■	女	AH1	39.3	25:00	関連 なし
004*	譫妄 (うわごと)	20	1■	男	AH3	39.7	11:30	関連 なし
005*	異常行動 (異常行動)	20	1■	男	AH3	39.2	19:15	関連 なし
006*	異常行動 (無意味な動き)	40	1■	男	AH1	38.0	22:00	関連 あり
007*	恐怖 (恐怖)	40	1■	男	AH1	38.6	34:00	関連 なし
008*	語唱 (脈絡の無い会話)	40	1■	女	AH3	37.2	52:00	関連 あり
009*	譫妄 (うわごと)	40	1■	女	B	38.4	10:30	関連 あり

a) MedDRA/J V.12.0

b) 異常行動・言動が最初に確認された時刻に最も近い体温の測定記録

c) 異常行動・言動発現日時 - インフルエンザ発症日時

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

5.1.2.2.3 他の調査報告

厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会臨床ワーキンググループが発表した「リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（臨床 WG）における調査検討の結果について」（2009 年 6 月 16 日）によると、9666 人の解析対象のうち、異常行動が確認されたのはリン酸オセルタミビルの服用ありの群で 11%（840/7438）、服用無しの群で 13%（286/2228）、併せて 12%（1126/9666）であり、リン酸オセルタミビルの服用の有無にかかわらず 10%程度の患者に異常行動が認められた¹⁵⁾。10 歳代対象試験での発現率は 5.0%（6/120）であり、CS-8958 が投与された被験者に特異的に異常行動・言動の発現率が上昇していないことが確認された。

また、日本臨床内科医会インフルエンザ研究班が小児対象試験と同時期の 2008/09 年シーズンに行った、10 歳代のインフルエンザ患者を対象とした異常行動・言動に関する調査が第 19 回日本外来小児科学会年次集会で報告されている¹⁶⁾。これによると研究班は、186 名の男女に対して調査を実施し、8.6%（16 名）の患者に延べ 23 件の異常行動・言動を確認した。年齢別の発現数では、10 歳以上 14 歳以下が 15 名であったのに対し、15 歳以上での発現は 1 名で、ほとんどの患者が 14 歳以下であった。調査対象となった 186 名の患者の抗インフルエンザウイルス薬ごとの異常行動・言動の発現率はリン酸オセルタミビルを服用した患者では 0%（0/3）、ザナミビル水和物を服用した患者では 9.1%（16/176）、抗インフルエンザウイルス薬の使用の無い患者では 0%（0/7）となっていた。10 歳代患者へのリン酸オセルタミビルの使用制限によりほとんどの患者がザナミビル水和物での治療を受け

ていたため、発現数の構成比が相対的に高い結果となっている。また、異常行動・言動はその多くが発症から 48 時間以内に発現していた。来院時の体温の平均は異常行動・言動が無い群は 38.2℃ であるのに対して異常行動・言動の認められた群では 38.7℃、1 日後も同様に 38.7℃ に対し 39.0℃ と、いずれも体温が高い傾向であった。随伴症状では、異常行動・言動ありの群での嘔吐の発現率が高かった。異常行動・言動の発現率は 8.6% であり、CS-8958 での試験結果よりやや高い発現率であった。発症後 48 時間以内に多くの異常行動・言動が発現し、また発現した患者の体温が高かった点は小児対象試験の結果と矛盾しない。

5.1.2.2.4 小児での使用経験の総括

小児を対象とした 9 歳以下対象試験、10 歳代対象試験、小児 PK 試験では併せて 338 名が安全性評価対象となり、CS-8958 が投与された被験者の有害事象の発現率は 27.9%

(77/276)、関連ありの有害事象の発現率は 5.4% (15/276) であった。CS-8958 が投与された成人の感染被験者における有害事象の発現率は 25.1% (325/1295)、関連ありの有害事象の発現率は 11.1% (144/1295) であり、有害事象の発現率に大きな差はなく、関連ありの有害事象の発現率は小児の方が低い結果となった。

CS-8958 が投与された安全性評価対象となった被験者のうち、最も若年であったのは 3 歳の男性 1 名で、投与群は 40 mg 群であった。規定量の治験薬の吸入を完了し、関連ありの有害事象は発現せず、治験を終了した。他に 4 歳の被験者は 11 名、5 歳の被験者は 16 名であった。また、CS-8958 20 mg 群で最も体重の軽かった被験者は 5 歳の女性で、体重は 14.5 kg、CS-8958 40 mg 群で最も体重の軽かった被験者は 5 歳の男性で、体重は 16.2 kg であった。いずれも規定量の治験薬の吸入を完了し、関連ありの有害事象は発現せず治験を終了した。体重が 20 kg 未満の被験者は CS-8958 投与群全体で 41 名であった。

年齢が 5 歳以下の被験者の有害事象の発現率は 35.7% (10/28) であり、小児全体の発現率 27.9% (77/276) と比較して大きな違いは認められなかった。また、体重が 20 kg 未満の被験者の有害事象の発現率は 24.4% (10/41) であり、小児全体の発現率と比較して大きな違いは認められなかった。

インフルエンザ異常行動・言動は小児を対象とした試験で、CS-8958 が投与された 276 名の被験者のうち 9 名 (10 歳代対象試験では 120 名中 6 名) に確認され、その内訳は CS-8958 20 mg 投与群で 134 名中 4 名、CS-8958 40 mg 投与群で 131 名中 5 名であった。20 mg 2 回投与群 11 名では発現しなかった。異常行動・言動の発現率は他の調査報告結果^{15,16)}と比較して低い結果であった。また重症度はいずれも軽度で、インフルエンザ脳炎や脳症などの重篤な症状を発症した被験者はいなかった。被験者の年齢、性別、ウイルス型や CS-8958 の投与量などで異常行動・言動の発現に関する特定の傾向は認められなかった。9 名のうち 8 名はインフルエンザウイルス感染症発症後 36 時間以内に発現し、発症時に最も近い体温の測定値は 38.0~41.1℃ と、いずれも高熱の状態であった。

5.2 外因性要因

成人の感染被験者における喫煙習慣の有無による有害事象発現率を表 2.7.4.5-4 に示す。

成人被験者での喫煙習慣の有無による有害事象発現状況は大きな違いはなかった。

表 2.7.4.5-4 外因性要因別有害事象発現率

投与群		CS-8958 成人		
評価被験者数		1295		
項目	被験者数	発現数	(%)	
喫煙習慣の有無				
	なし	852	215	(25.2)
	あり	443	110	(24.8)

5.3 薬物相互作用

全臨床試験を通じ、薬物-薬物又は薬物-食物相互作用は検討されていない。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

男性、65 歳以上の高齢者、及び 9 歳以下の小児を対象とした臨床試験を除く試験では、治験実施計画書に「妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者」を除外基準として定めていた。

しかし、CS-8958 第 III 相国際共同試験の 1 名の被験者が除外基準に抵触しながら治験薬が投与され、その後出生した新生児に有害事象を認めた。以下にその経緯を記述する。なお、本事象は有害事象収集期間後に確認された。

被験者は 26 歳の女性で、同意取得後に CS-8958 40 mg を吸入した。治験薬投与に先立ち、治験責任医師は問診から、被験者に妊娠の可能性が無いことを確認したため、妊娠反応検査が判明する前に治験薬を投与した。しかし、服薬終了後に妊娠検査結果が陽性であったことが判明し直ちに治験を中止した。治験薬投与時はおおよそ妊娠 15 週頃であったと推定された。被験者に有害事象は認められなかった。治験責任医師は被験者及び胎児への安全性調査を継続した。投与後 4 ヶ月に他院で行われた MRI 検査の結果、胎児の側脳室に軽度の拡張が認められ、胎児水頭症が疑われたが、明らかな合併奇形や腫瘍性病変は確認されなかった。

被験者は投与後 6 ヶ月に 2650 g の男児を出産したが、本新生児に重篤な有害事象が認められた。その内容は胎児期の「脳室拡張」、出生後認められた「脳奇形」、「低位耳介」、「小顎症」であった。重篤と判定した理由は胎児期の「脳室拡張」では「障害のおそれ」、出生後認められたその他の事象では「先天異常」、「障害」であった。出生施設の担当医師は胎生期のインフルエンザ感染自体がリスクファクターとなり得ること、また先天異常による可能性や胎児期の軽度の脳室拡張が出生後の障害に影響した可能性等も考えられるが、治験薬との関連を完全に否定することはできないため、治験薬との因果関係は関連ありとした。出生時に認められた有害事象はいずれも未回復である。

5.5 過量投与

5.5.1 過量投与

CS-8958 第 III 相国際共同試験で、規定の [] を吸入すべきところ、 [] の吸入が不良であったため、規定を超える [] を服用した症例が 40 mg に 1 例、20 mg に 1 例認められた。いずれの症例も有害事象は確認されず、治験を終了した。

5.5.2 CS-8958 とリン酸オセルタミビルの重複投与

9 歳以下対象試験における被験者の 1 名が割り付けられた薬剤番号に従わない治験薬を処方され、その結果 CS-8958 とリン酸オセルタミビルの両剤を同時に服用していた。以下にその経緯を記述する。

被験者は 4 歳女児で、同意取得後に CS-8958 20 mg の吸入を完了した。その後、誤った薬剤番号のリン酸オセルタミビルが処方され、被験者はプラセボを服用すべきところ、リン酸オセルタミビル 44.0 mg を 1 回服用した。服用終了後に誤った治験薬が処方されたことが判明したため、治験を中止し、翌日に中止時検査を行った。検査結果から、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加が認められたものの、投与から 20 日後の追跡調査で、いずれの検査項目も投与前値まで回復したことを確認した。検査値の推移を表 2.7.4.5-5 に示す。これらの臨床検査値の変動はいずれも有害事象として症例報告書に記載され、両治験薬との服用時間の相関から、治験薬との因果関係は関連ありとされた。

本被験者は CS-8958 とリン酸オセルタミビルを両方服用しているが、割り付けられた投与群は CS-8958 20 mg 群であるため、安全性データは CS-8958 20 mg 群として集積した。

表 2.7.4.5-5 臨床検査値の推移 (CS-8958 とリン酸オセルタミビルの重複投与例)

検査項目 (単位)	Day 1	中止時	追跡 1 回目	追跡 2 回目	追跡 3 回目
	1/16	1/17	1/20	1/22	2/5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (IU/l/37°C)	18	292	82	58	16
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/l/37°C)	41	304	39	35	30
γ -グルタミルトランスフェラーゼ (IU/l/37°C)	12	51	30	29	16

5.6 薬物乱用

全臨床試験を通じ、薬物乱用に関する安全性情報は収集されなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

全臨床試験を通じ、離脱症状及び反跳現象に関する安全性情報は収集されなかった。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

器官別大分類で神経系障害、精神障害に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.5-6 に示す。CS-8958 が投与された成人の感染被験者 1295 名のうち、神経系障害では浮動性めまいが 1.0% (13 名)、頭痛が 0.8% (10 名)、体位性めまい、味覚異常、片頭痛、緊張性頭痛がそれぞれ 0.2% (2 名)、第 4 脳神経麻痺、副鼻腔炎に伴う頭痛がそれぞれ 0.1% (1 名) に認められ、精神障害では異常な夢、不眠症、悪夢が各 1 名認められた。

このうち、有害事象として確認された浮動性めまい、体位性めまいが自動車運転及び機械操作に対して影響する可能性があると考えられたが、いずれの有害事象も重症度は軽度又は中等度であり、重度のめまいを発現した被験者はいなかった。その他、失神や傾眠、感覚鈍麻などの有害事象は確認されず、本剤が自動車運転及び機械操作に対する重大な影響をおよぼすことはないとする。

表 2.7.4.5-6 有害事象発現状況（精神障害、神経系障害）

器官別大分類 ^{a)}	投与群		CS-8958 5 mg		CS-8958 10 mg		CS-8958 20 mg		CS-8958 40 mg		CS-8958 20 mg 2回		CS-8958 40 mg 併合		CS-8958 全体	
	評価被験者数	79	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
神経系障害	基本語 ^{a)}															
	全体	21	(26.6)	43	(30.5)	128	(27.6)	114	(22.0)	19	(20.4)	133	(21.7)	325	(25.1)	1295
	浮動性めまい	1	(1.3)	4	(2.8)	16	(3.5)	8	(1.5)	4	(4.3)	12	(2.0)	33	(2.5)	
	体位性めまい	0	(-)	1	(0.7)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	
	味覚異常	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	2	(0.2)	
	頭痛	0	(-)	0	(-)	4	(0.9)	2	(0.4)	4	(4.3)	6	(1.0)	10	(0.8)	
	第4脳神経麻痺	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	
	片頭痛	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.2)	2	(0.2)	
	嗅覚錯誤	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.2)	1	(0.1)	
精神障害	緊張性頭痛	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.2)	2	(0.2)	
	ワレンベルグ症候群	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	
	全体	0	(-)	0	(-)	2	(0.4)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.2)	3	(0.2)	
	異常な夢	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	1	(0.2)	1	(0.1)	
	不眠症	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	
	悪夢	0	(-)	0	(-)	1	(0.2)	0	(-)	0	(-)	0	(-)	1	(0.1)	

a) MedDRA/J V.12.0