

イナビル吸入粉末剤 20 mg

2.7.6 個々の試験のまとめ

第一三共株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ	18
1. CS-8958 第Ⅰ相試験 ー単回吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討ー	25
1.1 治験方法	25
1.2 被験者の内訳	28
1.3 解析対象	28
1.4 被験者背景	28
1.5 薬物動態の結果	30
1.6 安全性の結果	36
1.7 結論	37
2. CS-8958 第Ⅰ相試験 ー単回吸入投与時の安全性および薬物動態の検討（2）ー	38
2.1 治験方法	38
2.2 被験者の内訳	41
2.3 解析対象	41
2.4 被験者背景	41
2.5 薬物動態の結果	42
2.6 安全性の結果	45
2.7 結論	46
3. CS-8958 臨床薬理試験 ーデバイス（TwinCaps）を用いた単回吸入投与時の薬物動態の検討ー	47
3.1 治験方法	47
3.2 被験者の内訳	49
3.3 解析対象	49
3.4 被験者背景	50
3.5 薬物動態の結果	50
3.6 安全性の結果	53
3.7 結論	53
4. CS-8958 第Ⅰ相試験 ー反復吸入投与時の安全性および薬物動態の検討ー	55
4.1 治験方法	55
4.2 被験者の内訳	58
4.3 解析対象	58
4.4 被験者背景	59
4.5 薬物動態の結果	60
4.6 安全性の結果	64
4.7 結論	65

5. 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―	66
5.1 治験方法	66
5.2 被験者の内訳	71
5.3 解析対象	71
5.4 被験者背景	72
5.5 薬物動態の結果	74
5.6 有効性の結果	76
5.7 安全性の結果	84
5.8 結論	85
6. 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―	87
6.1 治験方法	87
6.2 被験者の内訳	91
6.3 解析対象	92
6.4 被験者背景	92
6.5 薬物動態の結果	93
6.6 安全性の結果	100
6.7 結論	101
7. 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―	102
7.1 治験方法	102
7.2 被験者の内訳	105
7.3 解析対象	105
7.4 被験者背景	105
7.5 薬物動態の結果	107
7.6 安全性の結果	111
7.7 結論	113
8. 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）	114
8.1 治験方法	114
8.2 被験者の内訳	120
8.3 解析対象	121
8.4 被験者背景	122
8.5 有効性の結果	123
8.6 安全性の結果	131
8.7 結論	136

9. 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 (インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした CS-8958 の有効性及び安全性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験)	138
9.1 治験方法	138
9.2 被験者の内訳	143
9.3 解析対象	144
9.4 被験者背景	144
9.5 有効性の結果	146
9.6 安全性の結果	162
9.7 結論	166
10. 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–	167
10.1 治験方法	167
10.2 被験者の内訳	173
10.3 解析対象	174
10.4 被験者背景	175
10.5 有効性の結果	177
10.6 安全性の結果	198
10.7 結論	206
11. 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反复投与試験–	208
11.1 治験方法	208
11.2 被験者の内訳	213
11.3 解析対象	214
11.4 被験者背景	214
11.5 有効性の結果	216
11.6 安全性の結果	230
11.7 結論	233
12. 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–	234
12.1 治験方法	234
12.2 被験者の内訳	240
12.3 解析対象	241
12.4 被験者背景	242
12.5 有効性の結果	244
12.6 安全性の結果	271

12.7 結論	275
13. 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–	276
13.1 治験方法	276
13.2 被験者の内訳	281
13.3 解析対象	281
13.4 被験者背景	282
13.5 有効性の結果	284
13.6 安全性の結果	292
13.7 結論	295
14. 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–	296
14.1 治験方法	296
14.2 被験者の内訳	302
14.3 解析対象	302
14.4 被験者背景	303
14.5 有効性の結果	305
14.6 薬物動態の結果	312
14.7 安全性の結果	312
14.8 結論	315
15. 参考文献	316

表の目次

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表	19
表 2.7.6.1-1 治験方法の概略：第 I 相単回投与試験	25
表 2.7.6.1-2 評価スケジュール：第 I 相単回投与試験	27
表 2.7.6.1-3 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性－定量値－（安全性解析対象集団）：第 I 相単回投与試験	29
表 2.7.6.1-4 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性－定性値－（安全性解析対象集団）：第 I 相単回投与試験	29
表 2.7.6.1-5 CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ：第 I 相単回投与試験	32
表 2.7.6.1-6 CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率：第 I 相単回投与試験	33
表 2.7.6.1-7 有害事象発現状況：第 I 相単回投与試験	36
表 2.7.6.2-1 治験方法の概略：第 I 相高用量単回投与試験	38
表 2.7.6.2-2 評価スケジュール：第 I 相高用量単回投与試験	40

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.2-3	主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定量値—（安全性解析対象集団）：第 I 相高用量単回投与試験	41
表 2.7.6.2-4	主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定性値—（安全性解析対象集団）：第 I 相高用量単回投与試験	42
表 2.7.6.2-5	CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ：第 I 相高用量単回投与試験	44
表 2.7.6.2-6	CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率：第 I 相高用量単回投与試験	45
表 2.7.6.2-7	有害事象発現状況：第 I 相高用量単回投与試験	45
表 2.7.6.3-1	治験方法の概略：市販用吸入用容器 PK 試験	47
表 2.7.6.3-2	評価スケジュール：市販用吸入用容器 PK 試験	49
表 2.7.6.3-3	主な人口統計学的変数及びその他の基準値の特性—定量値—（薬物動態／安全性解析対象集団）：市販用吸入用容器 PK 試験	50
表 2.7.6.3-4	主な人口統計学的変数及びその他の基準値の特性—定性値—（薬物動態／安全性解析対象集団）：市販用吸入用容器 PK 試験	50
表 2.7.6.3-5	CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ：市販用吸入用容器 PK 試験	52
表 2.7.6.3-6	CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率：市販用吸入用容器 PK 試験	53
表 2.7.6.4-1	治験方法の概略：第 I 相反復投与試験	55
表 2.7.6.4-2	評価スケジュール：第 I 相反復投与試験	57
表 2.7.6.4-3	主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定量値—（安全性解析対象集団）：第 I 相反復投与試験	59
表 2.7.6.4-4	主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定性値—（安全性解析対象集団）：第 I 相反復投与試験	59
表 2.7.6.4-5	CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ：第 I 相反復投与試験	63
表 2.7.6.4-6	CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄率：第 I 相反復投与試験	64
表 2.7.6.4-7	有害事象発現状況：第 I 相反復投与試験	64
表 2.7.6.5-1	治験方法の概略：小児 PK 試験	66
表 2.7.6.5-2	評価スケジュール：小児 PK 試験	70
表 2.7.6.5-3	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS：小児 PK 試験	73
表 2.7.6.5-4	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS：小児 PK 試験	74
表 2.7.6.5-5	開始時インフルエンザ各症状のスコア別頻度表 FAS：小児 PK 試験	74
表 2.7.6.5-6	血漿中 CS-8958 濃度の推移 薬物動態解析対象集団：小児 PK 試験	75
表 2.7.6.5-7	血漿中 R-125489 濃度の推移 薬物動態解析対象集団：小児 PK 試験	75
表 2.7.6.5-8	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS：小児 PK 試験	78
表 2.7.6.5-9	体温が回復するまでの時間の要約統計量 FAS：小児 PK 試験	80

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-10	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（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：小児 PK 試験	81
表 2.7.6.5-11	レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） FAS：小児 PK 試験	82
表 2.7.6.5-12	有害事象発現状況：小児 PK 試験	84
表 2.7.6.5-13	事象別の有害事象発現状況：小児 PK 試験	84
表 2.7.6.5-14	事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：小児 PK 試験	85
表 2.7.6.6-1	治験方法の概略：高齢者 PK 試験	87
表 2.7.6.6-2	評価スケジュール（40 mg 単回投与）：高齢者 PK 試験	90
表 2.7.6.6-3	評価スケジュール（20 mg 反復投与）：高齢者 PK 試験	91
表 2.7.6.6-4	主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性一定量値－（安全性解析対象集団）：高齢者 PK 試験	92
表 2.7.6.6-5	主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性一定性値－（安全性解析対象集団）：高齢者 PK 試験	93
表 2.7.6.6-6	CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）：高齢者 PK 試験	96
表 2.7.6.6-7	CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）：高齢者 PK 試験	97
表 2.7.6.6-8	CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ（高齢者 20 mg 反復投与）：高齢者 PK 試験	99
表 2.7.6.6-9	CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率（高齢者 20 mg 反復投与）：高齢者 PK 試験	100
表 2.7.6.6-10	有害事象発現状況：高齢者 PK 試験	100
表 2.7.6.7-1	治験方法の概略：腎機能低下者 PK 試験	102
表 2.7.6.7-2	評価スケジュール：腎機能低下者 PK 試験	104
表 2.7.6.7-3	主な人口統計学的変数及びその他の基準値の特性一定量値－（薬物動態／安全性解析対象集団）：腎機能低下者 PK 試験	106
表 2.7.6.7-4	主な人口統計学的変数及びその他の基準値の特性一定性値－（薬物動態／安全性解析対象集団）：腎機能低下者 PK 試験	106
表 2.7.6.7-5	CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ：腎機能低下者 PK 試験	110
表 2.7.6.7-6	腎機能低下群と腎機能正常群の薬物動態パラメータの比較：腎機能低下者 PK 試験	110
表 2.7.6.7-7	腎機能低下群と腎機能正常群の t_{max} の比較：腎機能低下者 PK 試験	110
表 2.7.6.7-8	CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率：腎機能低下者 PK 試験	111
表 2.7.6.7-9	有害事象発現状況：腎機能低下者 PK 試験	112
表 2.7.6.8-1	治験方法の概略：第 II 相単回投与試験	114
表 2.7.6.8-2	評価スケジュール：第 II 相単回投与試験	118

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.8-3	標準偏差と検出力：第 II 相単回投与試験	119
表 2.7.6.8-4	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） PPS：第 II 相単回投与試験	122
表 2.7.6.8-5	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） PPS：第 II 相単回投与試験	123
表 2.7.6.8-6	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 PPS：第 II 相単回投与試験	124
表 2.7.6.8-7	体温が平熱に回復するまでの時間 PPS（共変量で調整した Cox 回帰）：第 II 相単回投与試験	125
表 2.7.6.8-8	体温が平熱に回復するまでの時間 PPS（CS-8958 各用量間の比較）：第 II 相単回投与試験	126
表 2.7.6.8-9	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 PPS：第 II 相単回投与試験	127
表 2.7.6.8-10	インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 PPS：第 II 相単回投与試験	128
表 2.7.6.8-11	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス培養検査時期ごと） PPS：第 II 相単回投与試験	129
表 2.7.6.8-12	レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） PPS：第 II 相単回投与試験	130
表 2.7.6.8-13	有害事象発現状況：第 II 相単回投与試験	132
表 2.7.6.8-14	事象別の有害事象発現状況：第 II 相単回投与試験	133
表 2.7.6.8-15	事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：第 II 相単回投与試験	135
表 2.7.6.9-1	治験方法の概略：台湾第 II 相試験	138
表 2.7.6.9-2	評価スケジュール：台湾第 II 相試験	142
表 2.7.6.9-3	標準偏差と検出力：台湾第 II 相試験	143
表 2.7.6.9-4	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） PPS：台湾第 II 相試験	145
表 2.7.6.9-5	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） PPS：台湾第 II 相試験	146
表 2.7.6.9-6	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 PPS：台湾第 II 相試験	147
表 2.7.6.9-7	体温が平熱に回復するまでの時間 PPS（共変量で調整した Cox 回帰）：台湾第 II 相試験	148
表 2.7.6.9-8	体温が平熱に回復するまでの時間 PPS（CS-8958 各用量間の比較）：台湾第 II 相試験	148
表 2.7.6.9-9	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 PPS：台湾第 II 相試験	150
表 2.7.6.9-10	インフルエンザ罹病時間 PPS（CS-8958 各用量間の比較）：台湾第 II 相試験	150

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.9-11	インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 PPS：台湾第 II 相試験	151
表 2.7.6.9-12	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス培養検査時期ごと） PPS：台湾第 II 相試験	152
表 2.7.6.9-13	レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） PPS：台湾第 II 相試験	153
表 2.7.6.9-14	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験	156
表 2.7.6.9-15	インフルエンザ罹病時間の要約統計量（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験	159
表 2.7.6.9-16	有害事象発現状況：台湾第 II 相試験	162
表 2.7.6.9-17	事象別の有害事象発現状況：台湾第 II 相試験	163
表 2.7.6.9-18	事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：台湾第 II 相試験	165
表 2.7.6.10-1	治験方法の概略：第 III 相国際共同試験	167
表 2.7.6.10-2	評価スケジュール：第 III 相国際共同試験	171
表 2.7.6.10-3	対数変換後の標準偏差と検出力：第 III 相国際共同試験	172
表 2.7.6.10-4	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS：第 III 相国際共同試験	176
表 2.7.6.10-5	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS：第 III 相国際共同試験	177
表 2.7.6.10-6	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS：第 III 相国際共同試験	178
表 2.7.6.10-7	インフルエンザ罹病時間 FAS（共変量で調整した Cox 回帰）：第 III 相国際共同試験	179
表 2.7.6.10-8	インフルエンザ罹病時間 FAS（CS-8958 各用量間の比較）：第 III 相国際共同試験	180
表 2.7.6.10-9	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 FAS：第 III 相国際共同試験	181
表 2.7.6.10-10	体温が平熱に回復するまでの時間 FAS（CS-8958 各用量間の比較）：第 III 相国際共同試験	182
表 2.7.6.10-11	インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 FAS：第 III 相国際共同試験	182
表 2.7.6.10-12	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：第 III 相国際共同試験	183
表 2.7.6.10-13	レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） FAS：第 III 相国際共同試験	184
表 2.7.6.10-14	インフルエンザ罹病時間の要約統計量（ウイルス型・亜型別） FAS：第 III 相国際共同試験	187

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.10-15	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量（ウイルス型・亜型別） FAS : 第 III 相国際共同試験.....	190
表 2.7.6.10-16	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス型・亜型別） FAS : 第 III 相国際共同試験.....	192
表 2.7.6.10-17	インフルエンザ罹病時間の要約統計量（日本） FAS : 第 III 相国際共同試験	194
表 2.7.6.10-18	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量（日本） FAS : 第 III 相国際 共同試験	195
表 2.7.6.10-19	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス培養検査時 期ごと） FAS : 第 III 相国際共同試験.....	196
表 2.7.6.10-20	有害事象発現状況（全実施国）：第 III 相国際共同試験	199
表 2.7.6.10-21	事象別の有害事象発現状況（全実施国）：第 III 相国際共同試験.....	200
表 2.7.6.10-22	事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況（全実施国）：第 III 相 国際共同試験	204
表 2.7.6.11-1	治験方法の概略：第 II 相反復投与試験.....	208
表 2.7.6.11-2	評価スケジュール：第 II 相反復投与試験.....	212
表 2.7.6.11-3	対数変換後の標準偏差と検出力：第 II 相反復投与試験.....	213
表 2.7.6.11-4	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） PPS : 第 II 相反復投与試 験	215
表 2.7.6.11-5	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） PPS : 第 II 相反復投与試 験	216
表 2.7.6.11-6	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 PPS : 第 II 相反復投与試験.....	217
表 2.7.6.11-7	インフルエンザ罹病時間 PPS（共変量で調整した Cox 回帰）：第 II 相反復投 与試験	218
表 2.7.6.11-8	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 PPS : 第 II 相反復投与試験	219
表 2.7.6.11-9	インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 PPS : 第 II 相反復投与試 験	220
表 2.7.6.11-10	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス培養検査時 期ごと） PPS : 第 II 相反復投与試験.....	220
表 2.7.6.11-11	レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） PPS : 第 II 相反復投与 試験	221
表 2.7.6.11-12	インフルエンザ罹病時間の要約統計量（ウイルス型・亜型別） PPS : 第 II 相反復投与試験	224
表 2.7.6.11-13	体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量（ウイルス型・亜型別） PPS : 第 II 相反復投与試験.....	227

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.11-14	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス型・亜型別） PPS：第Ⅱ相反復投与試験	228
表 2.7.6.11-15	有害事象発現状況：第Ⅱ相反復投与試験	230
表 2.7.6.11-16	事象別の有害事象発現状況：第Ⅱ相反復投与試験	231
表 2.7.6.11-17	事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：第Ⅱ相反復投与試験	232
表 2.7.6.12-1	治験方法の概略：9歳以下対象試験	234
表 2.7.6.12-2	治験スケジュール：9歳以下対象試験	239
表 2.7.6.12-3	差の95%信頼区間の上限が36時間未満となる確率：9歳以下対象試験	240
表 2.7.6.12-4	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS：9歳以下対象試験	243
表 2.7.6.12-5	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS：9歳以下対象試験	244
表 2.7.6.12-6	インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下）の要約統計量 FAS：9歳以下対象試験	245
表 2.7.6.12-7	インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下） FAS（共変量で調整したCox回帰）：9歳以下対象試験	246
表 2.7.6.12-8	インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下） FAS（CS-8958各用量間の比較）：9歳以下対象試験	247
表 2.7.6.12-9	インフルエンザ罹病時間の要約統計量（体温の基準：36.9℃以下） FAS：9歳以下対象試験	248
表 2.7.6.12-10	体温が37.4℃以下に回復するまでの時間の要約統計量 FAS：9歳以下対象試験	249
表 2.7.6.12-11	体温が37.4℃以下に回復するまでの時間 FAS：9歳以下対象試験	250
表 2.7.6.12-12	体温が36.9℃以下に回復するまでの時間の要約統計量 FAS：9歳以下対象試験	251
表 2.7.6.12-13	インフルエンザ総症状スコアのAUCの要約統計量 FAS：9歳以下対象試験	252
表 2.7.6.12-14	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（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：9歳以下対象試験	254
表 2.7.6.12-15	二次感染の発現割合 FAS：9歳以下対象試験	255
表 2.7.6.12-16	レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） FAS：9歳以下対象試験	256
表 2.7.6.12-17	インフルエンザ罹病時間の要約統計量（ウイルス型別） FAS：9歳以下対象試験	259
表 2.7.6.12-18	体温が37.4℃以下に回復するまでの時間の要約統計量（ウイルス型別） FAS：9歳以下対象試験	263

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.12-19	ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス型別）	
	FAS：9 歳以下対象試験	268
表 2.7.6.12-20	有害事象発現状況：9 歳以下対象試験	271
表 2.7.6.12-21	事象別の有害事象発現状況：9 歳以下対象試験	272
表 2.7.6.12-22	事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：9 歳以下対象試験	274
表 2.7.6.13-1	治験方法の概略：10 歳代対象試験	276
表 2.7.6.13-2	評価スケジュール：10 歳代対象試験	280
表 2.7.6.13-3	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS：10 歳代対象試験	283
表 2.7.6.13-4	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS：10 歳代対象試験	284
表 2.7.6.13-5	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS：10 歳代対象試験	285
表 2.7.6.13-6	背景因子を共変量としたインフルエンザ罹病時間の Cox 回帰 FAS：10 歳代対象試験	286
表 2.7.6.13-7	体温が 36.9℃ 以下に回復するまでの時間の要約統計量 FAS：10 歳代対象試験	287
表 2.7.6.13-8	インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 FAS：10 歳代対象試験	288
表 2.7.6.13-9	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	289
表 2.7.6.13-10	レスキュー薬の服薬状況 FAS：10 歳代対象試験	290
表 2.7.6.13-11	有害事象発現状況：10 歳代対象試験	292
表 2.7.6.13-12	事象別の有害事象発現状況：10 歳代対象試験	293
表 2.7.6.13-13	事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：10 歳代対象試験	294
表 2.7.6.13-14	インフルエンザ異常行動・言動発現被験者数（分類別）：10 歳代対象試験	295
表 2.7.6.14-1	治験方法の概略：吸入用容器比較試験	296
表 2.7.6.14-2	評価スケジュール：吸入用容器比較試験	300
表 2.7.6.14-3	中央値の差の推定精度：吸入用容器比較試験	301
表 2.7.6.14-4	効果の差に対する検出力：吸入用容器比較試験	301
表 2.7.6.14-5	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS：吸入用容器比較試験	304
表 2.7.6.14-6	主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS：吸入用容器比較試験	305
表 2.7.6.14-7	インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS：吸入用容器比較試験	306

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.14-8 インフルエンザ罹病時間 FAS（共変量で調整した Cox 回帰）：吸入用容器比較試験	307
表 2.7.6.14-9 体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 FAS：吸入用容器比較試験	308
表 2.7.6.14-10 インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 FAS：吸入用容器比較試験	309
表 2.7.6.14-11 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：吸入用容器比較試験	309
表 2.7.6.14-12 レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） FAS：吸入用容器比較試験	310
表 2.7.6.14-13 CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移 薬物動態解析対象集団：吸入用容器比較試験	312
表 2.7.6.14-14 有害事象発現状況：吸入用容器比較試験	313
表 2.7.6.14-15 事象別の有害事象発現状況：吸入用容器比較試験	313
表 2.7.6.14-16 事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：吸入用容器比較試験	314

図の目次

図 2.7.6.1-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相単回投与試験	30
図 2.7.6.1-2 R-125489 の血漿中濃度推移：第 I 相単回投与試験	31
図 2.7.6.1-3 CS-8958 及び R-125489 の区間尿中排泄量：第 I 相単回投与試験	33
図 2.7.6.1-4 CS-8958 の薬物動態パラメータと投与量との関係：第 I 相単回投与試験	34
図 2.7.6.1-5 R-125489 の薬物動態パラメータと投与量との関係：第 I 相単回投与試験	35
図 2.7.6.2-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相高用量単回投与試験	43
図 2.7.6.2-2 R-125489 の血漿中濃度推移：第 I 相高用量単回投与試験	44
図 2.7.6.3-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験	51
図 2.7.6.3-2 R-125489 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験	52
図 2.7.6.4-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相反復投与試験	61
図 2.7.6.4-2 R-125489 の血漿中濃度推移：第 I 相反復投与試験	62
図 2.7.6.5-1 被験者の内訳：小児 PK 試験	71
図 2.7.6.5-2 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS：小児 PK 試験 ..	77
図 2.7.6.5-3 体温が回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS：小児 PK 試験 ..	79
図 2.7.6.5-4 ウイルス力価のボックスプロット（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：小児 PK 試験	81

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.6-1	CS-8958 の血漿中濃度推移（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）：高齢者 PK 試験.....	94
図 2.7.6.6-2	R-125489 の血漿中濃度推移（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）：高齢者 PK 試験.....	95
図 2.7.6.6-3	CS-8958 の血漿中濃度推移（高齢者 20 mg 反復投与）：高齢者 PK 試験	98
図 2.7.6.6-4	R-125489 の血漿中濃度推移（高齢者 20 mg 反復投与）：高齢者 PK 試験.....	99
図 2.7.6.7-1	CS-8958 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験	108
図 2.7.6.7-2	R-125489 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験	109
図 2.7.6.8-1	被験者の内訳：第 II 相単回投与試験	121
図 2.7.6.8-2	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS：第 II 相単回投与試験.....	124
図 2.7.6.8-3	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS：第 II 相単回投与試験.....	127
図 2.7.6.9-1	被験者の内訳：台湾第 II 相試験	144
図 2.7.6.9-2	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS：台湾第 II 相試験	147
図 2.7.6.9-3	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS：台湾第 II 相試験	149
図 2.7.6.9-4	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験（1）	154
図 2.7.6.9-5	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験（2）	155
図 2.7.6.9-6	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験（3）	155
図 2.7.6.9-7	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験（1）	158
図 2.7.6.9-8	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験（2）	158
図 2.7.6.9-9	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット（ウイルス型・亜型別） PPS：台湾第 II 相試験（3）	159
図 2.7.6.10-1	被験者の内訳	174
図 2.7.6.10-2	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS：第 III 相国際共同試験.....	178
図 2.7.6.10-3	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS：第 III 相国際共同試験.....	181
図 2.7.6.10-4	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット（ウイルス型・亜型別） FAS：第 III 相国際共同試験	186

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.10-5	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (ウイルス型・亜型別) FAS : 第 III 相国際共同試験	189
図 2.7.6.10-6	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (日本) FAS : 第 III 相国際共同試験	193
図 2.7.6.10-7	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (日本) FAS : 第 III 相国際共同試験	195
図 2.7.6.11-1	被験者の内訳 : 第 II 相反復投与試験	214
図 2.7.6.11-2	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット PPS : 第 II 相反復投与試験	217
図 2.7.6.11-3	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット PPS : 第 II 相反復投与試験	219
図 2.7.6.11-4	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (ウイルス型・亜型別) PPS : 第 II 相反復投与試験	223
図 2.7.6.11-5	体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (ウイルス型・亜型別) PPS : 第 II 相反復投与試験	226
図 2.7.6.12-1	被験者の内訳 : 9 歳以下対象試験	241
図 2.7.6.12-2	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 FAS : 9 歳以下対象試験	245
図 2.7.6.12-3	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	247
図 2.7.6.12-4	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	249
図 2.7.6.12-5	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	250
図 2.7.6.12-6	ウイルス力価のボックスプロット (ウイルス培養検査時期ごと) FAS : 9 歳以下対象試験	253
図 2.7.6.12-7	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (1)	257
図 2.7.6.12-8	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (2)	258
図 2.7.6.12-9	インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (3)	258
図 2.7.6.12-10	体温が 37.4°C 以下に回復するまでの Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (1)	261
図 2.7.6.12-11	体温が 37.4°C 以下に回復するまでの Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (2)	262

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.12-12	体温が 37.4℃ 以下に回復するまでのカプランマイヤープロット（ウイルス型別） FAS：9 歳以下対象試験（3）	262
図 2.7.6.12-13	ウイルス力価のボックスプロット（AH1 型）（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：9 歳以下対象試験	266
図 2.7.6.12-14	ウイルス力価のボックスプロット（AH3 型）（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：9 歳以下対象試験	266
図 2.7.6.12-15	ウイルス力価のボックスプロット（B 型）（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：9 歳以下対象試験	267
図 2.7.6.13-1	被験者の内訳：10 歳代対象試験	281
図 2.7.6.13-2	インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット FAS：10 歳代対象試験	285
図 2.7.6.13-3	体温が 36.9℃ 以下に回復するまでの時間のカプランマイヤープロット FAS：10 歳代対象試験	287
図 2.7.6.13-4	ウイルス力価のボックスプロット（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：10 歳代対象試験	289
図 2.7.6.14-1	被験者の内訳：吸入用容器比較試験	302
図 2.7.6.14-2	インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット FAS：吸入用容器比較試験	306
図 2.7.6.14-3	体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロット FAS：吸入用容器比較試験	308

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
Ae	amount of compound excreted into urine	尿中排泄量
Ae _{0-t}	cumulative amount of compound excreted into urine up to <i>t</i>	投与開始 <i>t</i> 時間後までの累積尿中排泄量
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve up to <i>t</i>	投与開始 <i>t</i> 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-tz}	area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	area under the plasma concentration-time curve up to infinity	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	肥満度＝体重(kg) / 身長(m) ²
CL _{CR}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CL _R	renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEV _{1,0} %	forced expiratory volume in one second percentage	1 秒率＝FEV _{1.0} / FVC × 100
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
HED	human equivalent dose	ヒト等価用量
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
k _{el}	elimination rate constant	消失速度定数
k _{el, urine}	elimination rate constant calculated by using urinary excretion rate	尿中排泄速度から求めた消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRSD	maximum recommended starting dose	最大推奨初期投与量
MRT _{0-inf}	mean residence time extrapolated to infinity	無限大時間まで外挿した平均滞留時間
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

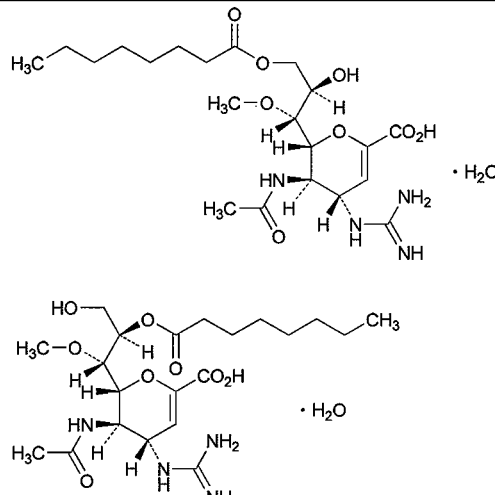
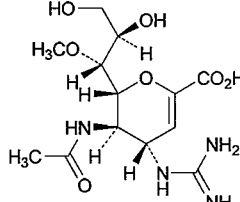
2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
PT	preferred term	基本語
SOC	system-organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
$t_{1/2, \text{urine}}$	elimination half life calculated by using urinary excretion rate	尿中排泄速度から算出した消失半減期
TCID ₅₀	50% tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積
Xu	percentage of dose excreted in urine	尿中排泄率
Xu_{0-t}	cumulative percentage of dose excreted in urine up to t	投与開始 t 時間後までの累積尿中排泄率

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	

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

2.7.6 個々の試験のまとめ

CS-8958 の臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 (1/6)

試験の種類	資料番号 (治験実施計画 画番号)	試験報告 書を添付 した場所	試験の標題 (試験名) 及び目的	デザイン 対照薬	投与方法	解析・評価対象被験者数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間
PK 試験	5.3.3.1-1 (CS8958- A-J102)	5.3.3.1	第 I 相試験－単回吸入投与時の安全 性及び薬物動態の検討－ (第 I 相単回投与試験) : CS-8958 を単回吸入投与したとき の安全性及び薬物動態を検討する。	試験デザイン： 単一施設 無作為化 ブラセボ対照 二重盲検 単回投与試験	以下の投与量を空腹時に専 用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、単回吸入投与し た。 CS-8958 5 mg 又はブラセボ CS-8958 10 mg 又はブラセボ CS-8958 20 mg 又はブラセボ CS-8958 40 mg 又はブラセボ	薬物動態：31 名 (5 mg 群 7 名、10 mg 群 8 名、 20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名) 安全性：40 名 (ブラセボ群 8 名、5 mg 群 8 名、10 mg 群 8 名、20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名)	健康成人 男性	単回
PK 試験	5.3.3.1-2 (CS8958- A-J106)	5.3.3.1	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 (2)－ (第 I 相高用量単回投与試験) : CS-8958 80 mg 又は 120 mg を単回 吸入投与したときの安全性及び薬 物動態を検討する。	試験デザイン： 単一施設 無作為化 ブラセボ対照 二重盲検 単回投与試験	以下の投与量を空腹時に専 用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、単回吸入投与し た。 CS-8958 80 mg 又はブラセボ CS-8958 120 mg 又はブラセ ボ	薬物動態：16 名 (80 mg 群 8 名、120 mg 群 8 名) 安全性：20 名 (80 mg 群 8 名、120 mg 群 8 名、ブラセボ群 4 名)	健康成人 男性	単回
PK 試験	5.3.3.1-3 (CS8958- A-J107)	5.3.3.1	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－ (市販用吸入用容器 PK 試験) : デバイス (TwinCaps) を用いて CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸 入投与したときの薬物動態を検討 する。	試験デザイン： 単一施設 無作為化 並行群間 非対照 非盲検 単回投与試験	CS-8958 20 mg 又は 40 mg を 空腹時に専用の吸入用容器 (ツインキャップス) を用い て、単回吸入投与した。	薬物動態：16 名 (20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名) 安全性：16 名 (20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名)	健康成人 男性	単回
PK 試験	5.3.3.1-4 (CS8958- A-J103)	5.3.3.1	第 I 相試験－反復吸入投与時の安全 性及び薬物動態の検討－ (第 I 相反復投与試験) : CS-8958 を反復吸入投与したとき の安全性及び薬物動態を検討する。	試験デザイン： 単一施設 無作為化 ブラセボ対照 二重盲検 反復投与試験	以下の投与量を空腹時に専 用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、1 日 2 回、3 日間 吸入投与した。ただし、3 日 目は 1 回目投与までとした。 CS-8958 20 mg 又はブラセボ CS-8958 40 mg 又はブラセボ	薬物動態：12 名 (20 mg 群 6 名、40 mg 群 6 名) 安全性：16 名 (ブラセボ群 4 名、20 mg 群 6 名、40 mg 群 6 名)	健康成人 男性	3 日間

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6-1 臨床試験一覧表 (2/6)

試験の種類	資料番号 (治験実施計画 画書番号)	試験報告 書を添付 した場所	試験の標題 (試験名) 及び目的	デザイン 対照薬	投与方法	解析・評価対象被験者数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間
PK 試験	5.3.3.2-1 (CS8958- A-J204)	5.3.3.2	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－ (小児 PK 試験) : CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回 吸入投与、あるいは、CS-8958 20 mg を 2 回吸入投与したときの薬物動 態、安全性及び有効性を検討する。	試験デザイン: 多施設共同 非対照 非盲検試験	CS-8958 20 mg 又は 40 mg を 専用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、単回吸入投 与した。 又は、CS-8958 20 mg を専用 の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、1 日 1 回、2 日間 回吸入投与した。	薬物動態: 30 名 (20 mg 単回投与群 8 名、40 mg 単回投与群 11 名、20 mg 2 回投 与群 11 名) 有効性: 33 名 (20 mg 単回投与群 9 名、40 mg 単回投与群 13 名、20 mg 2 回投 与群 11 名) 安全性: 33 名 (20 mg 単回投与群 9 名、40 mg 単回投与群 13 名、20 mg 2 回投 与群 11 名)	小児 (15 歳 以下) の A 型又は B 型 インフルエ ンザウイル ス感染症患 者	単回 又は 2 日間
PK 試験	5.3.3.3-1 (CS8958- A-J104)	5.3.3.3	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－ (高齢者 PK 試験) : CS-8958 40 mg を単回吸入投与又は 20 mg を反復吸入投与したときの安 全性及び薬物動態を検討する。	試験デザイン: 単一施設 無作為化 プラセボ対照 二重盲検	高齢者及び非高齢者に、 CS-8958 40 mg を空腹時に専 用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、単回吸入投与し た。 高齢者に、CS-8958 20 mg を 空腹時に専用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、1 日 1 回、2 日間吸入投与した。	薬物動態: 18 名 (高齢者 40 mg 単回投与群 6 名、非高齢者 40 mg 単回投与群 6 名、高齢者 20 mg 反復投与群 6 名) 安全性: 24 名 (高齢者 40 mg 単回投与群 6 名、非高齢者 40 mg 単回投与群 6 名、高齢者 20 mg 反復投与群 6 名、高齢者プラセボ単回投 与群 2 名、非高齢者プラセボ単 回投与群 2 名、高齢者プラセボ反 復投与群 2 名)	健康高齢者 及び健康非 高齢者	単回 又は 2 日間
PK 試験	5.3.3.3-2 (CS8958- A-J105)	5.3.3.3	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－ (腎機能低下者 PK 試験) : CS-8958 を単回吸入投与したとき の安全性及び薬物動態を検討する。	試験デザイン: 単一施設 非盲検 非対照試験	CS-8958 20 mg を空腹時に専 用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、単回吸入投与し た。	薬物動態: 20 名 (正常群 7 名、軽度低下群 4 名、 中等度低下群 5 名、重度低下群 4 名) 安全性: 20 名 (正常群 7 名、軽度低下群 4 名、 中等度低下群 5 名、重度低下群 4 名)	腎機能低下 患者及び 腎機能正常 患者	単回

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6-1 臨床試験一覧表 (3/6)

試験の種類	資料番号 (治験実施計画 画書番号)	試験報告 書を添付 した場所	試験の標題 (試験名) 及び目的	デザイン 対照薬	投与方法	解析・評価対象被験者数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間
実薬対照 試験 (第 II 相)	5.3.5.1-1 (CS8958- A-J201)	5.3.5.1	第 II 相試験－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 相単回投与試験) ：CS-8958 5 mg、10 mg、又は 20 mg を単回吸入投与したときの有効性及 び安全性を検討するために、リン酸 オセルタミビルを対照とした 4 群の 無作為化二重盲検比較試験を行う。 薬和投与開始から体温が平熱に回復 するまでの時間を主要な評価項目と し、リン酸オセルタミビルとの相対 的な効果の位置づけから CS-8958 の 有効性及び臨床用量の検討を行う。 安全性については、有害事象の発現 率などを投与群間で比較する。	試験デザイン： 多施設共同 無作為化 実薬対照 4 群並行群間二 重盲検比較試 験 (ダブルダミ ー法) 対照薬： リン酸オセル タミビル	CS-8958 群は、5 mg、10 mg、 又は 20 mg を専用の吸入用 容器 (吸入器 A*) を用いて 単回吸入投与した。 リン酸オセルタミビル群は、 75 mg (オセルタミビルとし て) を 1 日 2 回 5 日間経口投 与した。	最大の解析対象集団：322 名 (5 mg 群 79 名、10 mg 群 83 名、 20 mg 群 77 名、リン酸オセルタ ミビル群 83 名) 治験実施計画書に適合した集 団：278 名 (5 mg 群 74 名、10 mg 群 72 名、 20 mg 群 61 名、リン酸オセルタ ミビル群 71 名) 安全性解析対象集団：322 名 (5 mg 群 79 名、10 mg 群 83 名、 20 mg 群 77 名、リン酸オセルタ ミビル群 83 名)	A 型又は B 型インフル エンザウイ ルス感染症 患者	単回 (対照薬 5 日間)
プラセボ 対照試験 (第 II 相)	5.3.5.1-2 (CS8958- A-A202)	5.3.5.1	第 II 相試験－インフルエンザウイル ス感染症患者を対象とした CS-8958 の有効性及び安全性を評価する第 II 相無作為化二重盲検プラセボ対照 多施設共同試験－ (台湾第 II 相試験) ：CS-8958 10 mg 又は 20 mg を単回 吸入投与したときの有効性及び安全 性を検討するために、プラセボを対 照とした 3 群の無作為化二重盲検比 較試験を行う。	試験デザイン： 多施設共同 無作為化 プラセボ対照 3 群並行群間二 重盲検試験	CS-8958 10 mg、20 mg 又はプ ラセボを専用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、単 回吸入投与した。	最大の解析対象集団：174 名 (10 mg 群 56 名、20 mg 群 59 名、プラセボ群 59 名) 治験実施計画書に適合した集 団：147 名 (10 mg 群 47 名、20 mg 群 53 名、プラセボ群 47 名) 安全性解析対象集団：180 名 (10 mg 群 58 名、20 mg 群 60 名、プラセボ群 62 名)	A 型又は B 型インフル エンザウイ ルス感染症 患者	単回

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6-1 臨床試験一覧表 (4/6)

試験の種類	資料番号 (治験実施計画 書番号)	試験報告 書を添付 した場所	試験の標題 (試験名) 及び目的	デザイン 対照薬	投与方法	解析・評価対象被験者数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間
実薬対照 試験 (第 III 相)	5.3.5.1-3 (CS8958- A-J301)	5.3.5.1	第 III 相国際共同試験ーインフルエ ンザウイルス感染症を対象としたリ ン酸オセルタミビルとの無作為化二 重盲検比較試験ー (第 III 相国際共同試験) : CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回 吸入投与したときの有効性につい て、インフルエンザ罹病時間を主要 な評価項目としてリン酸オセルタミ ビルに対する非劣性により検証す る。安全性については、有害事象の 発現率などを投与群間で比較する。 また、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を 単回吸入投与したときの有効性及び 安全性の結果に基づき、至適臨床用 量の検討を行う。	試験デザイン: 国際共同 多施設共同 無作為化 実薬対照 3 群並行群間二 重盲検比較試験 (ダブルダミー 法) 対照薬: リン酸オセルタ ミビル	CS-8958 群は、20 mg 又は 40 mg を専用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、 単回吸入投与した。 リン酸オセルタミビル群 は、75 mg (オセルタミビ ルとして) を 1 日 2 回 5 日 間経口投与した。	最大の解析対象集団: 996 名 (20 mg 群 326 名、40 mg 群 334 名、リン酸オセルタミビル群 336 名) 治験実施計画書に適合した集 団: 894 名 (20 mg 群 294 名、40 mg 群 299 名、リン酸オセルタミビル群 301 名) 安全性解析対象集団: 999 名 (20 mg 群 326 名、40 mg 群 337 名、リン酸オセルタミビル群 336 名)	A 型又は B 型インフル エンザウイ ルス感染症 患者	単回 (対照薬 5 日間)
実薬対照 試験 (第 II 相)	5.3.5.1-4 (CS8958- A-J203)	5.3.5.1	第 II 相反復投与試験ーインフルエン ザウイルス感染症を対象としたリン 酸オセルタミビルとの無作為化二重 盲検比較による探索的反復投与試験 ー (第 II 相反復投与試験) : CS-8958 20 mg を 2 回吸入投与した ときの有効性及び安全性を検討する ために、リン酸オセルタミビルを対 照とした 2 群の無作為化二重盲検比 較試験を行う。有効性については、 インフルエンザ罹病時間を主要な評 価項目とし、CS-8958 20 mg 2 回吸入 投与とリン酸オセルタミビルの相対 的な位置づけを検討する。安全性に ついては、有害事象の発現率などを 投与群間で比較する。	試験デザイン: 国際共同 多施設共同 無作為化 実薬対照 2 群並行群間二 重盲検比較試験 (ダブルダミー 法) 対照薬: リン酸オセルタ ミビル	CS-8958 群は、20 mg を専 用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、1 日 1 回 2 日間吸入投与した。 リン酸オセルタミビル群 は、75 mg (オセルタミビ ルとして) を 1 日 2 回 5 日 間経口投与した。	最大の解析対象集団: 187 名 (CS-8958 群 93 名、リン酸オセ ルタミビル群 94 名) 治験実施計画書に適合した集 団: 164 名 (CS-8958 群 84 名、リン酸オセ ルタミビル群 80 名) 安全性解析対象集団: 187 名 (CS-8958 群 93 名、リン酸オセ ルタミビル群 94 名)	A 型又は B 型インフル エンザウイ ルス感染症 患者	2 日間 (対照薬 5 日間)

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6-1 臨床試験一覧表 (5/6)

試験の種類	資料番号 (治験実施計画 画書番号)	試験報告 書を添付 した場所	試験の標題 (試験名) 及び目的	デザイン 対照薬	投与方法	解析・評価対象被験者数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間
小児実薬 対照試験 (第II/III相)	5.3.5.1-5 (CS8958- A-I302)	5.3.5.1	小児対象第II/III相試験ー小児 (9 歳以下) のインフルエンザウイルス 感染症を対象としたリン酸オセルタ ミビルとの無作為化二重盲検比較試 験ー (9歳以下対象試験) ：CS-8958 20 mg、40 mg を単回吸入 投与したときの有効性及び安全性を 検討するために、リン酸オセルタミ ビルを対照とした3群の無作為化二 重盲検比較試験を行う。有効性につ いては、インフルエンザ罹病時間を 主要評価項目とし、リン酸オセルタ ミビルと比較することでCS-8958 の 有効性の検討を行う。安全性につ いては、有害事象の発現率などを投与 群間で比較する。また、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与し たときの有効性及び安全性の結果に 基づき、至適臨床用量の検討を行う。	試験デザイン： 多施設共同 無作為化 実薬対照 3群並行群間二 重盲検比較試験 (ダブルダミー 法) 対照薬： リン酸オセルタ ミビル	CS-8958 群は、20 mg 又は 40 mg を専用の吸入用容器 (吸入器 A*) を用いて、 単回吸入投与した。 リン酸オセルタミビル群 は、2 mg/kg (オセルタミ ビルとして) を1日2回5 日間経口投与した。ただ し、体重が 37.5 kg 以上の 患者では、75 mg (オセル タミビルとして) を1日2 回、5日間経口投与した。	最大の解析対象集団：184 名 (20 mg 群 61 名、40 mg 群 62 名) 治験実施計画書に適合した集 団：166 名 (20 mg 群 54 名、40 mg 群 60 名、リン酸オセルタミビル群 52 名) 安全性解析対象集団：185 名 (20 mg 群 61 名、40 mg 群 62 名、リン酸オセルタミビル群 62 名)	小児 (9 歳 以下) の A 型又は B 型 インフルエ ンザウイル ス感染症患 者	単回 (対照薬 5 日間)
小児用量 比較試験 (第 III 相)	5.3.5.1-6 (CS8958- A-J303)	5.3.5.1	第III相試験ー未成年 (10 歳代) の インフルエンザウイルス感染症患者 を対象とした無作為化二重盲検比較 試験ー (10 歳代対象試験) ：CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回 吸入投与したときの安全性及び有効 性を検討するために、無作為化二重 盲検比較試験を行う。 安全性についてはインフルエンザ異 常行動・言動を含む有害事象の発現 率などを検討する。有効性について はインフルエンザ罹病時間を主要な 評価項目として検討する。	試験デザイン： 多施設共同 無作為化 非対照 2群並行群間二 重盲検比較試験	CS-8958 20 mg 又は 40 mg を専用の吸入用容器 (吸入 器 A*) を用いて、単回吸 入投与した。	最大の解析対象集団：120 名 (20 mg 群 64 名、40 mg 群 56 名) 治験実施計画書に適合した集 団：112 名 (20 mg 群 61 名、40 mg 群 51 名) 安全性解析対象集団：120 名 (20 mg 群 64 名、40 mg 群 56 名)	未成年 (10 歳代) の A 型又は B 型 インフルエ ンザウイル ス感染症患 者	単回

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 (6/6)

試験の種類	資料番号 (治験実施計画 画書番号)	試験報告 書を添付 した場所	試験の標題 (試験名) 及び目的	デザイン 対照薬	投与方法	解析・評価対象被験者数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間
非盲検 比較試験 (第III相)	5.3.5.2-1 (CS8958- A-J304)	5.3.5.2	第III相試験ーインフルエンザウィ ルス感染症を対象としたデバイス比 較のための無作為化比較試験ー (吸入用容器比較試験) :CS-8958 40 mg を単回吸入投与した 場合の有効性、安全性、及び薬物動 態を、新デバイス (TwinCaps) と現 行デバイス (吸入器 A*) で比較検討 する。有効性についてはインフルエ ンザ罹病時間を主要評価項目とし、 安全性については有害事象の発現率 などを群間で比較する。	試験デザイン: 多施設共同 無作為化 非盲検比較試験	CS-8958 40 mg を、吸入用 容器にツインキャップス 又は吸入器 A*を用いて、 単回吸入投与した。	最大の解析対象集団: 182 名 (TwinCaps 群 90 名、吸入器 A* 群 92 名) 治験実施計画書に適合した集 団: 169 名 (TwinCaps 群 82 名、吸入器 A* 群 87 名) 安全性解析対象集団: 182 名 (TwinCaps 群 91 名、吸入器 A* 群 91 名) 薬物動態解析対象集団: 32 名 (TwinCaps 群 14 名、吸入器 A* 群 18 名)	A 型又は B 型インフル エンザウィ ルス感染症 患者	単回

*: 新薬承認情報提供時に置き換え

1. CS-8958 第Ⅰ相試験

ー単回吸入投与時の安全性及び薬物動態の検討ー

資料番号 5.3.3.1-1

1.1 試験方法

1.1.1 概略

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略：第Ⅰ相単回投与試験（1/3）

試験の目的	健康成人男性を対象として、CS-8958 を単回吸入投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。
試験責任医師名 試験実施医療機関	
試験期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～20 年 月 日（最終観察日）
対象	選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない日本人の健康被験者を対象とした。 1. 選択基準 [スクリーニング検査時] 1) 男性 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者 3) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上、45 歳以下の者 4) Body mass index (BMI) が 18.5 以上、25.0 未満の者 5) 入院期間中、禁煙可能な者 [入院前確認検査時] 1) 入院前確認検査前に文書による同意確認が得られた者 2. 除外基準 [スクリーニング検査時] 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化器系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能などの障害又はそれらの既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると試験責任医師等が判断した者 2) 薬物などに対する過敏症がある者 3) アルコール又は薬物依存者 4) 感染症検査 [HBs 抗原、梅毒検査、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体] で異常が認められた者 5) 乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往歴がある者 6) FVC が予測値の 80%未満、又は FEV_{1.0}%が 70%未満の者 7) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 800 mL 以上の全血採血を行った者 又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者 又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者 又は 14 日以内に成分採血を行った者 8) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、試験薬の投与を受けた者 9) 過去に CS-8958 の試験に参加し、試験薬の投与を受けた者 10) 臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者、又は臨床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者（ただし、試験責任医師又は試験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した者は除く） 11) その他、試験責任医師等が不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.1-1 治験方法の概略：第Ⅰ相単回投与試験（2/3）

対象（続き）	[入院時検査時] 1) FVC が予測値の 80%未満、又は FEV_{1.0}% が 70%未満の者 2) スクリーニング検査以降に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者 又は入院時検査前 14 日以内に成分採血を行った者 3) スクリーニング検査から入院までに他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 4) スクリーニング検査から入院までに CS-8958 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 5) 入院前 14 日以内に他の薬剤を使用した者 6) 他の医師から医療行為を受けている者 7) 臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者、又は臨床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者（ただし、治験責任医師等が治験への参加に問題ないと判断した者は除く） 8) その他、治験責任医師等が不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）															
治験デザイン	単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験 <table><tr><th>ステップ</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr><tr><td>ステップ 1</td><td>CS-8958 5 mg 又はプラセボ</td><td>単回投与</td></tr><tr><td>ステップ 2</td><td>CS-8958 10 mg 又はプラセボ</td><td>単回投与</td></tr><tr><td>ステップ 3</td><td>CS-8958 20 mg 又はプラセボ</td><td>単回投与</td></tr><tr><td>ステップ 4</td><td>CS-8958 40 mg 又はプラセボ</td><td>単回投与</td></tr></table> 低用量からステップごとに安全性を確認したうえで次ステップに移行・増量した。 投与 1 日前から投与 6 日後までは入院下で観察、検査し、退院後、投与 10～14 日後に事後検査を実施した。	ステップ	投与量	投与方法	ステップ 1	CS-8958 5 mg 又はプラセボ	単回投与	ステップ 2	CS-8958 10 mg 又はプラセボ	単回投与	ステップ 3	CS-8958 20 mg 又はプラセボ	単回投与	ステップ 4	CS-8958 40 mg 又はプラセボ	単回投与
ステップ	投与量	投与方法														
ステップ 1	CS-8958 5 mg 又はプラセボ	単回投与														
ステップ 2	CS-8958 10 mg 又はプラセボ	単回投与														
ステップ 3	CS-8958 20 mg 又はプラセボ	単回投与														
ステップ 4	CS-8958 40 mg 又はプラセボ	単回投与														
被験者数	1. 計画時 目標登録被験者数: 40 名（各ステップ 10 名 [CS-8958 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名]、計 4 ステップ） 2. 解析時 割付被験者数: 40 名（5 mg 群 8 名、10 mg 群 8 名、20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名、プラセボ群 8 名） 薬物動態解析対象: 31 名（5 mg 群 7 名、10 mg 群 8 名、20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名） 安全性解析対象: 40 名（5 mg 群 8 名、10 mg 群 8 名、20 mg 群 8 名、40 mg 群 8 名、プラセボ群 8 名）															
治験薬	CS-8958 ■ mg ■■■■■■ CS-8958 を ■ mg 含有する ■■■■■■（ロット番号 A8958 ■■■■■■T03） CS-8958 プラセボ ■■■■■■ CS-8958 ■ mg ■■■■■■と識別不能なプラセボ（ロット番号 A8958 ■■■■■■T01）															
投与方法	CS-8958 5 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■■個、CS-8958 10 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■■個、CS-8958 20 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■■個、CS-8958 40 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■■個を、また、各ステップでプラセボ群には CS-8958 投与群の CS-8958 ■ mg ■■■■■■と同数の CS-8958 プラセボ ■■■■■■を、空腹時に専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて単回吸入投与した。															
評価項目	1. 薬物動態 以下の薬物動態パラメータを CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 についてそれぞれ算出した。 AUC_{0-tz}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、t_{1/2}、MRT_{0-inf}、CL/F、V_Z/F、Ae、Xu、尿中排泄速度、k_{el,urine}、t_{1/2,urine}、CL_R（CL/F、V_Z/F は CS-8958 のみ算出） 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、計測・バイタルサイン、12 誘導心電図															
評価スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照															

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.1-1 治験方法の概略：第Ⅰ相単回投与試験（3/3）

統計解析手法	1. 薬物動態
	薬物動態の解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 1) CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物濃度について、投与群ごとに測定時点ごとの要約統計量を算出した。 2) CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータについて、投与群ごとに要約統計量を算出した。 3) CS-8958 及び R-125489 の AUC_{0-t_z}、AUC_{0-inf}、C_{max} 並びに Ae_{0-144h} について、パワーモデルによる用量比例性の検討を行った。
	2. 安全性
	安全性の解析対象は、安全性解析対象集団とした。 1) 投与群別に、有害事象及び副作用が発現した被験者数、被験者の割合を算出した。事象別、程度別にも同様の解析を行った。 2) 血液学的検査、血液生化学検査、肺機能検査及び尿検査（尿 pH、尿比重）について、投与群別に測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。 3) 体重、体温、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び脈拍数について、測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。

表 2.7.6.1-2 評価スケジュール：第Ⅰ相単回投与試験

項目	時期	スクリーニング	入院期間（7 泊 8 日）					事後検査 投与 10～14 日後
			投与 1 日前	投与日	投与 1 日後	投与 2～5 日後	投与 6 日後	
同意取得		●						
被験者背景 （選択／除外基準）		●	←-----→					
治験薬投与				●				
診察・問診		●	●	●	●	●	●	●
計測 ・ バイタル サイン	身長・BMI	●						
	体重	●	●				●	●
	体温	●	●	●	●	●	●	●
	血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査	血液学・ 血液生化学	●	●	●	●		●	●
	感染症検査	●						
	尿検査	●	●	●	●		●	●
	胸部 X 線検査	●						
	肺機能検査	●	●		●		●	●
薬物動態	12 誘導心電図	●	●	●	●		●	●
	採血		←-----→ ^{a)}					
	蓄尿		←-----→ ^{b)}					

a) 採血は、投与前、投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 時間後に行った。

b) 蓄尿は、投与前（スポット尿）、投与開始 0～3、3～6、6～12、12～24、24～36、36～48、48～60、60～72、72～96、96～120、120～144 時間後に行った。

1.1.2 用法・用量の設定根拠

1) 最低投与量

最低投与量は、非臨床毒性試験結果に基づいて 5 mg/body に設定した。ラット単回吸入投与及び 2 週間反復吸入投与毒性試験、並びにイヌ 2 週間反復吸入投与毒性試験における無毒性量はそれぞれ 178.6 及び 84.9 mg/kg、並びに 38.1 mg/kg であり、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス¹⁾を参考にこれらの無毒性量から human equivalent dose（HED）を算出した結果、それぞれ 28.8 及び 13.6 mg/kg、並びに 20.6 mg/kg であった。そのうち、最も感受性が高かったラットの HED を安全係数 10 で除した 1.36 mg/kg（81.6 mg/body）を maximum recommended starting dose（MRSD）と考えた。5 mg/body は当該 MRSD のさらに 1/16 以下であり、最低投与量として安全性が確保できると考えた。

2) 最大投与量

最大投与量は、想定臨床用量（5～20 mg）を考慮し、40 mg/body に設定した。本用量は、最も感受性が高かったラットの HED（13.6 mg/kg）と比較して 20 倍以上 $[13.6 / (40 \text{ mg} / 60 \text{ kg}) = 20.4]$ の安全域が確保されている。また、本治験は低用量から投与を開始し安全性を確認しながら投与量を増量するデザインであること、及び 7 泊 8 日の入院並びに事後検査により被験者の安全性を確認することなどを総合的に判断し、最大投与量を 40 mg とすることは妥当と考えた。

1.2 被験者の内訳

スクリーニング検査を実施した 64 名のうち、適格と判断された被験者から最終的に 40 名を治験に組み入れ、無作為化した。その内訳は CS-8958 5 mg 群 8 名、CS-8958 10 mg 群 8 名、CS-8958 20 mg 群 8 名、CS-8958 40 mg 群 8 名、プラセボ群 8 名であった。すべての被験者が治験を完了した。

1.3 解析対象

薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与された 40 名からプラセボを服用した 8 名、及び投薬時に治験薬 ████████ に割れが生じ、治験薬を完全に投与できなかった可能性がある 5 mg 群の 1 名を除いた 31 名とした。また、安全性解析対象集団は、治験薬を投与された 40 名とした。

1.4 被験者背景

安全性解析対象集団の主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示す。

安全性解析対象集団の年齢は 20～32 歳、身長は 160.7～180.5 cm、体重は 53.1～78.1 kg であり、人口統計学的変数及び他の基準値に投与群間で差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.1-3 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性一定量値－
(安全性解析対象集団)：第Ⅰ相単回投与試験

項目	投与群	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢 (歳)	プラセボ	8	22.9	3.9	21.5	20	32
	5 mg	8	22.4	1.7	21.5	21	25
	10 mg	8	22.9	3.1	22.0	20	30
	20 mg	8	20.6	1.1	20.0	20	23
	40 mg	8	22.1	2.9	21.0	20	28
身長 (cm)	プラセボ	8	170.64	2.30	171.20	166.6	173.1
	5 mg	8	170.81	3.94	169.10	166.6	177.1
	10 mg	8	172.48	4.93	172.65	166.5	180.5
	20 mg	8	168.10	6.29	168.30	160.7	177.3
	40 mg	8	170.23	3.66	168.30	166.5	176.3
体重 (kg)	プラセボ	8	61.18	6.44	59.75	53.8	72.8
	5 mg	8	65.04	7.38	63.10	55.2	78.1
	10 mg	8	63.91	4.51	65.90	57.7	68.4
	20 mg	8	62.75	6.79	63.15	53.1	75.7
	40 mg	8	61.65	6.65	60.00	54.4	70.3
BMI	プラセボ	8	20.99	1.80	20.25	19.1	24.3
	5 mg	8	22.26	2.03	22.50	19.7	24.9
	10 mg	8	21.50	1.56	21.30	19.0	23.8
	20 mg	8	22.23	2.18	22.00	19.1	24.9
	40 mg	8	21.28	2.20	20.25	19.3	24.9

表 2.7.6.1-4 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性一定性値－
(安全性解析対象集団)：第Ⅰ相単回投与試験

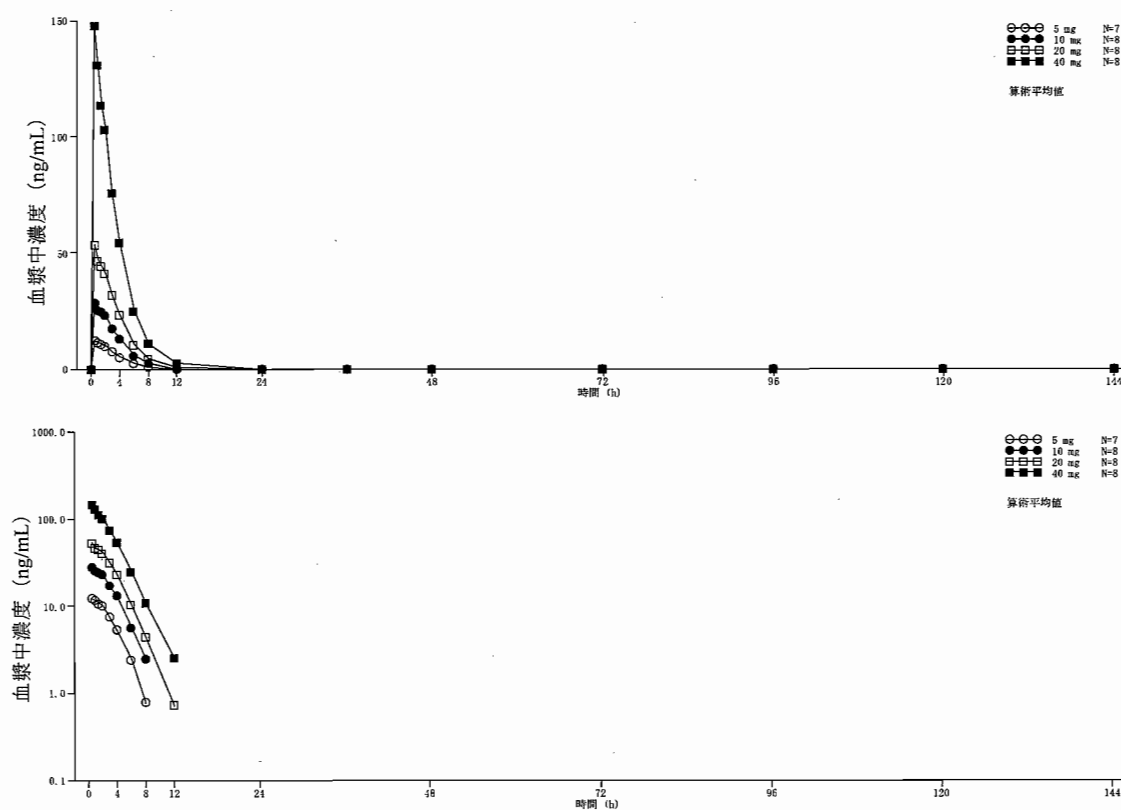
項目	投与群	プラセボ		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
喫煙習慣	吸わない	2	25.0	4	50.0	4	50.0	3	37.5	1	12.5
	吸う	4	50.0	2	25.0	4	50.0	5	62.5	7	87.5
	やめた	2	25.0	2	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

1.5 薬物動態の結果

1.5.1 血漿中濃度

CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に、主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に示す。

CS-8958 の血漿中濃度は、 $t_{\max}$ (中央値) が 0.50~1.00 h で、いずれの用量群でも投与 24 時間後以降は定量下限 (1 ng/mL) 未満に低下した。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 1.65~1.87 h であった。5~40 mg 群で $C_{\max}$ (幾何平均値) は 10.027~140.589 ng/mL、 AUC_{0-tz} 及び AUC_{0-inf} (いずれも幾何平均値) はそれぞれ 29.225~505.152 ng·h/mL 及び 64.436~511.781 ng·h/mL であり、いずれも用量増加に伴って増加した。



上段：均等目盛り、下段：片対数目盛り

図 2.7.6.1-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相単回投与試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

R-125489 の血漿中濃度は、 $t_{\max}$ (中央値) が 4.00 h で、血漿中からの消失は CS-8958 よりも遅く、40 mg 群では最終測定時点の投与 144 時間後まで定量可能であった。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、及び 40 mg 群で、それぞれ 5.59 h、11.29 h、41.44 h、及び 63.99 h で、低用量群では定量下限の影響で消失相の設定範囲が異なり、 $t_{1/2}$ が短く算出された。 $C_{\max}$ (幾何平均値) は 10~40 mg 群で 5.670~23.619 ng/mL、 AUC_{0-t_z} (幾何平均値) は 10~40 mg 群で 53.858~622.972 ng·h/mL であり、用量増加に伴って増加した。 AUC_{0-inf} (幾何平均値) は 40 mg 群が 728.344 ng·h/mL であり、5 mg 群、10 mg 群、及び 20 mg 群は外挿部分の比率が高い被験者が多く、評価可能な値が得られなかった。

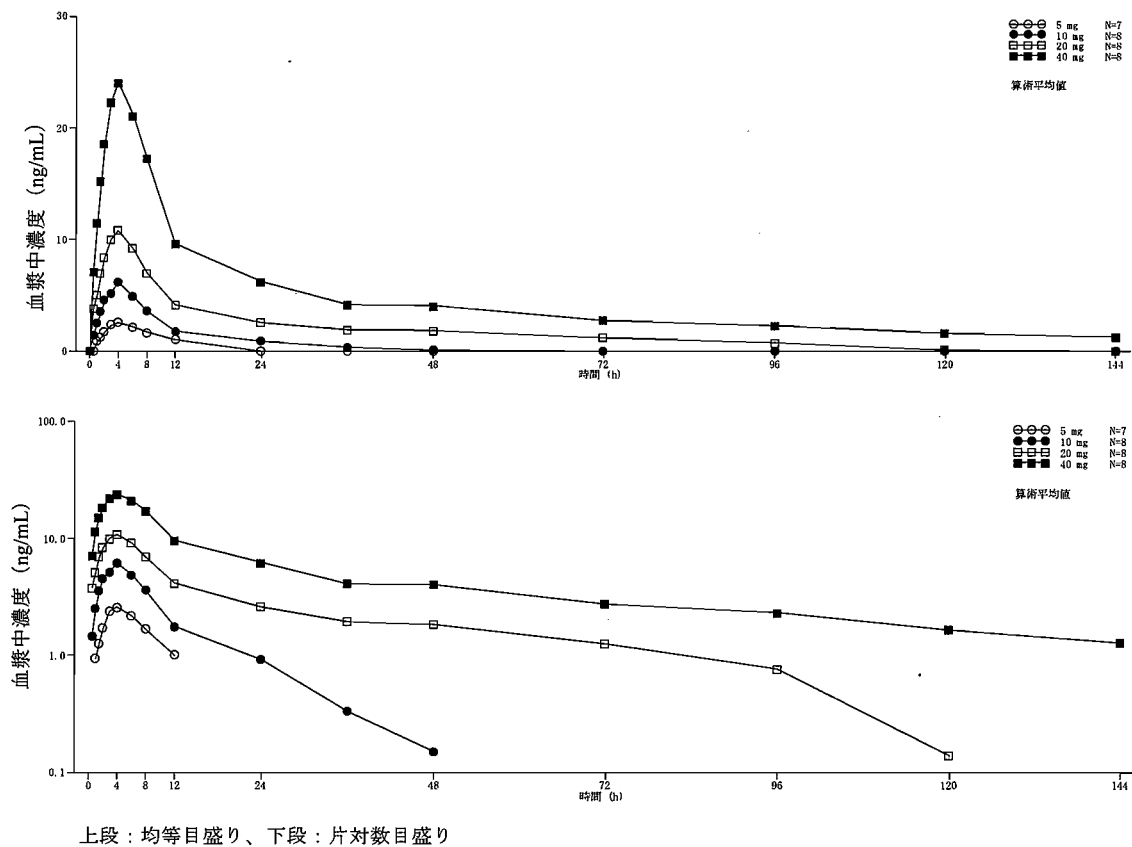


図 2.7.6.1-2 R-125489 の血漿中濃度推移：第 I 相単回投与試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.1-5 CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ

：第 I 相単回投与試験

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

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

NA : 値が 0 となるデータが存在するため算出せず

a) N = 5、b) N = 0 (外挿部分の比率が高く適切な値が得られないため全被験者が未算出)

c) N = 1 (外挿部分の比率が高く適切な値が得られないため 7 名の被験者が未算出)、d) N = 6

1.5.2 尿中排泄

CS-8958 及び R-125489 の区間尿中排泄量を図 2.7.6.1-3 に、累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率を表 2.7.6.1-6 に示す。

CS-8958 の尿中排泄は、いずれの用量群でも投与開始 0～3 時間後から観測され、36 時間後以降はほとんど認められなかった。尿中排泄速度 (= 蓄尿区間ごとの区間尿中排泄量 ÷ 蓄尿時間) から算出した消失半減期 (t_{1/2, urine}; 幾何平均値) は、5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、及び 40 mg 群で、それぞれ 4.85 h、11.22 h、43.81 h、及び 64.92 h であった。また、CS-8958 の投与 144 時間後までの累積尿中排泄率 (Xu_{0-144h}; 幾何平均値) は、1.841～2.651% であった。

R-125489 の尿中排泄は、いずれの用量群でも投与開始 0～3 時間後から観測され、120～144 時間後でも認められた。t_{1/2, urine} (幾何平均値) は、5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、及び 40 mg 群で、それぞれ 54.36 h、56.47 h、54.99 h、及び 64.05 h であった。また、R-125489 の Xu_{0-144h} (幾何平均値) は、9.165～12.126% であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

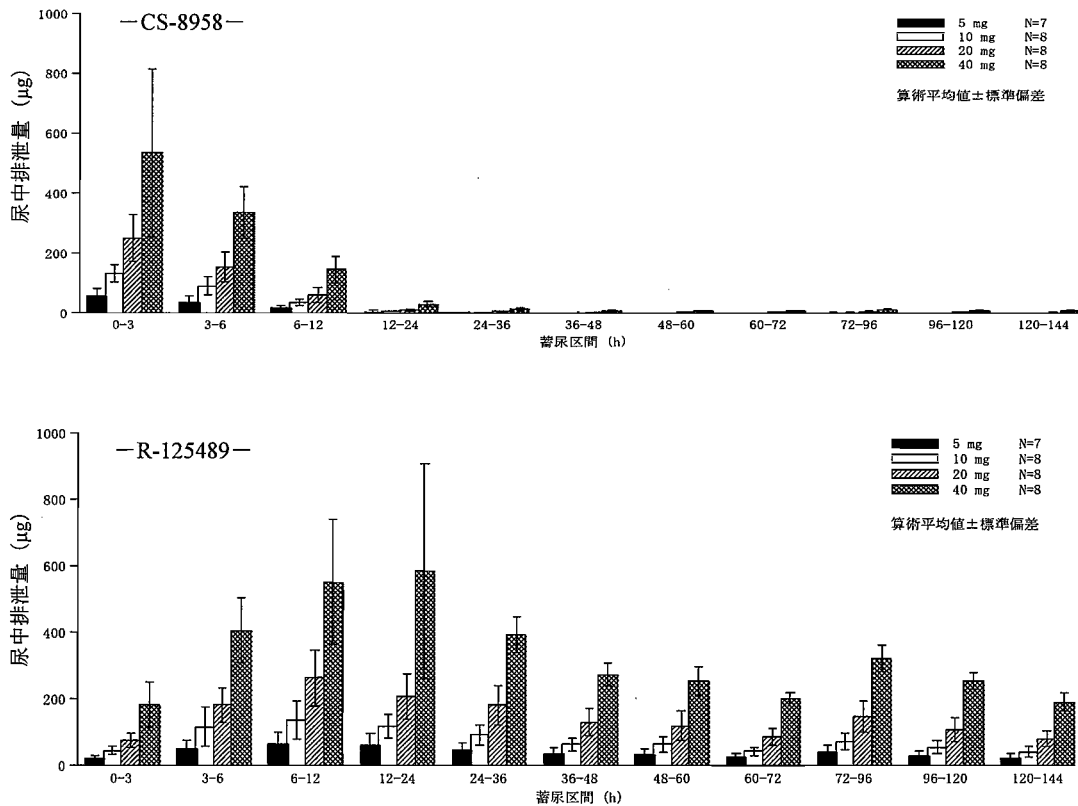


図 2.7.6.1-3 CS-8958 及び R-125489 の区間尿中排泄量：第Ⅰ相単回投与試験

表 2.7.6.1-6 CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率
：第Ⅰ相単回投与試験

パラメータ (単位)			投与群			
			5 mg (N = 7)	10 mg (N = 8)	20 mg (N = 8)	40 mg (N = 8)
CS-8958	Ae _{0-144h}	(μg)	91.878 (105.0)	258.943 (26.2)	463.175 (41.9)	1059.612 (26.9)
	Xu _{0-144h}	(%)	1.841 (104.5)	2.590 (26.2)	2.317 (41.9)	2.651 (26.9)
	t _{1/2, urine}	(h)	4.85 (192.8)	11.22 (263.7)	43.81 (36.0)	64.92 (21.8)
R-125489	Ae _{0-144h}	(μg)	335.737 (105.8)	791.604 (33.7)	1488.828 (38.2)	3555.081 (16.5)
	Xu _{0-144h}	(%)	9.165 (105.6)	10.799 (33.7)	10.155 (38.2)	12.126 (16.5)
	t _{1/2, urine}	(h)	54.36 (12.2)	56.47 (13.1)	54.99 (19.7)	64.05 (22.8)

幾何平均値 (幾何 CV : %)

Ae_{0-144h} : 投与 144 時間後までの累積尿中排泄量

Xu_{0-144h} : 投与 144 時間後までの累積尿中排泄率

t_{1/2, urine} : 尿中排泄速度から算出した消失半減期

1.5.3 用量比例性の検討

CS-8958 の $C_{\max}$ 、 AUC_{0-tz} 、 AUC_{0-inf} 、及び Ae_{0-144h} と投与量との関係を図 2.7.6.1-4 に、R-125489 の $C_{\max}$ 、 AUC_{0-tz} 、 AUC_{0-inf} 、及び Ae_{0-144h} と投与量との関係を図 2.7.6.1-5 に示す。

パワーモデル ($\log Y_{ij} = \alpha + \beta \log X_i$; X_i : 用量、 Y_{ij} : 薬物動態パラメータ) により、CS-8958 の各薬物動態パラメータの用量比例性を検討したところ、 β の推定値 (95%信頼区間) は $C_{\max}$ で 1.2271 (0.9509~1.5034)、 AUC_{0-tz} で 1.3124 (0.9682~1.6567)、 AUC_{0-inf} で 1.0012 (0.8189~1.1834)、 Ae_{0-144h} で 1.1370 (0.9039~1.3702) であり、すべてのパラメータにおいて用量比例性が認められた。

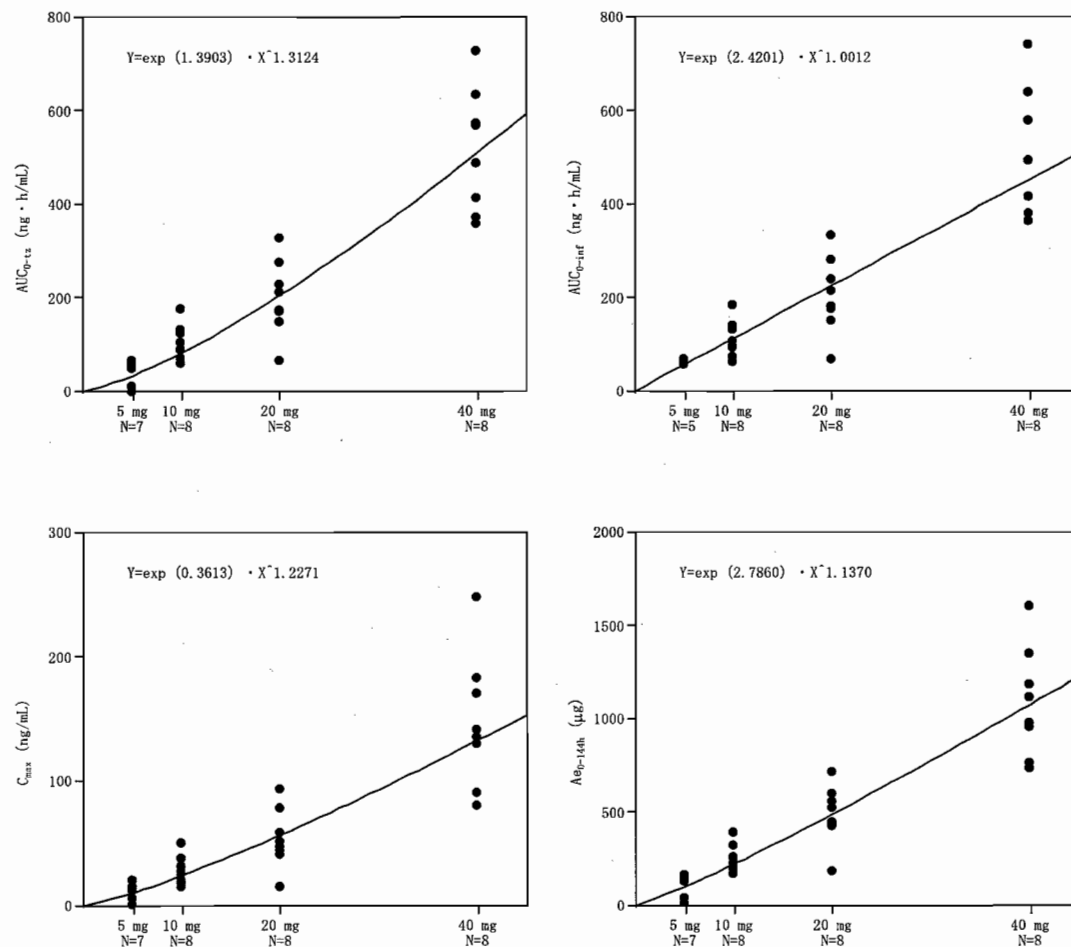


図 2.7.6.1-4 CS-8958 の薬物動態パラメータと投与量との関係

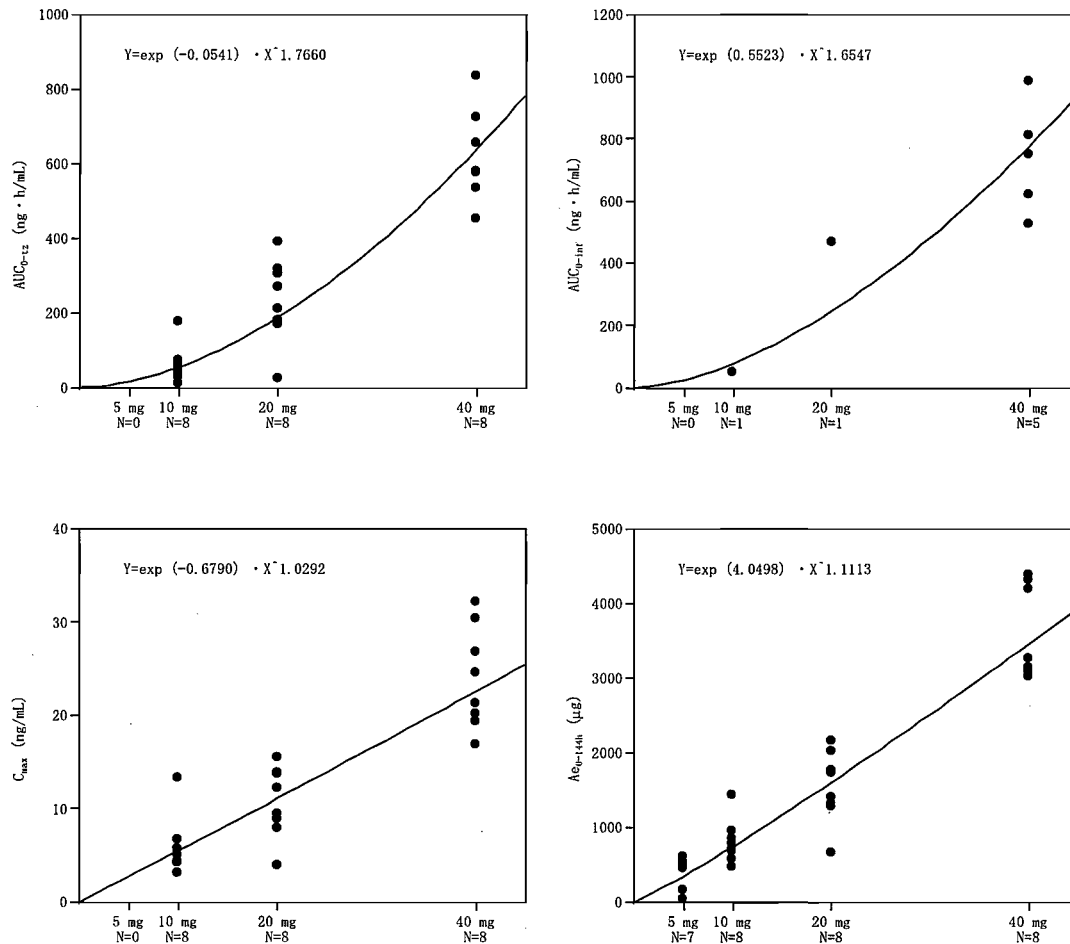
: 第 I 相単回投与試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

同様に R-125489 の各薬物動態パラメータの用量比例性を検討したところ、 β の推定値（両側 95%信頼区間）は $C_{\max}$ で 1.0292 (0.7540~1.3045)、 AUC_{0-tz} で 1.7660 (1.3166~2.2153)、 Ae_{0-144h} で 1.1113 (0.8839~1.3386) であり、 $C_{\max}$ と Ae_{0-144h} において用量比例性が認められた。なお、 AUC_{0-inf} は、5 mg 群、10 mg 群、及び 20 mg 群の多くの被験者において外挿部分の比率が高く、適切な値が得られなかったため、用量比例性の検討には至らなかった。また、用量比例性が認められなかった AUC_{0-tz} は、定量下限の影響で、低用量群での AUC_{0-tz} が適切に評価できなかったことが影響しているものと考えられた。



注 1) 値が 0 のデータが存在する投与量はモデルに含めず

注 2) AUC_{0-inf} は参考として提示

図 2.7.6.1-5 R-125489 の薬物動態パラメータと投与量との関係

: 第 I 相単回投与試験

1.6 安全性の結果

1.6.1 有害事象の分析

1.6.1.1 有害事象

有害事象発現状況を表 2.7.6.1-7 に示す。

有害事象は、10 mg 群で 8 名中 1 名に発現した。発現した有害事象は、鼻咽頭炎、C-反応性蛋白増加、及び白血球数増加であった。いずれの事象も事後検査時に認められ、処置を施すことなく、その 6 日後の追跡調査時には鼻咽頭炎は回復し、C-反応性蛋白及び白血球数も基準値内に回復した。治験責任医師は、鼻咽頭炎は季節的要因による偶発症と考え、また C-反応性蛋白増加及び白血球数増加は鼻咽頭炎に伴うものと考え、いずれの事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.6.1-7 有害事象発現状況：第 I 相単回投与試験

器官別大分類 (SOC)	投与群	プラセボ		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg	
	評価被験者数	8		8		8		8		8	
	基本語 (PT) ^{a)}	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
感染症および 寄生虫症	鼻咽頭炎	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0
臨床検査	白血球数増加	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J Ver. 10.0 を用いて読み替えた。

1.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

本治験では、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象はなかった。

1.6.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

1.6.2 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び肺機能検査では、臨床的に意味のある変化、あるいは異常変動を示唆する変化は認められなかった。

1.6.3 計測・バイタルサインの評価

体重、血圧、脈拍数、及び体温に、異常な変動は認められなかった。

1.6.4 心電図の評価

心電図に異常は認められなかった。

1.7 結論

健康成人男性に CS-8958 の 5 mg、10 mg、20 mg、又は 40 mg を単回吸入投与したときの安全性に問題はないと判断した。

血漿中 CS-8958 の $t_{\max}$ は 0.50～1.00 h で、 $t_{1/2}$ は 1.70～1.87 h であった。 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-tz} 、 AUC_{0-inf} 、及び Ae_{0-144h} は、用量に比例して増加した。累積尿中排泄率 Xu_{0-144h} は、用量によらずほぼ同程度（1.841～2.651%）であった。

血漿中 R-125489 の $t_{\max}$ はいずれの用量でも 4.00 h であったが、 $t_{1/2}$ は用量増加に伴って長くなり、40 mg 群では 63.99 h であった。 $C_{\max}$ 及び Ae_{0-144h} は、用量に比例して増加した。尿中排泄は、いずれの用量群でも投与開始 120～144 時間後まで認められた。 Xu_{0-144h} は、用量によらずほぼ同程度（9.165～12.126%）であった。

活性代謝物 R-125489 は長時間にわたって体内に存在することが明らかとなり、CS-8958 は単回投与で持続的な薬効を発現する可能性が示された。

2. CS-8958 第Ⅰ相試験

ー単回吸入投与時の安全性および薬物動態の検討 (2)ー

資料番号 5.3.3.1-2

2.1 治験方法

2.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 治験方法の概略：第Ⅰ相高用量単回投与試験 (1/3)

治験の目的	健康成人男性を対象として、CS-8958 80 mg 又は 120 mg を単回吸入投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。
治験責任医師名 治験実施医療機関	
治験期間	20 年 月 日 (最初の被験者の同意取得日) ～ 20 年 月 日 (最終観察日)
対象	選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない日本人の健康被験者を対象とした。 1. 選択基準 1) 男性 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者 3) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上、45 歳以下の者 4) Body mass index (BMI) が 18.5 以上、25.0 未満の者 5) 入院期間中、禁煙可能な者 2. 除外基準 [スクリーニング検査時] 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化器系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能などの障害又はそれらの既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 2) 薬物などに対する過敏症がある者 3) アルコール又は薬物依存者 4) 感染症検査 (HBs 抗原、梅毒検査、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体) で異常が認められた者 5) 乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往歴がある者 6) FVC (%予測値) 又は FEV_{1.0}% が実施医療機関の基準値を逸脱した者 7) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 800 mL 以上の全血採血を行った者 又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者 又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者 又は 14 日以内に成分採血を行った者 8) スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 9) 過去に CS-8958 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 10) 臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者、又は臨床上問題となる自覚症状・他覚所見 (頭痛、急性感染症など) を認めた者 (ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した者は除く) 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者 (来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など)

表 2.7.6.2-1 治験方法の概略：第Ⅰ相高用量単回投与試験（2/3）

対象（続き）	[入院時検査時] 1) 入院時検査において、FVC（%予測値）又は FEV_{1.0}%が実施医療機関の基準値を逸脱した者 2) スクリーニング検査以降に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者 又は入院時検査前 14 日以内に成分採血を行った者 3) スクリーニング検査時から入院までに他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 4) スクリーニング検査時から入院までに CS-8958 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 5) 入院前 14 日以内に他の薬剤を使用した者 6) スクリーニング検査時から入院までに他の医師から医療行為を受けた者 7) 入院時検査において、臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者、又は臨床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した者は除く） 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）											
治験デザイン	単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、単回投与試験 <table><tr><th>ステップ</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr><tr><td>ステップ 1</td><td>CS-8958 80 mg 又はプラセボ</td><td>単回投与</td></tr><tr><td>ステップ 2</td><td>CS-8958 120 mg 又はプラセボ</td><td>単回投与</td></tr></table> ステップ 1 で安全性を確認したうえでステップ 2 に移行した。 投与 1 日前から投与 6 日後までは入院下で観察、検査し、退院後、投与 10～14 日後に事後検査を実施した。			ステップ	投与量	投与方法	ステップ 1	CS-8958 80 mg 又はプラセボ	単回投与	ステップ 2	CS-8958 120 mg 又はプラセボ	単回投与
ステップ	投与量	投与方法										
ステップ 1	CS-8958 80 mg 又はプラセボ	単回投与										
ステップ 2	CS-8958 120 mg 又はプラセボ	単回投与										
被験者数	1. 計画時 目標登録被験者数: 20 名（各ステップ 10 名 [CS-8958 投与群 8 名、プラセボ投与群 2 名]、計 2 ステップ） 2. 解析時 割付被験者数: 20 名（80 mg 群 8 名、120 mg 群 8 名、プラセボ群 4 名） 薬物動態解析対象: 16 名（80 mg 群 8 名、120 mg 群 8 名） 安全性解析対象: 20 名（80 mg 群 8 名、120 mg 群 8 名、プラセボ群 4 名）											
治験薬	CS-8958 mg ; CS-8958 を mg 含有する （ロット番号 - T02） CS-8958 プラセボ ; CS-8958 mg と識別不能なプラセボ（ロット番号 - T01）											
投与方法	CS-8958 80 mg 群には CS-8958 mg 個、CS-8958 120 mg 群には CS-8958 mg 個、また、各ステップでプラセボ群には CS-8958 投与群の CS-8958 mg と同数の CS-8958 プラセボ を、空腹時に専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて単回吸入投与した。											
評価項目	1. 薬物動態 以下の薬物動態パラメータを CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 についてそれぞれ算出した。 AUC_{0-tz}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、t_{1/2}、MRT_{0-inf}、CL/F、V_Z/F、Ae、Xu、CL_R（CL/F、V_Z/F は CS-8958 のみ算出） 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、計測・バイタルサイン、12 誘導心電図											
評価スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照											

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.2-1 治験方法の概略：第Ⅰ相高用量単回投与試験（3/3）

統計解析手法	1. 薬物動態 薬物動態の解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 1) CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物濃度について、投与群ごとに測定時点ごとの要約統計量を算出した。 2) CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータについて、投与群ごとに要約統計量を算出した。 2. 安全性 安全性の解析対象は、安全性解析対象集団とした。 1) 投与群別に、有害事象及び副作用が発現した被験者数、被験者の割合を算出した。事象別、程度別にも同様の解析を行った。 2) 血液学的検査、血液生化学検査、肺機能検査、及び尿検査（尿 pH、尿比重）について、投与群別に測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。 3) 体重、体温、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び脈拍数について、測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。
--------	--

表 2.7.6.2-2 評価スケジュール：第Ⅰ相高用量単回投与試験

項目		スクリーニング	入院期間（7泊8日）					事後検査 投与 10～14 日後
			投与 1日前	投与日	投与 1日後	投与 2～5 日後	投与 6日後	
同意取得		●						
被験者背景 （選択／除外基準）		●	←-----→					
治験薬投与				●				
診察・問診		●	●	●	●	●	●	●
計測 ・ バイタル サイン	身長・BMI	●						
	体重	●	●				●	●
	体温	●	●	●	●	●	●	●
	血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査	血液学・ 血液生化学	●	●	●	●		●	●
	感染症検査	●						
	尿検査	●	●	●	●		●	●
	胸部 X 線検査	●						
	肺機能検査	●	●		●		●	●
薬物動態	12 誘導心電図	●	●	●	●		●	●
	採血		←-----→ ^{a)}					
	蓄尿		←-----→ ^{b)}					

a) 採血は、投与前、投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 時間後に行った。

b) 蓄尿区間は、投与前（スポット尿）、投与開始 0～12、12～24、24～36、36～48、48～60、60～72、72～96、96～120、120～144 時間後とした。

2.1.2 用法・用量の設定根拠

本治験の投与量は、健康成人男性において実施上、単回投与可能な最大量と考えられる 120 mg を上限に設定した。投与量 40 mg までの安全性が既に確認されていることから、ステップ 1 で 80 mg を投与して安全性を確認した後に、ステップ 2 として 120 mg を投与することとした。

2.2 被験者の内訳

スクリーニング検査を実施した 40 名のうち、適格と判断された被験者から最終的に 20 名を治験に組み入れ、無作為化した。その内訳は CS-8958 80 mg 群 8 名、CS-8958 120 mg 群 8 名、プラセボ群 4 名であった。すべての被験者が治験を完了した。

2.3 解析対象

薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与された 20 名からプラセボを服用した 4 名を除いた 16 名とした。また、安全性解析対象集団は、治験薬を投与された 20 名とした。

2.4 被験者背景

安全性解析対象集団の主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示す。

安全性解析対象集団の年齢は 20～25 歳、身長は 163.3～181.5 cm、体重は 53.7～73.4 kg であり、人口統計学的変数及び他の基準値に投与群間で差は認められなかった。

表 2.7.6.2-3 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定量値—
(安全性解析対象集団)：第 I 相高用量単回投与試験

項目	投与群	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢 (歳)	プラセボ	4	22.3	2.2	22.0	20	25
	80 mg	8	21.8	1.7	21.5	20	25
	120 mg	8	22.5	1.4	22.0	21	25
身長 (cm)	プラセボ	4	169.03	3.82	168.95	164.5	173.7
	80 mg	8	170.71	4.51	169.30	167.7	181.5
	120 mg	8	172.31	5.89	172.75	163.3	180.7
体重 (kg)	プラセボ	4	64.45	4.63	64.30	59.3	69.9
	80 mg	8	61.13	4.31	62.40	55.8	67.0
	120 mg	8	62.26	6.40	61.40	53.7	73.4
BMI	プラセボ	4	22.60	1.99	23.25	19.7	24.2
	80 mg	8	21.00	1.77	21.05	18.5	22.8
	120 mg	8	20.96	1.79	20.25	19.4	24.6

表 2.7.6.2-4 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定性値—
(安全性解析対象集団)：第Ⅰ相高用量単回投与試験

項目	投与群 評価被験者数	プラセボ		80 mg		120 mg	
		4		8		8	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
喫煙習慣	吸わない	2	50.0	2	25.0	2	25.0
	吸う	2	50.0	4	50.0	5	62.5
	やめた	0	0.0	2	25.0	1	12.5

2.5 薬物動態の結果

2.5.1 血漿中濃度

CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-2 に、主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-5 に示す。

CS-8958 の $t_{\max}$ (中央値) は、80 mg 群及び 120 mg 群とともに 0.50 h であった。血漿中濃度は、いずれの群でもほとんどの被験者で 24 時間後以降は定量下限 (1 ng/mL) 未満に低下した。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 80 mg 群で 5.66 h、120 mg 群で 2.87 h であった。 $C_{\max}$ (幾何平均値) は 80 mg 群で 334.995 ng/mL、120 mg 群で 411.659 ng/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値) は 80 mg 群で 1272.828 ng·h/mL、120 mg 群で 1556.664 ng·h/mL であった。

R-125489 の $t_{\max}$ (中央値) は、80 mg 群及び 120 mg 群とともに 4.00 h であった。血漿中濃度は、いずれの投与群でも最終測定時点の投与 144 時間後まで定量可能であった。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 80 mg 群で 79.53 h、120 mg 群で 71.14 h であった。 $C_{\max}$ (幾何平均値) は 80 mg 群で 47.044 ng/mL、120 mg 群で 64.819 ng/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値) は 80 mg 群で 1996.443 ng·h/mL、120 mg 群で 2530.623 ng·h/mL であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

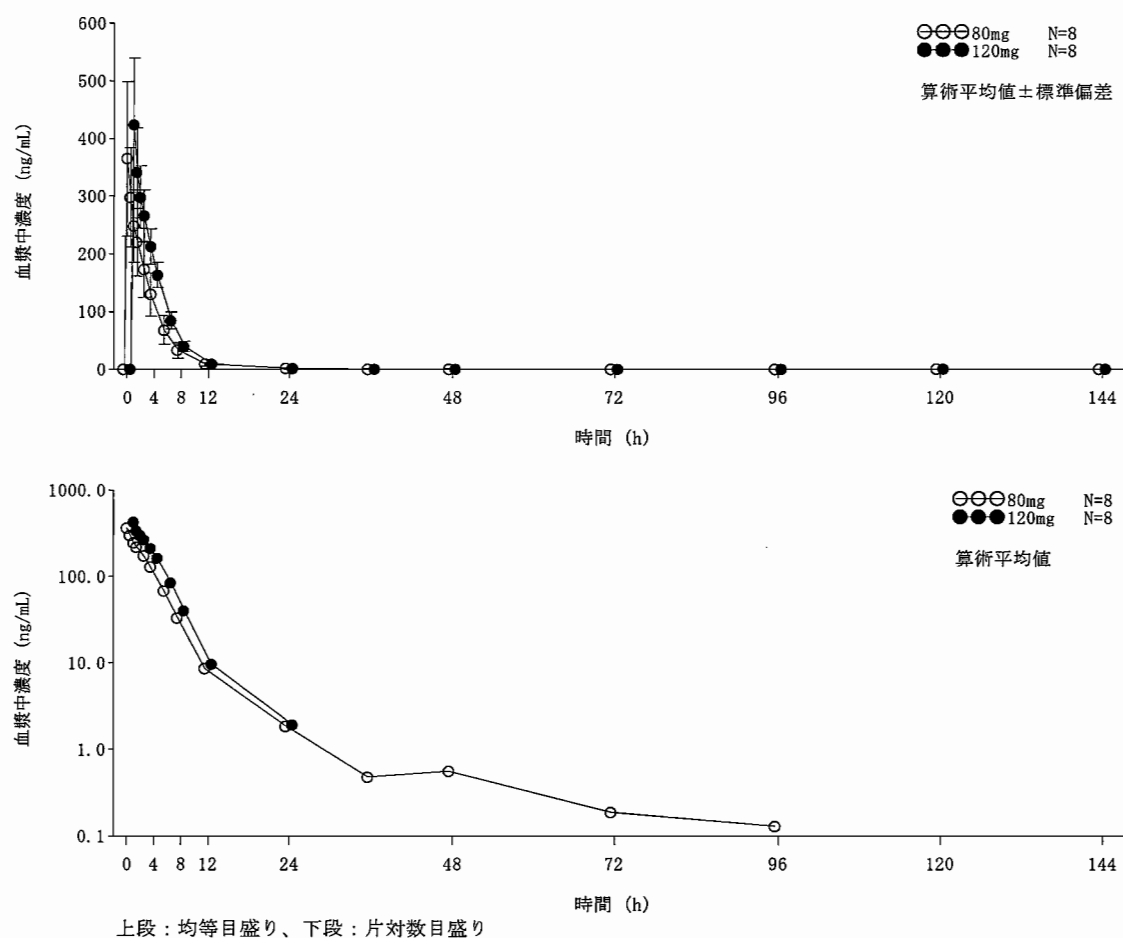


図 2.7.6.2-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相高用量単回投与試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

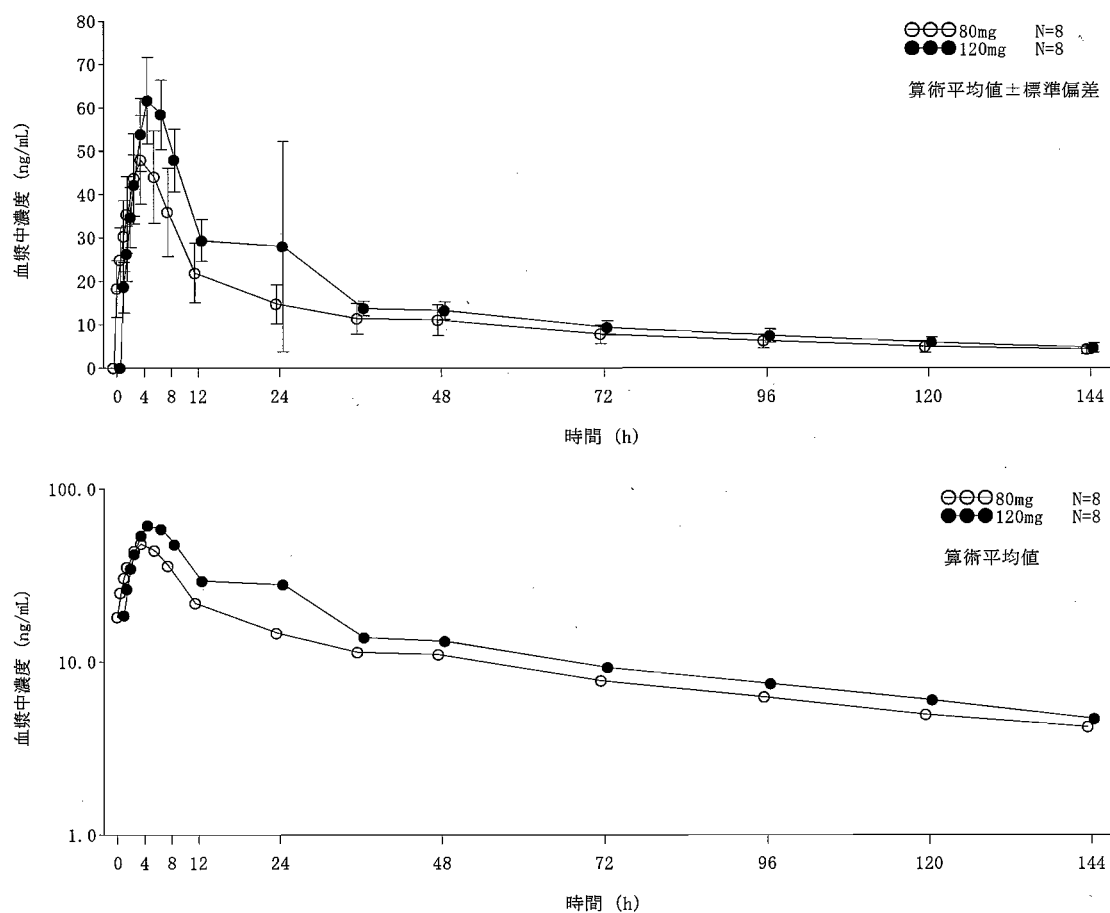


図 2.7.6.2-2 R-125489 の血漿中濃度推移：第Ⅰ相高用量単回投与試験

表 2.7.6.2-5 CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ
：第Ⅰ相高用量単回投与試験

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

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

2.5.2 尿中排泄

CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率を表 2.7.6.2-6 に示す。

CS-8958 の投与 144 時間後までの累積尿中排泄率 (Xu_{0-144h} ; 幾何平均値) は、80 mg 群で 3.479%、120 mg 群で 2.723%であった。一方、R-125489 の Xu_{0-144h} (幾何平均値) は、80 mg 群で 14.190%、120 mg 群で 12.476%であった。

表 2.7.6.2-6 CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率
 : 第 I 相高用量単回投与試験

パラメータ (単位)		投与群	
		80 mg (N = 8)	120 mg (N = 8)
CS-8958	Ae_{0-144h} (μg)	2785.240 (32.0)	3265.556 (19.1)
	Xu_{0-144h} (%)	3.479 (31.9)	2.723 (19.0)
R-125489	Ae_{0-144h} (μg)	8321.235 (25.7)	10974.563 (17.2)
	Xu_{0-144h} (%)	14.190 (25.7)	12.476 (17.3)

幾何平均値 (幾何 CV : %)

Ae_{0-144h} : 投与 144 時間後までの累積尿中排泄量

Xu_{0-144h} : 投与 144 時間後までの累積尿中排泄率

2.6 安全性の結果

2.6.1 有害事象の分析

2.6.1.1 有害事象

有害事象発現状況を表 2.7.6.2-7 に示す。

有害事象は、CS-8958 80 mg 群で 8 名中 1 名に発現した。120 mg 群 8 名及びプラセボ群 4 名では発現しなかった。発現した有害事象は、白血球数増加及び好中球百分率増加であった。白血球数増加は、投与前 7700 /μL から事後検査時 12000 /μL への増加であり、好中球百分率増加は、投与前 46.0%から事後検査時 81.0%への増加であった。治験責任医師は、いずれの有害事象も軽度と判定した。また、いずれの有害事象も、事後検査時に発現し、処置を必要とせずに翌日までに回復した。治験責任医師は、発現時期が遅いことから、いずれの有害事象も治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.6.2-7 有害事象発現状況 : 第 I 相高用量単回投与試験

器官別大分類 (SOC)	投与群	プラセボ		80 mg		120 mg	
	評価被験者数	4		8		8	
	基本語 (PT) ^{a)}	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
臨床検査	白血球数増加	0	0.0	1	12.5	0	0.0
	好中球百分率増加	0	0.0	1	12.5	0	0.0

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J Ver. 11.0 を用いて読み替えた。

2.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

本治験では、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象はなかった。

2.6.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.2 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び肺機能検査では、臨床的に意味のある変化、あるいは異常変動を示唆する変化は認められなかった。

2.6.3 計測・バイタルサインの評価

体重、血圧、脈拍数、及び体温に、異常な変動は認められなかった。

2.6.4 心電図の評価

心電図に異常は認められなかった。

2.7 結論

健康成人男性に CS-8958 の 80 mg 又は 120 mg を単回吸入投与したときの安全性に問題はないと判断した。

薬物動態評価の結果から、血漿中 CS-8958 の曝露量として C_{max} で約 400 ng/mL まで、 AUC_{0-inf} で約 1500 ng·h/mL まで、また、血漿中 R-125489 の曝露量として C_{max} で約 60 ng/mL まで、 AUC_{0-inf} で約 2500 ng·h/mL まで、安全性に問題はないものと考えられた。

3. CS-8958 臨床薬理試験

ーデバイス（TwinCaps）を用いた単回吸入投与時の薬物動態の検討ー

..... 資料番号 5.3.3.1-3

3.1 治験方法

3.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 治験方法の概略：市販用吸入用容器 PK 試験（1/2）

治験の目的	健康成人男性を対象として、市販用吸入用容器（ツインキャップス）を用いて CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの薬物動態を検討した。
治験責任医師名 治験実施医療機関	
治験期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～20 年 月 日（最終観察日）
対象	選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない日本人の健康被験者を対象とした。 1. 選択基準 [スクリーニング検査時] 1) 男性 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者 3) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上、45 歳以下の者 4) Body mass index（BMI）が 18.5 以上、25.0 未満の者 5) 入院期間中、禁煙可能な者 2. 除外基準 [スクリーニング検査時] 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化器系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能などの障害又はそれらの既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 2) 薬物などに対する過敏症がある者 3) アルコール又は薬物依存者 4) 感染症検査（HBs 抗原、梅毒検査、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体）で異常が認められた者 5) 乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往歴がある者 6) FVC が予測値の 80%未満、又は FEV_{1.0}%が 70%未満の者 7) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 800 mL 以上の全血採血を行った者 又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者 又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者 又は 14 日以内に成分採血を行った者 8) スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 9) 過去に CS-8958 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 10) 臨床問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者、心電図検査において異常を認めた者、又は臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した者は除く） 11) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.3-1 治験方法の概略：市販用吸入用容器 PK 試験 (2/2)

対象 (続き)	[入院時検査時] 1) FVC が予測値の 80%未満、又は $FEV_{1.0}$ が 70%未満の者 2) スクリーニング検査以降に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者 又は入院時検査前 14 日以内に成分採血を行った者 3) スクリーニング検査時から入院までに他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 4) 入院検査前 14 日以内に薬剤を使用した者 5) スクリーニング検査時から入院までに他の医師から医療行為を受けた者 6) 臨床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者、心電図検査において異常を認めた者、又は臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した者は除く） 7) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）
治験デザイン	単一施設、無作為化、並行群間、非対照、非盲検、単回投与試験 用法・用量は、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与とした。 投与後 6 日後までは入院下で観察・検査し、退院後、投与 10～14 日後に事後検査を実施した。
被験者数	1. 計画時 目標登録被験者数：16 名（CS-8958 20 mg 群：8 名、CS-8958 40 mg 群：8 名） 2. 解析時 割付被験者数：16 名（CS-8958 20 mg 群：8 名、CS-8958 40 mg 群：8 名） 薬物動態解析対象：16 名（CS-8958 20 mg 群：8 名、CS-8958 40 mg 群：8 名） 安全性解析対象：16 名（CS-8958 20 mg 群：8 名、CS-8958 40 mg 群：8 名）
治験薬	CS-8958-20TC:専用の吸入用容器(ツインキャップス)の 2 ヶ所の充てん部に、CS-8958 として計 20 mg 含有する薬剤粉末*を充てんしたもの(ロット番号 08958-XXXXH-XXXXM03C)
投与方法	CS-8958-20TC (専用の吸入用容器 [ツインキャップス] に CS-8958 として 20 mg 充てん) を CS-8958 20 mg 群には 1 個、CS-8958 40 mg 群には 2 個用い、空腹時に単回吸入投与した。
評価項目	1. 薬物動態 以下の薬物動態パラメータを CS-8958 及び R-125489 についてそれぞれ算出した。 AUC_{0-tz}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、MRT_{0-inf}、CL/F、V_z/F、A_e、X_u、CL_R (CL/F、V_z/F は CS-8958 のみ算出) 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、計測・バイタルサイン、12 誘導心電図
評価スケジュール	表 2.7.6.3-2 参照
統計解析手法	1. 薬物動態 薬物動態の解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 1) CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物濃度について、投与群ごとに測定時点ごとの要約統計量を算出した。 2) CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータについて、投与群ごとに要約統計量を算出した。 2. 安全性 安全性の解析対象は、安全性解析対象集団とした。 1) 投与群別に、有害事象及び副作用が発現した被験者数、被験者の割合を算出した。事象別、程度別にも同様の解析を行った。 2) 血液学的検査、血液生化学検査、肺機能検査、及び尿検査（尿 pH、尿比重）について、測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。 3) 体重、体温、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び脈拍数について、測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.3-2 評価スケジュール：市販用吸入用容器 PK 試験

項目	時期	スクリーニング	入院期間（7泊8日）					退院期間（3～7日間）	事後検査 投与 10～14 日後
			投与 1日前	投与日	投与 1日後	投与 2～5 日後	投与 6日後		
同意取得		●							
被験者背景 (適格性の判定)		●	←-----→						
治験薬投与				●					
診察・問診		●	●	●	●	●	●		●
計測 ・ バイタル サイン	身長・BMI	●							
	体重	●	●				●		●
	体温	●	●	●	●	●	●		●
	血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●		●
臨床検査	血液学・ 血液生化学	●	●	●	●		●		●
	感染症検査	●							
	尿検査	●	●	●	●		●		●
	胸部 X 線検査	●							
	肺機能検査	●	●				●		●
	12 誘導心電図	●	●	●			●		●
薬物動態	採血		←-----→ ^{a)}						
	蓄尿		←-----→ ^{b)}						

a) 採血は、投与前、投与開始 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144 時間後に行った。

b) 蓄尿区間は、投与前（スポット尿）、投与開始 0～12、12～24、24～36、36～48、48～60、60～72、72～96、96～120、120～144 時間後とした。

3.1.2 用法・用量の設定根拠

本治験の投与量（単回吸入投与）は、第 I 相単回投与試験で安全性が既に確認されており、臨床推奨用量として可能性がある CS-8958 20 mg 及び 40 mg を設定した。

3.2 被験者の内訳

スクリーニング検査を実施した 27 名のうち、適格と判断された被験者から最終的に 16 名を治験に組み入れ、無作為化した。その内訳は CS-8958 20 mg 群 8 名、CS-8958 40 mg 群 8 名であった。すべての被験者が治験を完了した。

3.3 解析対象

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団はいずれも、治験薬が投与された被験者 16 名とした。

3.4 被験者背景

薬物動態／安全性解析対象集団の主な人口統計学的変数及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示す。

解析対象集団の年齢は 20～24 歳、身長は 160.6～182.9 cm、体重は 56.0～75.6 kg であり、人口統計学的変数及び他の基準値に投与群間で差は認められなかった。

表 2.7.6.3-3 主な人口統計学的変数及びその他の基準値の特性一定量値－
(薬物動態／安全性解析対象集団)：市販用吸入用容器 PK 試験

項目	投与群	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢 (歳)	20 mg	8	21.1	1.4	21.0	20	24
	40 mg	8	21.1	1.2	21.0	20	24
身長 (cm)	20 mg	8	169.70	6.84	169.15	160.6	182.9
	40 mg	8	171.40	4.44	170.75	163.9	177.5
体重 (kg)	20 mg	8	63.31	6.31	63.50	56.3	75.6
	40 mg	8	61.96	3.91	62.50	56.0	67.6
BMI	20 mg	8	21.94	0.98	22.10	20.2	23.3
	40 mg	8	21.11	1.68	21.10	19.4	24.4

表 2.7.6.3-4 主な人口統計学的変数及びその他の基準値の特性一定性値－
(薬物動態／安全性解析対象集団)：市販用吸入用容器 PK 試験

項目	投与群	20 mg		40 mg	
		評価被験者数		8	
		被験者数	%	被験者数	%
喫煙習慣	吸わない	4	50.0	5	62.5
	吸う	4	50.0	2	25.0
	やめた	0	0.0	1	12.5

3.5 薬物動態の結果

3.5.1 血漿中濃度

CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.3-2 に、主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-5 に示す。

CS-8958 の $t_{\max}$ (中央値) は、20 mg 群及び 40 mg 群ともに 0.250 h であった。血漿中濃度は、いずれの投与群でも投与 24 時間後以降は定量下限 (1 ng/mL) 未満に低下した。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 20 mg 群で 1.78 h、40 mg 群で 2.67 h であった。 $C_{\max}$ (幾何平均値) は 20 mg 群で 140.317 ng/mL、40 mg 群で 317.654 ng/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値) は 20 mg 群で 438.828 ng·h/mL、40 mg 群で 993.870 ng·h/mL であった。

R-125489 の $t_{\max}$ (中央値) は、20 mg 群及び 40 mg 群ともに 4.000 h であった。血漿中濃度は、いずれの投与群でも最終測定時点の投与 144 時間後まで定量可能であった。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 20 mg 群で 66.03 h、40 mg 群で 72.65 h であった。 $C_{\max}$ (幾何平均値) は 20 mg 群で 18.799 ng/mL、40 mg 群で 37.024 ng/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値) は 20 mg 群で

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

684.680 ng·h/mL、40 mg 群で 1364.591 ng·h/mL であった。

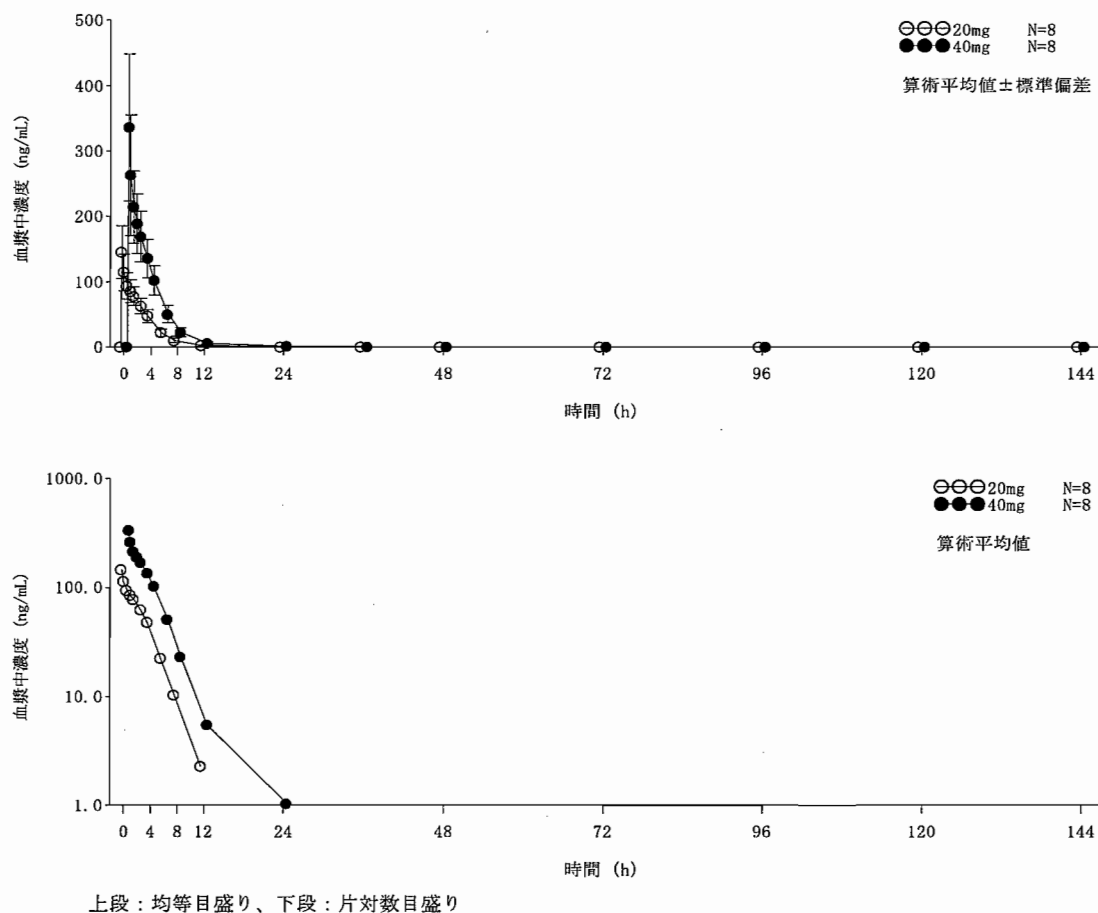
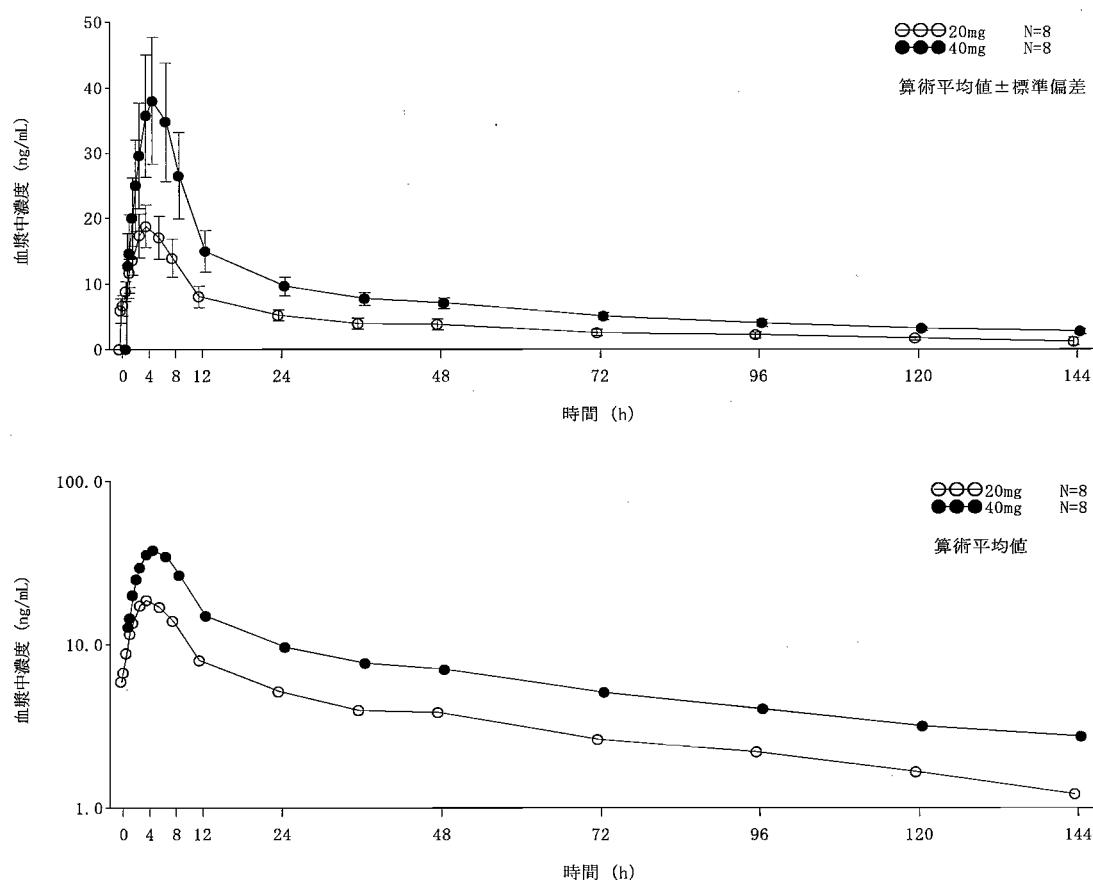


図 2.7.6.3-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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



上段：均等目盛り、下段：片対数目盛り

図 2.7.6.3-2 R-125489 の血漿中濃度推移：市販用吸入用容器 PK 試験

表 2.7.6.3-5 CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ
：市販用吸入用容器 PK 試験

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

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

3.5.2 尿中排泄

CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率を表 2.7.6.3-6 に示す。

CS-8958 の投与 144 時間後までの累積尿中排泄率 (Xu_{0-144h} ; 幾何平均値) は、20 mg 群で 4.538%、40 mg 群で 5.305%であった。R-125489 の Xu_{0-144h} (幾何平均値) は、20 mg 群で 18.785%、40 mg 群で 23.125%であった。

表 2.7.6.3-6 CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄量及び累積尿中排泄率
：市販用吸入用容器 PK 試験

パラメータ (単位)			投与群	
			20 mg (N = 8)	40 mg (N = 8)
CS-8958	Ae_{0-144h}	(μg)	908.142 (24.8)	2121.669 (30.8)
	Xu_{0-144h}	(%)	4.538 (24.9)	5.305 (30.7)
R-125489	Ae_{0-144h}	(μg)	2753.809 (22.9)	6780.007 (11.1)
	Xu_{0-144h}	(%)	18.785 (23.0)	23.125 (11.1)

幾何平均値 (幾何 CV: %)

Ae_{0-144h} : 投与 144 時間後までの累積尿中排泄量

Xu_{0-144h} : 投与 144 時間後までの累積尿中排泄率

3.6 安全性の結果

3.6.1 有害事象の分析

本治験では、有害事象は認められなかった。

3.6.2 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び肺機能検査では、臨床的に意味のある変化、あるいは異常変動を示唆する変化は認められなかった。

3.6.3 計測・バイタルサインの評価

体重、血圧、脈拍数、及び体温に、異常な変動は認められなかった。

3.6.4 心電図の評価

心電図に異常は認められなかった。

3.7 結論

健康成人男性に吸入用容器ツインキャップスを用いて CS-8958 の 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したとき、血漿中 CS-8958 の t_{max} は 20 mg 群及び 40 mg 群でともに 0.250 h であり、 $t_{1/2}$ は 20 mg 群で 1.78 h、40 mg 群で 2.67 h であった。 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、40 mg 群では 20 mg 群の約 2 倍であった。累積尿中排泄率 Xu_{0-144h} は、用量によらずほぼ同程度 (5%前後) であった。

血漿中 R-125489 の t_{max} は 20 mg 群及び 40 mg 群でともに 4.000 h であり、 $t_{1/2}$ は 20 mg 群で

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

66.03 h、40 mg 群で 72.65 h であった。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、40 mg 群では 20 mg 群の約 2 倍であった。 Xu_{0-144h} は、用量によらずほぼ同程度（20%前後）であった。

いずれの用量群でも安全性に問題は認められなかった。

4. CS-8958 第Ⅰ相試験

ー反復吸入投与時の安全性および薬物動態の検討ー

..... 資料番号 5.3.3.1-4

4.1 試験方法

4.1.1 概略

試験方法の概略を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概略：第Ⅰ相反復投与試験（1/3）

試験の目的	健康成人男性を対象として、CS-8958 を反復吸入投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。
試験責任医師名 試験実施医療機関	
試験期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～20 年 月 日（最終観察日）
対象	選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない日本人の健康被験者を対象とした。 1. 選択基準 [スクリーニング検査時] 1) 男性 2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者 3) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上、45 歳以下の者 4) Body mass index（BMI）が 18.5 以上、25.0 未満の者 5) 入院期間中、禁煙可能な者 2. 除外基準 [スクリーニング検査時] 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化器系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能などの障害又はそれらの既往歴を有し、試験の実施が被験者の安全性確保上問題があると試験責任医師又は試験分担医師が判断した者 2) 薬物などに対する過敏症がある者 3) アルコール又は薬物依存者 4) 感染症検査〔HBs 抗原、梅毒検査、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体〕で異常が認められた者 5) 乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往歴がある者 6) FVC が予測値の 80%未満、又は FEV1.0%が 70%未満の者 7) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 800 mL 以上の全血採血を行った者又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者又は 14 日以内に成分採血を行った者 8) スクリーニング検査前 120 日以内に他の試験に参加し、試験薬の投与を受けた者 9) 過去に CS-8958 の試験に参加し、試験薬の投与を受けた者 10) 臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者、又は臨床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者（ただし、試験責任医師又は試験分担医師が試験への参加に問題ないと判断した者は除く） 11) その他、試験責任医師又は試験分担医師が不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.4-1 治験方法の概略：第Ⅰ相反復投与試験（2/3）

対象（続き）	[入院時検査時] 1) 入院時検査において、FVC が予測値の 80%未満、又は $FEV_{1.0\%}$ が 70%未満の者 2) スクリーニング検査以降に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者 又は入院時検査前 14 日以内に成分採血を行った者 3) スクリーニング検査から入院までに他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 4) スクリーニング検査から入院までに CS-8958 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 5) 入院前 14 日以内に他の薬剤を使用した者 6) スクリーニング検査時から入院までに他の医師から医療行為を受けた者 7) 入院時検査において、臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者、又は臨床上問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した者は除く） 8) その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）		
治験デザイン	単一施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、反復投与試験		
	ステップ	投与量	投与方法
	ステップ 1	CS-8958 20 mg 又はプラセボ	1 日 2 回 3 日間吸入投与 (3 日目は 1 回投与)
	ステップ 2	CS-8958 40 mg 又はプラセボ	1 日 2 回 3 日間吸入投与 (3 日目は 1 回投与)
	ステップ 1 で安全性を確認したうえでステップ 2 に移行した。 投与 1 日前から投与終了 6 日後までは入院下で観察、検査し、退院後、投与終了 10～14 日後に事後検査を実施した。		
被験者数	1. 計画時 目標登録被験者数: 16 名（各ステップ 8 名 [CS-8958 投与群 6 名、プラセボ投与群 2 名]、計 2 ステップ） 2. 解析時 割付被験者数: 16 名（20 mg 群 6 名、40 mg 群 6 名、プラセボ群 4 名） 薬物動態解析対象: 12 名（20 mg 群 6 名、40 mg 群 6 名） 安全性解析対象: 16 名（20 mg 群 6 名、40 mg 群 6 名、プラセボ群 4 名）		
治験薬	CS-8958 ■ mg ■■■■■■; CS-8958 を ■ mg 含有する ■■■■■■（ロット番号 ■■■-■■T02） CS-8958 プラセボ ■■■■■■; CS-8958 ■ mg ■■■■■■と識別不能なプラセボ（ロット番号 ■■■-■■T01）		
投与方法	CS-8958 20 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■■個、40 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■■個、また、各ステップでプラセボ群には CS-8958 投与群の CS-8958 ■ mg ■■■■■■と同数の CS-8958 プラセボ ■■■■■■を、専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて 1 日 2 回、3 日間吸入投与した（投与 1 日目及び 2 日目は朝と夜の 2 回、3 日目は朝のみ 1 回）。		
評価項目	1. 薬物動態 以下の薬物動態パラメータを CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 についてそれぞれ算出した。 1) 投与 1 日目 AUC_{0-10h} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 A_e 、 X_u 、 CL_R 2) 投与 3 日目 AUC_{0-10h} 、 C_{max} 、 t_{max} 、 k_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 A_e 、 X_u 、 CL_R 、投与 1 日目と 3 日目の AUC_{0-10h} 比 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、計測・バイタルサイン、12 誘導心電図		
評価スケジュール	表 2.7.6.4-2 参照		

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.4-1 治験方法の概略：第Ⅰ相反復投与試験（3/3）

統計解析手法	1. 薬物動態 薬物動態の解析対象は、薬物動態解析対象集団とした。 1) CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物濃度について、投与群ごとに測定時点ごとの要約統計量を算出した。 2) CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータについて、投与群ごとに投与 1 日目及び 3 日目のそれぞれに対して要約統計量を算出した。 2. 安全性 安全性の解析対象は、安全性解析対象集団とした。 1) 投与群別に、有害事象及び副作用が発現した被験者数、被験者の割合を算出した。事象別、程度別にも同様の解析を行った。 2) 血液学的検査、血液生化学検査、肺機能検査及び尿検査（尿 pH、尿比重）について、投与群別に測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。 3) 体重、体温、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）及び脈拍数について、測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出した。
--------	--

表 2.7.6.4-2 評価スケジュール：第Ⅰ相反復投与試験（1/2）

項目	時期	スクリーニング	入院期間（9 泊 10 日）						
			投与 1 日前	投与 1 日目	投与 2 日目	投与 3 日目	投与 終了 1 日後	投与 終了 2 日後	投与 終了 3 日後
同意取得		●							
被験者背景 （選択／除外基準）		●	←-----→						
治験薬投与				朝・夕	朝・夕	朝			
診察・問診		●	●	●	●	●	●	●	●
計測 ・ バイタル サイン	身長・BMI	●							
	体重	●	●						
	体温	●	●	●	●	●	●	●	●
	血圧・脈拍数	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査	血液学・ 血液生化学	●	●	●			●		
	感染症検査	●							
	尿検査	●	●	●			●		
	胸部 X 線検査	●							
	肺機能検査	●	●				●		
	12 誘導心電図	●	●	●		●	●		
薬物動態	採血		←-----→ a)						
	蓄尿		←→ b)			←→ b)			

- a) 採血は、投与 1 日目の 1 回目投与前及び投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 時間後、2 日目の 1 回目投与前及び投与開始 10 時間後、3 日目の投与前及び投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、24、36、48、72、96、120、144 時間後に行った。
- b) 蓄尿は、1 日目の 1 回目投与前（スポット尿）、1 日目の投与開始 0～4 時間後及び 4～10 時間後、3 日目の投与開始 0～4 時間後及び 4～10 時間後に行った。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.4-2 評価スケジュール：第Ⅰ相反復投与試験（2/2）

時期 項目		入院期間（9泊10日）			事後検査
		投与 終了 4日後	投与 終了 5日後	投与 終了 6日後	投与終了 10～14 日後
同意取得					
被験者背景 （選択／除外基準）					
治験薬投与					
診察・問診		●	●	●	●
計測 ・ バイタル サイン	身長・BMI				
	体重			●	●
	体温	●	●	●	●
	血圧・脈拍数	●	●	●	●
臨床検査	血液学・ 血液生化学			●	●
	感染症検査				
	尿検査			●	●
	胸部 X 線検査				
	肺機能検査			●	●
	12 誘導心電図			●	●
薬物動態	採血	-----→ ^{a)}			
	蓄尿				

a) 採血は、投与 1 日目の 1 回目投与前及び投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 時間後、2 日目の 1 回目投与前及び投与開始 10 時間後、3 日目の投与前及び投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、24、36、48、72、96、120、144 時間後に行った。

4.1.2 用法・用量の設定根拠

吸入投与時の被験者の身体的負荷を考慮し、最大で 1 日 2 回で 3 日間投与することとし、40 mg×2 回／日を上限に設定した。また、本治験では低用量から投与を開始し、安全性を確認しながら投与量を増量するデザインにするため、20 mg×2 回／日の群を設定した。

4.2 被験者の内訳

スクリーニング検査を実施した 37 名のうち、適格と判断された被験者から最終的に 16 名を治験に組み入れ、無作為化した。その内訳は CS-8958 20 mg 群 6 名、CS-8958 40 mg 群 6 名、プラセボ群 4 名であった。すべての被験者が治験を完了した。

4.3 解析対象

薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与された 16 名からプラセボを服用した 4 名を除いた 12 名とした。また、安全性解析対象集団は、治験薬を投与された 16 名とした。

4.4 被験者背景

安全性解析対象集団の主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示す。

安全性解析対象集団の年齢は 20～35 歳、身長は 157.8～178.1 cm、体重は 53.4～73.3 kg であり、人口統計学的変数及び他の基準値に投与群間で差は認められなかった。

表 2.7.6.4-3 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定量値—
 (安全性解析対象集団)：第Ⅰ相反復投与試験

項目	投与群	被験者数	算術平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
年齢 (歳)	プラセボ	4	23.5	2.1	23.5	21	26
	20 mg	6	23.8	5.6	22.0	20	35
	40 mg	6	24.3	2.7	23.5	22	29
身長 (cm)	プラセボ	4	171.28	2.15	171.10	168.9	174.0
	20 mg	6	170.80	6.70	171.10	161.2	178.1
	40 mg	6	168.68	6.01	171.00	157.8	174.1
体重 (kg)	プラセボ	4	63.20	6.90	60.60	58.3	73.3
	20 mg	6	61.72	7.35	61.15	53.4	71.7
	40 mg	6	61.20	3.86	62.15	55.0	65.2
BMI	プラセボ	4	21.50	1.87	20.85	20.1	24.2
	20 mg	6	21.13	2.03	20.65	19.0	24.4
	40 mg	6	21.55	1.74	22.00	18.5	23.5

表 2.7.6.4-4 主な人口統計学的変数及び他の基準値の特性—定性値—
 (安全性解析対象集団)：第Ⅰ相反復投与試験

項目	投与群	プラセボ		20 mg		40 mg	
	評価被験者数	4		6		6	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
喫煙習慣	吸わない	3	75.0	3	50.0	3	50.0
	吸う	1	25.0	3	50.0	2	33.3
	やめた	0	0.0	0	0.0	1	16.7

4.5 薬物動態の結果

4.5.1 血漿中濃度

CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-2 に、主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-5 に示す。

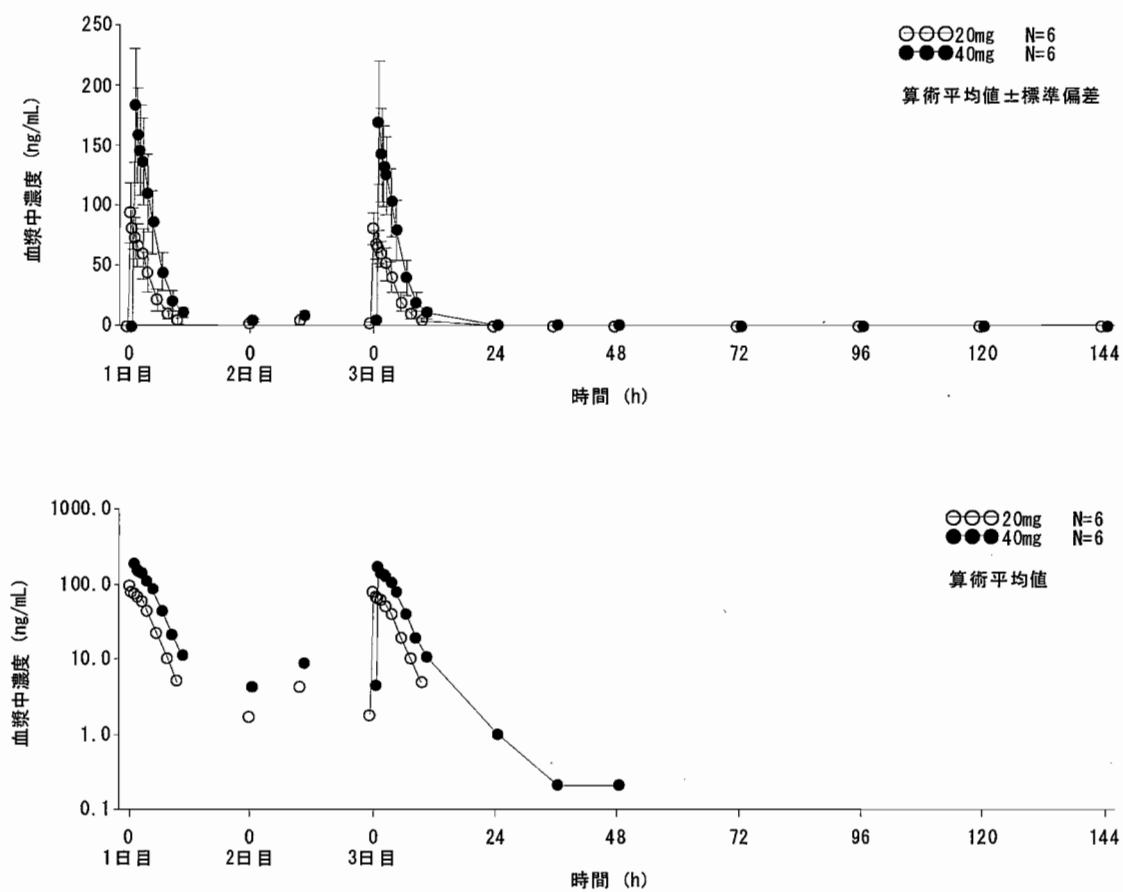
CS-8958 の AUC_{0-10h} (幾何平均値) は、20 mg 群では 1 日目で 354.719 ng·h/mL、3 日目で 319.839 ng·h/mL、40 mg 群では 1 日目で 700.079 ng·h/mL、3 日目で 635.039 ng·h/mL であり、3 日目と 1 日目の AUC_{0-10h} の比は、20 mg 群で 0.901、40 mg 群 0.908 であった。 C_{max} (幾何平均値) は、20 mg 群では 1 日目で 91.121 ng/mL、3 日目で 79.445 ng/mL、40 mg 群では 1 日目で 177.859 ng/mL、3 日目で 160.031 ng/mL であった。 AUC_{0-10h} 及び C_{max} は、ともに 40 mg 群では 20 mg 群の約 2 倍の値であり、1 日目と 3 日目で同様であった。 t_{max} (中央値) は、20 mg 群及び 40 mg 群では 1 日目、3 日目ともに同値で、0.50 h であった。最終投与後の $t_{1/2}$ (幾何平均値) は、20 mg 群では 1.95 h、40 mg 群では 3.50 h であった。 CL_R (幾何平均値) は、20 mg 群では 1 日目で 32.60 mL/min、3 日目で 37.24 mL/min であり、40 mg 群では 1 日目で 36.66 mL/min、3 日目で 38.12 mL/min と、両群では 1 日目、3 日目ともに同様の値であった。

R-125489 の AUC_{0-10h} (幾何平均値) は、20 mg 群では 1 日目で 119.025 ng·h/mL、3 日目で 215.430 ng·h/mL、40 mg 群では 1 日目で 211.312 ng·h/mL、3 日目で 409.065 ng·h/mL であった。3 日目と 1 日目の AUC_{0-10h} の比は、20 mg 群では 1.809、40 mg 群では 1.936 であった。 C_{max} (幾何平均値) は、20 mg 群では 1 日目で 15.858 ng/mL、3 日目で 26.131 ng/mL、40 mg 群では 1 日目で 28.406 ng/mL、3 日目で 49.239 ng/mL であった。 AUC_{0-10h} 及び C_{max} は、ともに 40 mg 群では 20 mg 群の約 2 倍の値であり、また、3 日目の方が 1 日目より大きな値であった。最終投与後の $t_{1/2}$ (幾何平均値) は、20 mg 群では 55.49 h、40 mg 群では 61.54 h であった。 t_{max} (中央値) は、20 mg 群及び 40 mg 群では 1 日目、3 日目ともに同値で、4.00 h であった。 CL_R (幾何平均値) は、20 mg 群では 1 日目で 91.42 mL/min、3 日目で 104.57 mL/min であり、40 mg 群では 1 日目で 101.11 mL/min、3 日目で 109.63 mL/min と、両群では 1 日目、3 日目ともに同様の値であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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



上段：均等目盛り、下段：片対数目盛り

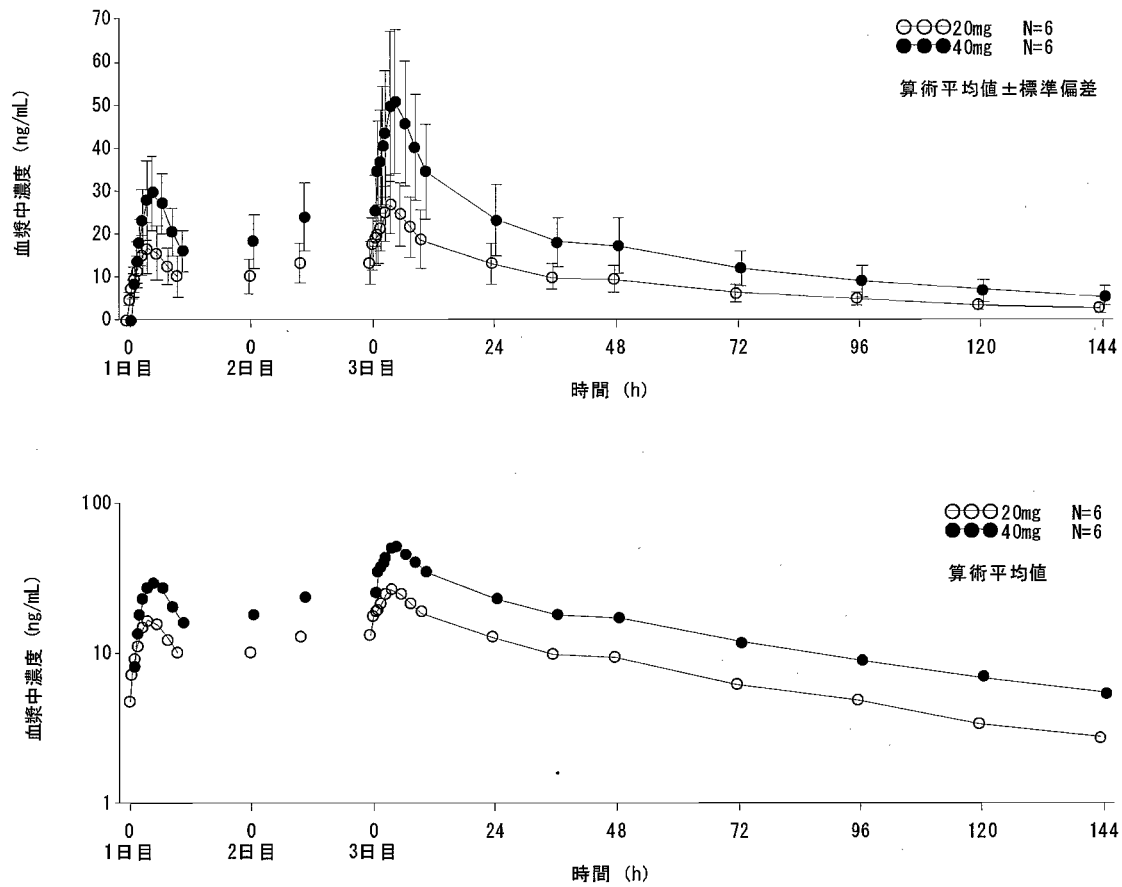
注) 採血は、1 日目の初回投与前から経時的に投与 10 時間後 (2 回目投与前) まで、2 日目の初回投与前及び投与 10 時間後 (2 回目投与前)、3 日目の初回投与前から経時的に投与 144 時間後まで実施

図 2.7.6.4-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：第 I 相反復投与試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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



上段：均等目盛り、下段：片対数目盛り

注) 採血は、1日目の初回投与前から経時的に投与10時間後(2回目投与前)まで、2日目の初回投与前及び投与10時間後(2回目投与前)、3日目の初回投与前から経時的に投与144時間後まで実施

図 2.7.6.4-2 R-125489 の血漿中濃度推移：第Ⅰ相反復投与試験

表 2.7.6.4-5 CS-8958 及び R-125489 の主な薬物動態パラメータ
：第Ⅰ相反復投与試験

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

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

4.5.2 尿中排泄

CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄率を表 2.7.6.4-6 に示す。

CS-8958 の投与 1 日目の投与 10 時間後までの累積尿中排泄率 (Xu_{0-10h}; 幾何平均値) は、20 mg 群で 3.473%、40 mg 群で 3.850%であった。R-125489 の投与 1 日目の Xu_{0-10h} (幾何平均値) は、20 mg 群で 4.453%、40 mg 群で 4.373%であった。

CS-8958 の Xu_{0-10h} は投与 1 日目と 3 日目で同様の値であったが、R-125489 では、投与 3 日目 (20 mg 群 : 9.223%、40 mg 群 : 9.176%) の方が投与 1 日目より高値であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.4-6 CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄率：第Ⅰ相反復投与試験

投与群 (被験者数)		パラメータ (単位)	1 日目	3 日目
CS-8958	20 mg (N = 6)	Xu _{0-4h} (%)	2.264 (41.9)	2.349 (14.1)
		Xu _{0-10h} (%)	3.473 (37.5)	3.573 (20.5)
	40 mg (N = 6)	Xu _{0-4h} (%)	2.611 (26.7)	2.407 (36.3)
		Xu _{0-10h} (%)	3.850 (30.1)	3.630 (39.3)
R-125489	20 mg (N = 6)	Xu _{0-4h} (%)	1.226 (38.4)	3.253 (17.3)
		Xu _{0-10h} (%)	4.453 (27.8)	9.223 (19.0)
	40 mg (N = 6)	Xu _{0-4h} (%)	1.364 (26.6)	3.394 (29.0)
		Xu _{0-10h} (%)	4.373 (25.0)	9.176 (28.5)

幾何平均値 (幾何 CV : %)

Xu_{0-4h} : 投与 4 時間後までの累積尿中排泄率

Xu_{0-10h} : 投与 10 時間後までの累積尿中排泄率

4.6 安全性の結果

4.6.1 有害事象の分析

4.6.1.1 有害事象

有害事象発現状況を表 2.7.6.4-7 に示す。

有害事象は、CS-8958 20 mg 群で 6 名中 1 名に発現した。40 mg 群 6 名及びプラセボ群 4 名では発現しなかった。発現した有害事象は鼻咽頭炎であった。最終投与 96 時間後に発現し、重症度は軽度であり、処置なく事後検査時 (投与終了 11 日後) には消失していることが確認された。治験責任医師は、鼻咽頭炎は季節的要因による偶発症と考え、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.6.4-7 有害事象発現状況：第Ⅰ相反復投与試験

器官別大分類 (SOC)	投与群		プラセボ		20 mg		40 mg	
	評価被験者数		4		6		6	
	基本語 (PT) ^{a)}		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎		0	0.0	1	16.7	0	0.0

a) 症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA/J Ver. 10.1 を用いて読み替えた。

4.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

本治験では、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象はなかった。

4.6.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4.6.2 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び肺機能検査では、臨床的に意味のある変化、あるいは異常変動を示唆する変化は認められなかった。

4.6.3 計測・バイタルサインの評価

体重、血圧、脈拍数、及び体温に、異常な変動は認められなかった。

4.6.4 心電図の評価

心電図に異常は認められなかった。

4.7 結論

健康成人男性に CS-8958 の 20 mg 又は 40 mg を 1 日 2 回 3 日間反復吸入投与したときの安全性に問題はないと判断した。

CS-8958 の AUC_{0-10h} 及び C_{max} は、40 mg 群では 20 mg 群の約 2 倍であり、いずれの群でも 1 日目と 3 日目でほぼ同様の値であった。 t_{max} 、 CL_R 、及び累積尿中排泄率 Xu_{0-10h} は、20 mg 群及び 40 mg 群で同様の値であった。

R-125489 の AUC_{0-10h} 及び C_{max} は、40 mg 群では 20 mg 群の約 2 倍であり、いずれの群でも 3 日目の方が 1 日目より高値で、 AUC_{0-10h} 比は 1.809～1.936 であった。 t_{max} 、 CL_R 、最終投与後の $t_{1/2}$ 、及び Xu_{0-10h} は、20 mg 群及び 40 mg 群で同様の値であった。 Xu_{0-10h} は、いずれの群でも 3 日目の方が 1 日目より高値（約 2 倍）であった。

5. CS-8958 小児対象臨床薬理試験

ー小児（15 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症を対象とした臨床薬理試験ー

..... 資料番号 5.3.3.2-1

5.1 試験方法

5.1.1 概略

試験方法の概略を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略：小児 PK 試験（1/4）

試験の目的	小児（15 歳以下）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与、あるいは、CS-8958 20 mg を 2 回吸入投与したときの薬物動態、安全性及び有効性を検討した。
試験責任医師名 試験実施医療機関	
試験期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～20 年 月 日（最終観察日）
対象	選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした。 1. 選択基準 - インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、試験責任医師又は試験分担医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 - 同意取得時の体温が、38.0°C 以上（腋窩）の患者 - 同意取得時において、何らかのインフルエンザ症状（発熱〔感〕、鼻症状、咳など）が最初に発現してから、36 時間以内の患者 - 同意取得時の年齢が 15 歳以下の患者 - 専用のデバイスを用いた吸入が可能であると試験責任医師又は試験分担医師が判断した患者 2. 除外基準 - 同意取得前 1 週間以内にインフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌など病原微生物への感染（中耳炎、副鼻腔炎、肺炎・気管支炎など）が疑われる患者（二次感染を含む） - 同意取得前 1 週間以内にインフルエンザウイルス感染症と区別できない症状（発熱〔感〕、鼻症状、咳など）が認められた患者（インフルエンザウイルス感染症発症日時以降は除く） - 慢性の呼吸器疾患（喘息など）患者、心疾患患者、神経疾患（てんかんなど）患者、腎機能障害患者、代謝性疾患（糖尿病など）患者、免疫機能低下患者、あるいはその他の重篤な合併症を有し、治療中又は治療が必要と判断される患者 - 同意取得前 1 年以内に痙攣の既往を有する患者 - 痙攣重積又は重度の意識障害の既往を有する患者 - インフルエンザ脳炎・脳症の既往を有する患者 - インフルエンザ脳炎・脳症が疑われる患者 - 過去にインフルエンザウイルス感染症罹患時に異常言動・異常行動を認めた患者 - リン酸オセルタミビル又はザナミビル水和物に対し過敏症の既往を有する患者 - アセトアミノフェン禁忌（消化性潰瘍、アスピリン喘息、アセトアミノフェン過敏症など）の患者 - 薬物依存の既往を有する患者 - 同意取得前 4 週間以内にアマンタジン塩酸塩、ザナミビル水和物、リン酸オセルタミビルの投与を受けた患者 - CS-8958 の試験に過去に参加した患者 - 同意取得前 12 週間以内に他の試験薬の投与を受けた患者

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-1 試験方法の概略：小児 PK 試験（2/4）

対象（続き）	15) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者 16) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者（来院の遵守又は被験者の管理が困難と予想される場合など）
治験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験 1. 用法・用量、投与期間 CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与、あるいは CS-8958 20 mg を 1 日 1 回 2 日間吸入投与 なお、無作為割付は実施しなかった。
被験者数	1. 計画時 目標被験者数：30 名（20 mg 単回投与群：10 名、40 mg 単回投与群：10 名、20 mg 2 回投与群：10 名） 2. 解析時 薬物動態解析対象集団：30 名 （20 mg 単回投与群：8 名、40 mg 単回投与群：11 名、20 mg 2 回投与群：11 名） 最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：33 名 （20 mg 単回投与群：9 名、40 mg 単回投与群：13 名、20 mg 2 回投与群：11 名） 安全性解析対象集団：33 名 （20 mg 単回投与群：9 名、40 mg 単回投与群：13 名、20 mg 2 回投与群：11 名）
治験薬	CS-8958 ■ mg ■■■■■： CS-8958 を ■ mg 含有する ■■■■■（ロット番号：08958 ■■■■■ T02）
投与方法	20 mg 単回投与群には CS-8958 ■ mg ■■■■■個を、40 mg 単回投与群には CS-8958 ■ mg ■■■■■個を単回吸入投与した。また、20 mg 2 回投与群には CS-8958 ■ mg ■■■■■個を 1 日 1 回 2 日間吸入投与した。吸入には専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いた。
レスキュー薬	同意取得時から Visit 3 来院時まで、発熱やインフルエンザ症状が激しく、代諾者又は被験者がやむを得ずその治療を必要とした場合は、レスキュー薬としてアセトアミノフェンを使用してもよいこととした。ただし、アセトアミノフェンの使用は緊急回避の目的に限定し、その用法・用量は添付文書を遵守した。
評価項目	1. 薬物動態 CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 の血漿中濃度 2. 有効性 1) インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃ 以下、37.2℃ 以下、36.9℃ 以下） Visit 1 の投与終了時刻から、咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4℃ 以下、37.2℃ 以下、36.9℃ 以下となって、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評価した。 2) 咳及び鼻症状の改善時間 Visit 1 の投与終了時刻から、咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善して、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評価した。 3) 体温が回復するまでの時間（体温の基準：37.4℃ 以下、37.2℃ 以下、36.9℃ 以下） Visit 1 の投与終了時刻から、体温が 37.4℃ 以下、37.2℃ 以下、36.9℃ 以下となって、それが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間を評価した。 4) 投与終了後各時点の体温 Visit 1 の投与終了時刻から 12 時間ごとに、120 時間後までの体温を評価した。 5) 全インフルエンザ症状の改善割合（体温の基準：37.4℃ 以下、37.2℃ 以下、36.9℃ 以下） Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに 144 時間後までの、咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」かつ体温が 37.4℃ 以下、37.2℃ 以下、36.9℃ 以下に改善した被験者の累積割合を評価した。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-1 治験方法の概略：小児 PK 試験（3/4）

評価項目（続き）	6) 咳及び鼻症状の改善割合 Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに 144 時間後までの、咳及び鼻症状の 2 症状がいずれも「なし」又は「軽度」に改善した被験者の累積割合を評価した。 7) 体温の回復割合（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに 120 時間後までの、体温が 37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下に回復した被験者の累積割合を評価した。 8) インフルエンザ総症状スコアの AUC 咳及び鼻症状の改善時間内を対象として、咳及び鼻症状のスコアの合計と測定時刻をもとに、台形法でインフルエンザ総症状スコアの AUC を算出し評価した。 9) ウイルス力価 Visit 1、Visit 2、及び Visit 3 のウイルス力価を評価した（算出範囲：1.5～7.5 log TCID₅₀/mL）。また、各測定日にウイルス力価が検出限界値未満（1.5 未満）となった被験者の割合を算出した。 3. 安全性 有害事象、臨床検査値
評価スケジュール	表 2.7.6.5-2 参照
統計解析手法	薬物動態の解析対象は薬物動態解析対象集団、有効性の解析対象は FAS、安全性の解析対象は安全性解析対象集団とした。 1. 薬物動態 投与群・測定時点ごとに血漿中の CS-8958 及び R-125489 濃度の要約統計量を算出し、散布図を作成した。また、各投与群を 9 歳以下と 10 歳以上に分けて、同様の集計を行った。さらに、年齢と血漿中薬物濃度の関係の図を測定時点ごとに作成した。 2. 有効性 1) インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） カプランマイヤー法によるグラフを作成し、インフルエンザ罹病時間の中央値及びその 95%信頼区間などの要約統計量を群別に算出した。また、CS-8958 各用量間で中央値の差を算出した。 なお、治験終了時又は中止時まで全インフルエンザ症状（咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」、かつ体温が基準値以下）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までの時間として算出し、打ち切りとして扱った。 2) 咳及び鼻症状の改善時間 インフルエンザ罹病時間と同じ解析を実施した。 3) 体温が回復するまでの時間（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） インフルエンザ罹病時間と同じ解析を実施した。 4) 投与終了後各時点の体温 群別に時点ごとの要約統計量を算出し、推移図を作成した。また、CS-8958 各用量間で平均値の差及びその 95%信頼区間を算出した。 5) 全インフルエンザ症状の改善割合（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） 各時点に全インフルエンザ症状（咳及び鼻症状の 2 症状並びに体温）が改善した被験者の累積割合をカプランマイヤー法を用いて群別に推定した。また、CS-8958 各用量間で累積改善割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。 6) 咳及び鼻症状の改善割合 全インフルエンザ症状の改善割合と同じ解析を実施した。 7) 体温の回復割合（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） 各時点に体温が 37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下に回復した被験者の累積割合をカプランマイヤー法を用いて群別に推定した。また、CS-8958 各用量間で累積回復割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。 8) インフルエンザ総症状スコアの AUC 群別に要約統計量を算出した。また、CS-8958 各用量間で中央値の差を算出した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概略：小児 PK 試験（4/4）

統計解析手法 (続き)	9) ウイルス力価 ウイルス力価の対数変換値を用い、群別に検査時期ごとに要約統計量を算出した。なお、検出限界値（1.5 log TCID₅₀/mL）未満は 1.5 として取り扱った。各検査時期のウイルス力価に対し、検出限界値未満と検出限界値以上で群別に頻度表を作成し、CS-8958 各用量間で、検出限界値未満となった被験者の割合の差を算出した。 10) その他の評価項目 i) インフルエンザ各症状の改善時間及びインフルエンザ各症状スコアの AUC の要約統計量を算出し、群間で比較した。 ii) 初回投与終了後各時点のインフルエンザ各症状スコア、各症状スコアの和を解析項目として、群別に時点ごとの要約統計量を算出した。 iii) レスキュー薬であるアセトアミノフェンの服薬状況（総服薬量、服薬日数、服薬回数、観察日ごとの服薬割合）を群別に集計した。 3. 安全性 1) 有害事象 すべての有害事象及び因果関係が「関連あり」の有害事象について、投与群ごとに発現被験者数と発現率を算出した。事象別、程度別についても同様に集計した。 2) 臨床検査値 投与群ごとに、血液学的検査、血液生化学検査を解析項目として、測定時点ごとの測定値及び変化量（投与後 - 投与前）の要約統計量を算出し、ボックスプロットによる推移図及び投与前後の散布図を作成した。また、尿検査を解析項目として、投与前と投与後の正異判定のクロス頻度表を投与群ごとに作成した。
----------------	---

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-2 評価スケジュール：小児 PK 試験

項 目		時 期	Visit 1				Visit 2		～	Visit 3
			投与前	投与後						
同意／アセント取得			●							
被験者登録			●							
被験者背景			●							
臨床検査	血液学的検査		●							●
	血液生化学検査		●							●
	尿検査		●							●
ウイルス検査	ウイルス型同定検査		●							
	ウイルス培養検査		●				●			●
単回投与群 ^{a)}	来院基準日		Day 1				Day 2			Day 7
	投与後経過時間 (h)		0	1	4	24			144	
	CS-8958 投与 薬物動態採血		●	▲	▲	▲			▲	
2 回投与群 ^{b)}	来院基準日		Day 1				Day 2			Day 8
	投与後経過時間 (h)		0	1	4	0	1		144	
	CS-8958 投与 薬物動態採血		●	▲	(▲)	●	▲		▲	
患者日記 ^{c)}	体温		←							→
	インフルエンザ症状									
有害事象			←							→

a) Visit 1 の治験薬投与 1 時間 (0.5～1.5 時間) 後、4 時間 (3.5～4.5 時間) 後、24 時間 (18～30 時間) 後、Visit 3 (Day 6～8) にそれぞれ 1 ポイント採血した。

b) Visit 1 の治験薬投与 1 時間 (0.5～1.5 時間) 後、Visit 2 の治験薬投与 1 時間 (0.5～1.5 時間) 後、Visit 3 (Day 7～9) にそれぞれ 1 ポイント採血した。可能な場合、Visit 1 の治験薬投与 4 時間 (3.5～4.5 時間) 後にも採血を実施した。

c) Visit 1 の治験薬投与終了後から測定・観察を開始し、Day 3 までは 1 日 4 回、Day 4 以降は 1 日 2 回、Visit 3 前まで測定・観察を行った。

5.1.2 用法・用量の設定根拠

小児領域の吸入療法では、指示どおりの適正な呼吸法が十分守られないなどの理由から、成人と比較して薬剤の吸入が不十分となる可能性が否定できない。また、耐性化ウイルス発現の防止を考慮することも重要である。これらの点から、安全性に問題のない範囲で可能な限り高用量での投与を計画することが必要であると考えた。CS-8958 と同じノイラミニダーゼ阻害剤で吸入剤であるザナミビル水和物、及び吸入喘息治療薬であるブデソニドに関して、成人と小児に同一用量を吸入投与したところ、血漿中濃度は成人と小児で同程度であったことが報告されている³⁾。また、ザナミビル水和物は成人と小児では同一用量で承認され、使用されている。そこで本治験の用法・用量は、成人を対象とした第 III 相国際共同試験及び第 II 相反復投与試験の用法・用量に準じて、20 又は 40 mg の単回吸入投与、あるいは 20 mg の 1 日 1 回 2 日間吸入投与に設定した。

なお、成人 (20～64 歳) を対象とした第 II 相単回投与試験では 20 mg までの単回投与の安全性が確認されており、健康成人を対象とした第 I 相高用量単回投与試験では 120 mg まで、

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

第 I 相反復投与試験では 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、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。以上より、小児に対して成人と同一の用法・用量を設定することは妥当であると判断した。

5.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.5-1 に示す。

同意を取得したすべての被験者 33 名を治験に組み入れた。治験に組み入れた 33 名（20 mg 単回投与群 9 名、40 mg 単回投与群 13 名、20 mg 2 回投与群 11 名）すべてが治験を完了した。なお、治験責任医師又は治験分担医師は、被験者の適格性を確認後、試験進捗に応じて組み入れ群を決定した。

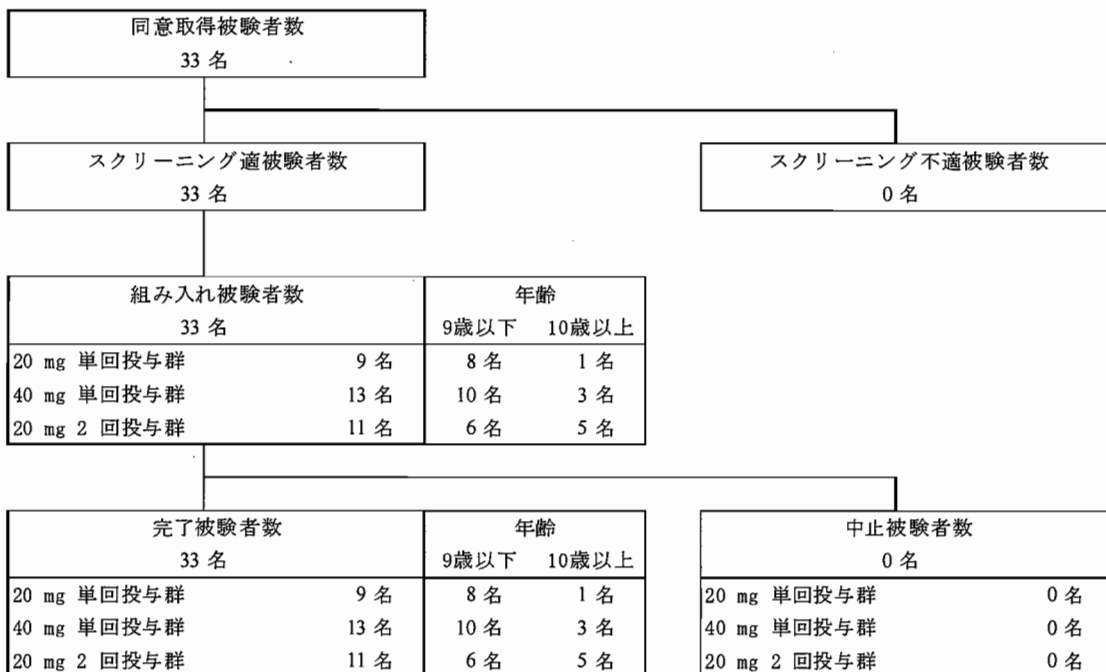


図 2.7.6.5-1 被験者の内訳：小児 PK 試験

5.3 解析対象

治験に組み入れた 33 名（20 mg 単回投与群 9 名、40 mg 単回投与群 13 名、20 mg 2 回投与群 11 名）のうち、30 名（20 mg 単回投与群 8 名、40 mg 単回投与群 11 名、20 mg 2 回投与群 11 名）を薬物動態解析対象集団に採用した。解析から除外した被験者は 3 名（20 mg 単回投与群 1 名、40 mg 単回投与群 2 名）で、除外理由の内訳は、用法・用量違反（吸入不良）2 名（20 mg 単回投与群 1 名、40 mg 単回投与群 1 名）、その他（治験薬投与日に吸入剤を併用）1 名（40 mg 単回投与群）であった。

治験に組み入れた 33 名（20 mg 単回投与群 9 名、40 mg 単回投与群 13 名、20 mg 2 回投与

群 11 名) すべてを FAS 及び安全性解析対象集団に採用し、有効性及び安全性の解析から除外した被験者はなかった。

5.4 被験者背景

主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) を表 2.7.6.5-3 及び表 2.7.6.5-4 に、開始時のインフルエンザ各症状スコアの分布を表 2.7.6.5-5 に示す。

年齢は、20 mg 単回投与群で 9 歳以下が 8 名、10 歳以上が 1 名、40 mg 単回投与群で 9 歳以下が 10 名、10 歳以上が 3 名であり、20 mg 2 回投与群では 9 歳以下が 6 名、10 歳以上が 5 名であった。ウイルス型は、20 mg 単回投与群及び 40 mg 単回投与群ではほぼ同様な分布であり、AH1 型が 44% 及び 46%、AH3 型が 11% 及び 15%、B 型が 44% 及び 39% であった。一方、20 mg 2 回投与群では、陰性が 2 名 (18%) 含まれており、その他は、AH1 型が 36%、AH3 型が 46% であり、B 型は含まれなかった。

投与開始時のインフルエンザ各症状スコアは、40 mg 単回投与群は他の投与群に比べて、投与開始時に鼻症状又は咳の症状スコアが 1 以上 (軽度～高度) の被験者が多かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS：小児 PK 試験

項目	投与群	20 mg 単回投与群		40 mg 単回投与群		20 mg 2 回投与群	
	評価被験者数	9		13		11	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
年齢	9 歳以下	8	88.9	10	76.9	6	54.5
	10 歳以上	1	11.1	3	23.1	5	45.5
性別	男	5	55.6	7	53.8	4	36.4
	女	4	44.4	6	46.2	7	63.6
体重	20 kg 未満	3	33.3	2	15.4	1	9.1
	20 kg 以上～ 30 kg 未満	6	66.7	7	53.8	4	36.4
	30 kg 以上～ 40 kg 未満	0	0.0	4	30.8	2	18.2
	40 kg 以上～ 50 kg 未満	0	0.0	0	0.0	1	9.1
	50 kg 以上	0	0.0	0	0.0	3	27.3
開始時体温	38.5°C 未満	4	44.4	6	46.2	3	27.3
	38.5°C 以上	5	55.6	7	53.8	8	72.7
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	1	11.1	2	15.4	5	45.5
	12 時間以上～ 24 時間未満	0	0.0	8	61.5	2	18.2
	24 時間以上～ 36 時間未満	8	88.9	3	23.1	3	27.3
	36 時間以上	0	0.0	0	0.0	1	9.1
インフルエンザワクチン接 種の有無（20 年 月～）	なし	3	33.3	6	46.2	8	72.7
	あり	6	66.7	7	53.8	3	27.3
ウイルス感染の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	2	18.2
	陽性	9	100.0	13	100.0	9	81.8
ウイルス型の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	2	18.2
	AH1 型	4	44.4	6	46.2	4	36.4
	AH3 型	1	11.1	2	15.4	5	45.5
	B 型	4	44.4	5	38.5	0	0.0
	混合型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
入院・外来	入院	1	11.1	2	15.4	0	0.0
	外来	8	88.9	11	84.6	11	100.0
合併症	なし	6	66.7	8	61.5	10	90.9
	あり	3	33.3	5	38.5	1	9.1
既往歴	なし	3	33.3	7	53.8	6	54.5
	あり	6	66.7	6	46.2	5	45.5

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-4 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS：小児 PK 試験

項目	投与群	被験者数	算術 平均値	標準 偏差	中央値	最小値	最大値
年齢（歳）	20 mg 単回投与群	9	6.9	2.0	6.0	4	10
	40 mg 単回投与群	13	8.0	2.5	8.0	4	12
	20 mg 2 回投与群	11	9.4	3.4	9.0	5	15
身長（cm）	20 mg 単回投与群	9	119.50	9.51	119.00	100.1	133.5
	40 mg 単回投与群	13	127.45	11.30	130.10	106.0	144.0
	20 mg 2 回投与群	11	134.52	19.90	135.00	104.5	163.1
体重（kg）	20 mg 単回投与群	9	22.28	3.96	22.60	17.1	26.8
	40 mg 単回投与群	13	26.43	6.50	24.80	19.0	37.8
	20 mg 2 回投与群	11	34.69	14.45	30.00	16.7	55.8
開始時インフルエンザ 総症状スコア	20 mg 単回投与群	9	2.1	1.6	2.0	0	4
	40 mg 単回投与群	13	2.5	1.5	2.0	0	6
	20 mg 2 回投与群	11	1.7	1.2	2.0	0	4
開始時体温（℃）	20 mg 単回投与群	9	38.88	0.86	38.70	38.0	40.6
	40 mg 単回投与群	13	38.90	0.90	38.50	38.0	40.7
	20 mg 2 回投与群	11	38.84	0.49	38.90	38.2	39.6
インフルエンザ発症から 投与終了までの時間（h）	20 mg 単回投与群	9	24.66	7.54	27.40	5.1	29.7
	40 mg 単回投与群	13	19.00	7.80	18.20	3.1	33.3
	20 mg 2 回投与群	11	17.36	11.76	18.00	4.3	39.3
CS-8958 の 1 回目と 2 回 目の投与間隔（h）	20 mg 2 回投与群	11	22.88	2.26	22.30	20.4	28.5

表 2.7.6.5-5 開始時インフルエンザ各症状のスコア別頻度表 FAS：小児 PK 試験

項目	投与群		20 mg 単回投与群		40 mg 単回投与群		20 mg 2 回投与群	
	評価被験者数		9		13		11	
	症状スコア ^{a)}		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
鼻症状	0		3	33.3	2	15.4	4	36.4
	1		4	44.4	8	61.5	6	54.5
	2		2	22.2	2	15.4	1	9.1
	3		0	0.0	1	7.7	0	0.0
咳	0		3	33.3	1	7.7	4	36.4
	1		2	22.2	8	61.5	4	36.4
	2		3	33.3	3	23.1	2	18.2
	3		1	11.1	1	7.7	1	9.1

a) 「なし」=0、「軽度」=1、「中等度」=2、「高度」=3 でスコア化

5.5 薬物動態の結果

5.5.1 血漿中 CS-8958 濃度

血漿中 CS-8958 濃度の推移を表 2.7.6.5-6 に示す。

20 mg 単回投与群及び 40 mg 単回投与群の血漿中 CS-8958 濃度は、測定した投与 1 時間後、4 時間後、24 時間後、及び 144 時間後の中で、投与 1 時間後に最大であった。この時点の濃度（算術平均値、以下同様）は 20 mg 単回投与群で 91.096 ng/mL、40 mg 単回投与群で

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

204.747 ng/mL であり、40 mg 単回投与群は 20 mg 単回投与群と比較して約 2 倍の値を示した。血漿中濃度は 20 mg 単回投与群、40 mg 単回投与群ともに、投与 24 時間後に定量下限 (1 ng/mL) 近くまで減衰した。

20 mg 2 回投与群の 2 日目の投与 1 時間後の濃度は 133.999 ng/mL であり、1 日目の同時点の濃度 (118.509 ng/mL) と同程度であった。2 日目の投与 144 時間後 (最終測定時点) の血漿中 CS-8958 濃度は、11 名中 1 名で定量下限をわずかに上回っていたが (1.12 ng/mL)、それ以外の被験者ではいずれも定量下限未満であった。

表 2.7.6.5-6 血漿中 CS-8958 濃度の推移 薬物動態解析対象集団：小児 PK 試験

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

算術平均値 (標準偏差)

BLQ：定量下限 (1 ng/mL) 未満

a) 被験者数 1 名

5.5.2 血漿中 R-125489 濃度

血漿中 R-125489 濃度の推移を表 2.7.6.5-7 に示す。

20 mg 単回投与群及び 40 mg 単回投与群の血漿中 R-125489 濃度は、測定した投与 1 時間後、4 時間後、24 時間後、及び 144 時間後の中で、投与 4 時間後に最大であった。この時点の濃度 (算術平均値、以下同様) は 20 mg 単回投与群で 17.631 ng/mL、40 mg 単回投与群で 32.665 ng/mL であり、40 mg 単回投与群は 20 mg 単回投与群と比較して約 2 倍の値を示した。血漿中からの R-125489 の消失は緩やかであった。

20 mg 2 回投与群の 2 日目の投与 1 時間後の濃度は 18.426 ng/mL であり、1 日目の同時点 (11.467 ng/mL) と比較して高値を示した。また、2 日目の投与 144 時間後 (最終測定時点) の濃度は、11 名中 10 名で定量下限を上回っていた (最大値：4.96 ng/mL)。

表 2.7.6.5-7 血漿中 R-125489 濃度の推移 薬物動態解析対象集団：小児 PK 試験

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

算術平均値 (標準偏差)

a) 被験者数 1 名

5.5.3 血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度と年齢との関係

血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度を 9 歳以下と 10 歳以上で比較すると、40 mg 単回投与群の投与 1 時間後の血漿中 CS-8958 濃度は、9 歳以下 (8 名) で 211.726 ng/mL、10 歳以上 (3 名) で 186.137 ng/mL であった。また、投与 4 時間後の血漿中 R-125489 濃度は、9 歳以下で 33.148 ng/mL、10 歳以上で 31.377 ng/mL であった。血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度は、いずれも年齢層にかかわらず同程度であった。なお、20 mg 単回投与群では 10 歳以上の被験者が 1 名のみであったため、年齢層間で結果を比較できなかった。

また、20 mg 2 回投与群の 2 日目投与 1 時間後の血漿中 CS-8958 濃度は、9 歳以下 (6 名) で 181.185 ng/mL、10 歳以上 (5 名) で 77.376 ng/mL であった。また、同時点の血漿中 R-125489 濃度は、9 歳以下で 24.178 ng/mL、10 歳以上で 11.524 ng/mL であった。血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度と年齢との相関を検討した結果、明らかな関連は認められなかった。

5.6 有効性の結果

5.6.1 インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 37.4°C 以下) 及びインフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 36.9°C 以下) のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.5-2 に、要約統計量を表 2.7.6.5-8 に示す。

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、20 mg 単回投与群で 79.2 h、40 mg 単回投与群で 91.8 h、20 mg 2 回投与群で 45.6 h であった。20 mg 単回投与群との中央値の差は、40 mg 単回投与群で 12.6 h、20 mg 2 回投与群で -33.6 h であった。

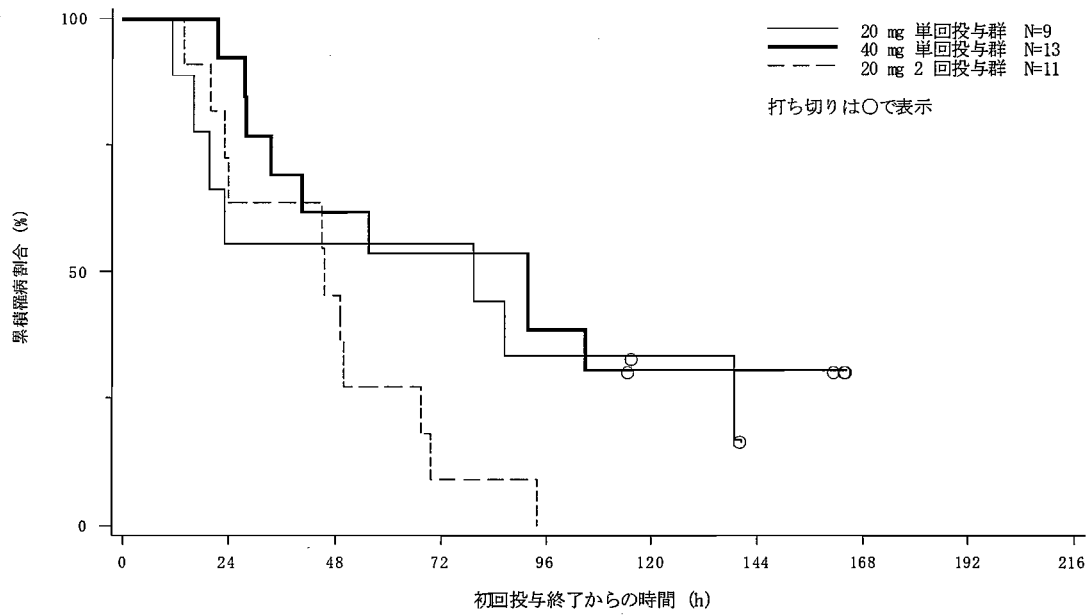
インフルエンザ罹病時間 (体温の基準: 36.9°C 以下) の中央値は、20 mg 単回投与群で 86.6 h、40 mg 単回投与群で 104.8 h、20 mg 2 回投与群で 67.3 h であった。20 mg 単回投与群との中央値の差は、40 mg 単回投与群で 18.2 h、20 mg 2 回投与群で -19.3 h であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃ 以下）



インフルエンザ罹病時間（体温の基準：36.9℃ 以下）

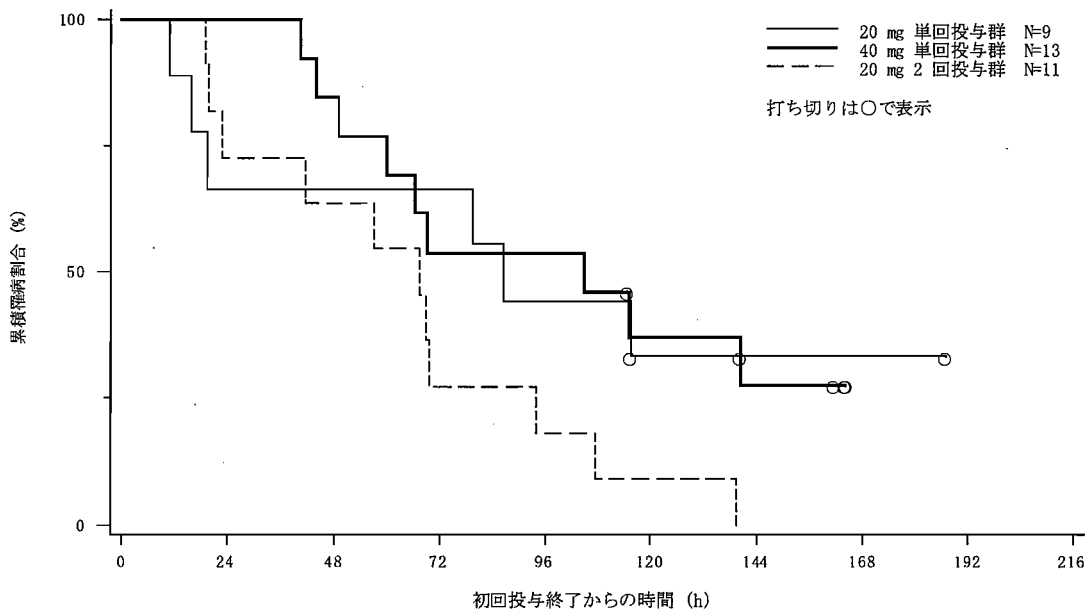


図 2.7.6.5-2 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プット FAS：小児 PK 試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-8 インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS：小児 PK 試験
インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃ 以下）

(h)

項目	投与群		
	20 mg 単回投与群	40 mg 単回投与群	20 mg 2 回投与群
被験者数	9	13	11
算術平均値	69.9	84.6	45.6
標準偏差	53.9	54.5	24.6
最小値	10.7	21.7	13.7
最大値	140.2	164.0	94.0
中央値 ^{a)}	79.2	91.8	45.6
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	19.5~138.4	33.7~NC	23.1~67.3
中央値の差 ^{b)}	-	12.6	-33.6

インフルエンザ罹病時間（体温の基準：36.9℃ 以下）

(h)

項目	投与群		
	20 mg 単回投与群	40 mg 単回投与群	20 mg 2 回投与群
被験者数	9	13	11
算術平均値	85.6	99.6	64.3
標準偏差	61.2	47.3	38.3
最小値	10.7	40.6	19.3
最大値	187.0	164.0	139.2
中央値 ^{a)}	86.6	104.8	67.3
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	19.5~NC	60.1~NC	23.1~94.0
中央値の差 ^{b)}	-	18.2	-19.3

NC：not calculated

a) カプランマイヤー法により推定

b) (40 mg 単回又は 20 mg 2 回投与群 - 20 mg 単回投与群) として算出

5.6.2 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が 37.4℃ 以下に回復するまでの時間及び体温が 36.9℃ 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.5-3 に、要約統計量を表 2.7.6.5-9 に示す。

体温が 37.4℃ 以下に回復するまでの時間の中央値は、20 mg 単回投与群で 42.8 h、40 mg 単回投与群で 33.7 h、20 mg 2 回投与群で 23.1 h であった。また、20 mg 単回投与群との中央値の差は、40 mg 単回投与群で -9.1 h、20 mg 2 回投与群で -19.7 h であった。

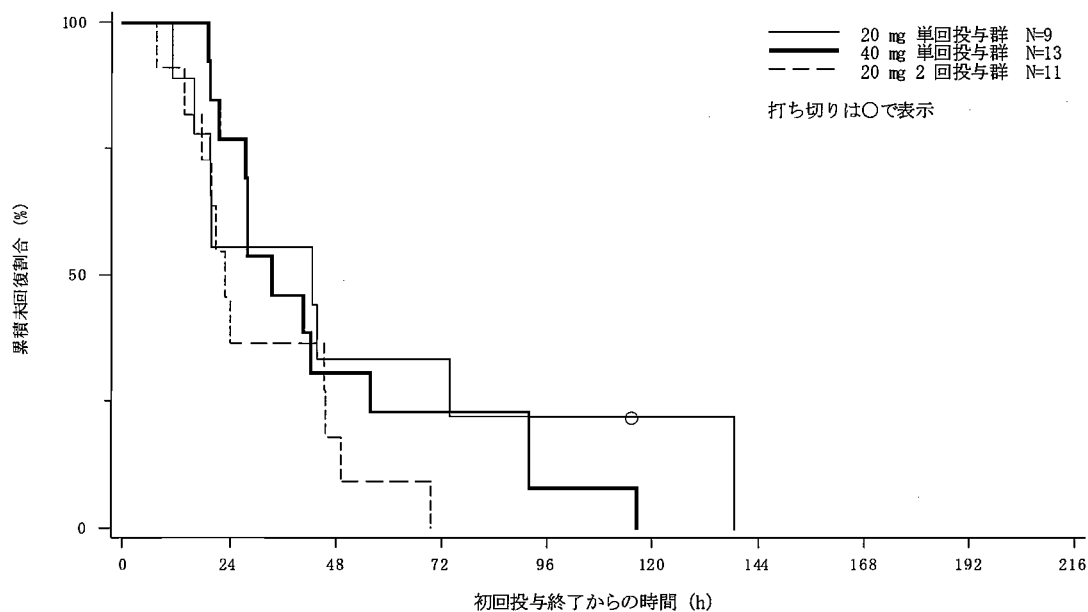
体温が 36.9℃ 以下に回復するまでの時間の中央値は、20 mg 単回投与群で 86.6 h、40 mg 単回投与群で 68.6 h、20 mg 2 回投与群で 25.3 h であった。また、20 mg 単回投与群との中央値の差は、40 mg 単回投与群で -18.0 h、20 mg 2 回投与群で -61.3 h であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

体温が 37.4℃ 以下に回復するまでの時間



体温が 36.9℃ 以下に回復するまでの時間

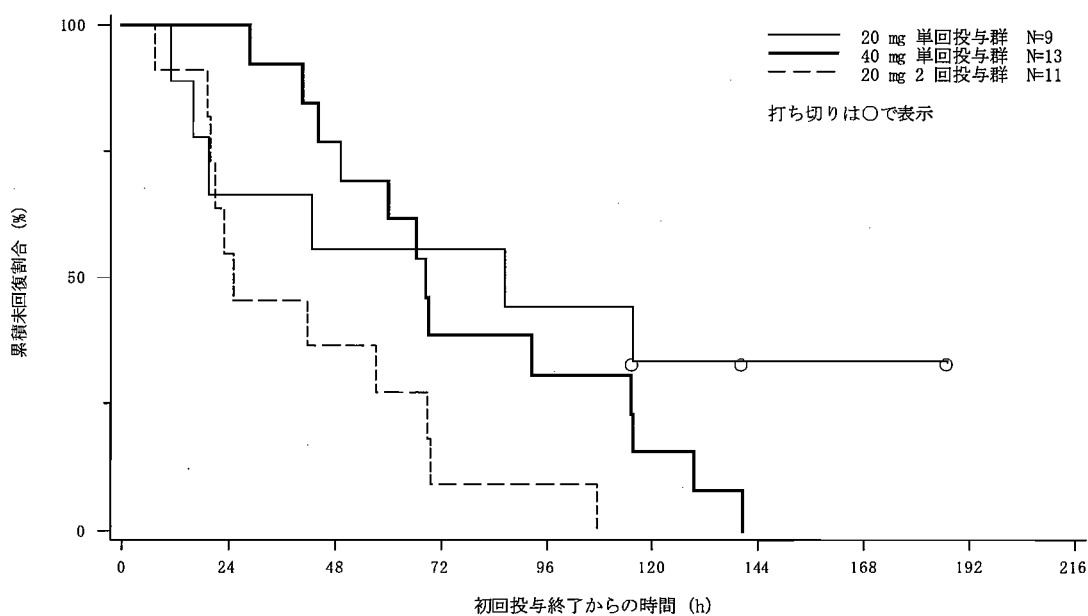


図 2.7.6.5-3 体温が回復するまでの時間の Kaplan-Meier プット FAS : 小児 PK 試験

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-9 体温が回復するまでの時間の要約統計量 FAS : 小児 PK 試験
体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間

(h)

項目	投与群		
	20 mg 単回投与群	40 mg 単回投与群	20 mg 2 回投与群
被験者数	9	13	11
算術平均値	53.4	47.4	30.5
標準偏差	46.4	32.2	18.9
最小値	10.7	19.3	7.4
最大値	138.4	116.3	69.4
中央値 ^{a)}	42.8	33.7	23.1
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	19.5~73.8	27.5~56.0	17.4~45.6
中央値の差 ^{b)}	-	-9.1	-19.7

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間

(h)

項目	投与群		
	20 mg 単回投与群	40 mg 単回投与群	20 mg 2 回投与群
被験者数	9	13	11
算術平均値	81.6	78.5	41.9
標準偏差	62.9	36.4	30.4
最小値	10.7	28.8	7.4
最大値	187.0	140.2	107.2
中央値 ^{a)}	86.6	68.6	25.3
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	19.5~NC	49.3~115.3	19.8~69.0
中央値の差 ^{b)}	-	-18.0	-61.3

NC : not calculated

a) カプランマイヤー法により推定

b) (40 mg 単回又は 20 mg 2 回投与群 - 20 mg 単回投与群) として算出

5.6.3 ウイルス力価

検査時期ごとのウイルス力価のボックスプロットを図 2.7.6.5-4 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 2.7.6.5-10 に示す。

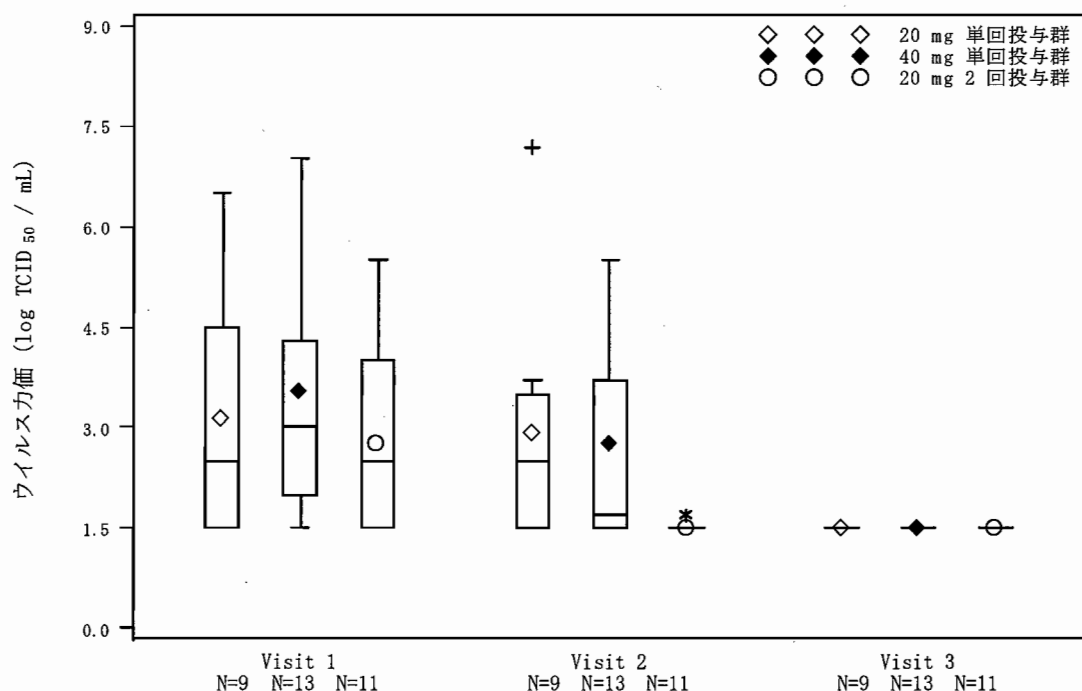
Visit 1 (治験薬投与前) にウイルス力価が検出限界値未満であった被験者の割合は、20 mg 単回投与群で 33.3% (3/9)、40 mg 単回投与群で 15.4% (2/13)、20 mg 2 回投与群で 27.3% (3/11) であった。

Visit 2 にウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は、20 mg 単回投与群で 33.3% (3/9)、40 mg 単回投与群で 46.2% (6/13)、20 mg 2 回投与群で 63.6% (7/11) であった。Visit 3 には、いずれの投与群でもすべての被験者のウイルス力価が検出限界値未満となった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

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 2.7.6.5-4 ウイルス力価のボックスプロット（ウイルス培養検査時期ごと） FAS
：小児 PK 試験

表 2.7.6.5-10 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
（ウイルス培養検査時期ごと） FAS：小児 PK 試験

(log TCID ₅₀ /mL)								
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
Visit 1	20 mg 単回投与群	9	3.16	2.50	3	33.3	-	-
	40 mg 単回投与群	13	3.54	3.00	2	15.4	-17.9	-54.5～18.6
	20 mg 2 回投与群	11	2.77	2.50	3	27.3	-6.1	-46.6～34.5
Visit 2	20 mg 単回投与群	9	2.93	2.50	3	33.3	-	-
	40 mg 単回投与群	13	2.76	1.70	6	46.2	12.8	-28.2～53.8
	20 mg 2 回投与群	11	1.52	1.50	7	63.6	30.3	-11.6～72.2
Visit 3	20 mg 単回投与群	9	1.50	1.50	9	100.0	-	-
	40 mg 単回投与群	13	1.50	1.50	13	100.0	-	-
	20 mg 2 回投与群	11	1.50	1.50	11	100.0	-	-

a) 検出限界値未満（1.5 未満）の場合は 1.5 として扱って算出した。

b) 1.5 未満が検出限界値

c) (40 mg 単回又は 20 mg 2 回投与群 - 20 mg 単回投与群) として算出

5.6.4 その他の評価項目

5.6.4.1 レスキュー薬の服薬状況

レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び観察日ごとの服薬割合）を表 2.7.6.5-11 に示す。

表 2.7.6.5-11 レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） FAS：小児 PK 試験

アセトアミノフェンの総服薬量

投与群	20 mg 単回投与群			40 mg 単回投与群			20 mg 2 回投与群		
評価被験者数	9			13			11		
総服薬量 (mg/kg)	被験 者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験 者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験 者数	割合 (%)	累積割合 (%)
0	3	33.3	33.3	5	38.5	38.5	5	45.5	45.5
0 < ≤ 40	4	44.4	77.8	8	61.5	100.0	6	54.5	100.0
40 < ≤ 80	2	22.2	100.0	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
80 < ≤ 120	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
120 < ≤ 160	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
160 < ≤ 200	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
200 <	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
中央値	8.80			6.30			7.30		
中央値の差 ^{a)}	-			-2.50			-1.50		

症状観察期間中に使用されたアセトアミノフェンの服薬量の総和として算出

a) (40 mg 単回又は 20 mg 2 回投与群 - 20 mg 単回投与群) として算出

アセトアミノフェンの観察日ごとの服薬割合

投与群	20 mg 単回投与群		40 mg 単回投与群		20 mg 2 回投与群	
評価被験者数	9		13		11	
観察日	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)
Day 1	5	55.6	7	53.8	6	54.5
Day 2	2	22.2	1	7.7	2	18.2
Day 3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Day 4	2	22.2	1	7.7	0	0.0
Day 5	2	22.2	0	0.0	0	0.0
Day 6	1	11.1	0	0.0	1	9.1

観察日 (Day 1~6) ごとに 1 回以上服用した被験者の割合として算出

5.6.5 耐性化ウイルスの検討

耐性化ウイルスの検討は、検査時期ごと (Visit 1~Visit 3) に被験者からウイルスを分離し、R-125489 及びオセルタミビル活性体に対する感受性の変化を、ノイラミニダーゼ阻害活性 (IC₅₀) を用いて検討した。なお、治験薬が投与され、インフルエンザウイルス感染が陽性と判定された被験者を対象とした。

5.6.5.1 ノイラミニダーゼ阻害活性

治験薬が投与され、インフルエンザウイルス感染が陽性であった 31 名 (20 mg 単回投与群

9 名、40 mg 単回投与群 13 名、20 mg 2 回投与群 9 名)のうち、26 名(20 mg 単回投与群 6 名、40 mg 単回投与群 11 名、20 mg 2 回投与群 9 名)が Visit 1 でノイラミニダーゼ阻害活性が測定可能であった。ウイルス型別には、AH1 型が 11 名(20 mg 単回投与群 3 名、40 mg 単回投与群 4 名、20 mg 2 回投与群 4 名)、AH3 型が 7 名(40 mg 単回投与群 2 名、20 mg 2 回投与群 5 名)、B 型が 8 名(20 mg 単回投与群 3 名、40 mg 単回投与群 5 名)であった。

Visit 1 で分離されたウイルスに対する R-125489 の IC_{50} (最小値～最大値)は、AH1 型で 0.97～2.60 nM、AH3 型で 1.80～3.10 nM であり、AH1 型及び AH3 型のいずれについても高値を示したウイルスは分離されなかった。また、B 型では 9.00～17.00 nM であった。

オセルタミビル活性体の IC_{50} (最小値～最大値)は、AH1 型で 210.00～1400.00 nM であり、AH1 型ではすべての分離ウイルスで高値を示した。AH3 型では 0.34～0.98 nM であり、高値を示したウイルスは分離されなかった。また、B 型では 26.00～48.00 nM であった。

Visit 2 でノイラミニダーゼ阻害活性が測定可能であった被験者は、18 名(20 mg 単回投与群 6 名、40 mg 単回投与群 7 名、20 mg 2 回投与群 5 名)であった。ウイルス型別には、AH1 型が 5 名(20 mg 単回投与群 2 名、40 mg 単回投与群 1 名、20 mg 2 回投与群 2 名)、AH3 型が 5 名(20 mg 単回投与群 1 名、40 mg 単回投与群 1 名、20 mg 2 回投与群 3 名)、B 型が 8 名(20 mg 単回投与群 3 名、40 mg 単回投与群 5 名)であった。

Visit 3 では、投与群、ウイルス型にかかわらず、ノイラミニダーゼ阻害活性が測定可能であった被験者はなかった。

5.6.5.2 ウイルスが耐性化したと疑われる被験者及び耐性ウイルスに感染したと疑われる被験者の抽出

Visit 2 で分離されたウイルスに対する R-125489 の IC_{50} 及びオセルタミビル活性体の IC_{50} は、いずれの投与群でも、Visit 1 に比べて 4 倍以上の値を示したものはなかった。

Visit 1 で R-125489 の IC_{50} が 100 nM 以上のウイルスが分離された被験者は認められなかった。一方、オセルタミビル活性体の IC_{50} が 100 nM 以上のウイルスが分離された被験者は 11 名(20 mg 単回投与群 3 名、40 mg 単回投与群 4 名、20 mg 2 回投与群 4 名)であり、ウイルス型はいずれも AH1 型であった。

5.6.5.3 耐性ウイルスに感染したと疑われる被験者のウイルス遺伝子配列の解析

AH1 型と判定されたすべての被験者の Visit 1 検体に対して、RT-PCR/RFLP 法²⁾を用いて、オセルタミビル耐性で知られるアミノ酸変異 H274Y (ノイラミニダーゼタンパク質の 275 番目のヒスチジンのチロシンへの置換)の有無を検討した。

AH1 型と判定された被験者の Visit 1 検体(14 検体)に対して、H274Y 変異の有無を確認したところ、全検体で H274Y 変異が確認された。よって、AH1 型と判定されたすべての被験者は、オセルタミビル耐性株に感染していたことが示唆された。

5.7 安全性の結果

5.7.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.5-12 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.5-13 に、事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況を表 2.7.6.5-14 に示す。

5.7.1.1 有害事象の発現頻度及び内訳

有害事象は、20 mg 単回投与群で 9 名中 2 名、40 mg 単回投与群で 13 名中 2 名、20 mg 2 回投与群で 11 名中 3 名に発現した。

有害事象の内訳は、下痢 2 名（40 mg 単回投与群 1 名、20 mg 2 回投与群 1 名）、耳痛 1 名（40 mg 単回投与群）、ロタウイルス胃腸炎 1 名（20 mg 単回投与群）、急性中耳炎 1 名（20 mg 2 回投与群）、鼻出血 1 名（20 mg 単回投与群）、及び皮膚びらん 1 名（20 mg 2 回投与群）であった。なお、皮膚びらは鼻下に認められたものであり、治験責任医師は鼻汁による皮膚刺激が原因と考えた。いずれの有害事象とも、処置なし又は処置薬を投与し回復した。

表 2.7.6.5-12 有害事象発現状況：小児 PK 試験

投与群	20 mg 単回投与群		40 mg 単回投与群		20 mg 2 回投与群		全群	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	9	-	13	-	11	-	33	-
有害事象（すべて）	2	22.2	2	15.4	3	27.3	7	21.2
有害事象（関連あり）	0	0.0	1	7.7	1	9.1	2	6.1
重篤な有害事象（すべて）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象（関連あり）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（すべて）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（関連あり）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止（すべて）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.5-13 事象別の有害事象発現状況：小児 PK 試験

器官別大分類 (SOC)	投与群	20 mg 単回 投与群		40 mg 単回 投与群		20 mg 2 回 投与群		全群	
		9		13		11		33	
	評価被験者数	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
耳および迷路障害	耳痛	0	0.0	1	7.7	0	0.0	1	3.0
胃腸障害	下痢	0	0.0	1	7.7	1	9.1	2	6.1
感染症および寄生虫症	ロタウイルス胃腸炎	1	11.1	0	0.0	0	0.0	1	3.0
	急性中耳炎	0	0.0	0	0.0	1	9.1	1	3.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	1	11.1	0	0.0	0	0.0	1	3.0
皮膚および皮下組織障害	皮膚びらん	0	0.0	0	0.0	1	9.1	1	3.0

MedDRA/J ver. 11.0

5.7.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象の発現頻度及び内訳

治験責任医師が治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した有害事象は、40 mg 単回投与群で1名、20 mg 2回投与群で1名であり、いずれも下痢であった。20 mg 単回投与群では認められなかった。

表 2.7.6.5-14 事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：小児 PK 試験

器官別大分類 (SOC)	投与群	20 mg 単回 投与群		40 mg 単回 投与群		20 mg 2回 投与群		全群	
	評価被験者数	9		13		11		33	
	基本語 (PT)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	下痢	0	0.0	1	7.7	1	9.1	2	6.1

MedDRA/J ver. 11.0

5.7.1.3 程度別の有害事象の発現頻度及び内訳

治験責任医師が重度と判定した有害事象はなかった。中等度と判定した有害事象は、20 mg 単回投与群でロタウイルス胃腸炎が1名、40 mg 単回投与群で下痢が1名、20 mg 2回投与群で急性中耳炎及び皮膚びらんが各1名であった。いずれも処置薬を投与し回復した。

中等度の有害事象のうち治験責任医師が因果関係を「関連あり」と判定したものは、40 mg 単回投与群の下痢（1名）であった。

5.7.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の発現状況

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

5.7.3 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査では、いずれの投与群でも、Visit 3 の検査値（平均値）が Visit 1 と比較して、臨床的に特記すべき特定の方向への変動傾向は認められなかった。

尿検査では、いずれの投与群でも、治験責任医師が臨床的に有意な異常変動と判定したものはなかった。

個々の被験者の血液学的検査及び血液生化学検査では、いずれの投与群、検査項目でも、臨床的に特記すべき特定の方向への変動傾向は認められなかった。また、治験責任医師が臨床的に有意な異常変動と判定した臨床検査異常値はなかった。

5.8 結論

小児（15歳以下）のA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者にCS-8958の20 mg又は40 mgを単回吸入投与したとき、20 mg 単回投与群及び40 mg 単回投与群いずれにおいても、血漿中CS-8958濃度は、測定した投与1時間後、4時間後、24時間後、及び144時間後の中で、投与1時間後に最大の濃度を示し、投与24時間後には定量下限付近まで減衰した。また、R-125489の血漿中濃度は投与4時間後に最大の濃度を示し、投与144時間後にほぼ定

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

量下限未満となった。CS-8958 の投与 1 時間後の血漿中濃度及び R-125489 の投与 4 時間後の血漿中濃度は、20 mg 単回投与群に比べて 40 mg 単回投与群で約 2 倍であった。

CS-8958 の 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与したとき、1 日目及び 2 日目の投与 1 時間後の CS-8958 の血漿中濃度は同程度であり、R-125489 の血漿中濃度は、1 日目に比べて 2 日目で高値を示した。

いずれの投与群でも、安全性に大きな問題は認められなかった。

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、20 mg 単回投与群で 79.2 h、40 mg 単回投与群で 91.8 h、20 mg 2 回投与群で 45.6 h であった。ただし、本治験は無作為化試験ではなく、また各群の被験者数が 9~13 名と少なかったため、有効性について明確な結論を導くのは困難であった。