

6. CS-8958 第Ⅰ相試験

ー健康高齢者における安全性および薬物動態の検討ー

資料番号 5.3.3.3-1

6.1 試験方法

6.1.1 概略

試験方法の概略を表 2.7.6.6-1 に示す。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概略：高齢者 PK 試験（1/3）

試験の目的	健康高齢者に 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) 性別 高齢者：性別不問 非高齢者：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) 年齢 高齢者：同意取得時の満年齢が 65 歳以上の者 非高齢者：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、30.0 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 (%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) 高齢者： スクリーニング検査前 1 年以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者 又は 112 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 非高齢者： 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

表 2.7.6.6-1 治験方法の概略：高齢者 PK 試験 (2/3)

対象（続き）	10) 臨床検査値が実施医療機関の基準値を逸脱した者、又は臨床上前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） [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、又は臨床上前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、単回及び反復投与試験 <table><tr><th>対象被験者</th><th>投与量</th><th>投与方法</th></tr><tr><td>高齢者</td><td>CS-8958 40 mg 又は プラセボ</td><td>単回吸入投与</td></tr><tr><td>非高齢者</td><td>CS-8958 40 mg 又は プラセボ</td><td>単回吸入投与</td></tr><tr><td>高齢者</td><td>CS-8958 20 mg 又は プラセボ</td><td>1 日 1 回、2 日間反復吸入投与</td></tr></table> 単回投与では、投与 1 日前から投与 2 日後まで入院下で観察・検査し、退院後、投与 4、6、12 日後に観察・検査した。反復投与では、投与 1 日前から投与終了翌日まで入院下で観察・検査し、退院後、投与終了 2、4、6、12 日後に観察・検査した。			対象被験者	投与量	投与方法	高齢者	CS-8958 40 mg 又は プラセボ	単回吸入投与	非高齢者	CS-8958 40 mg 又は プラセボ	単回吸入投与	高齢者	CS-8958 20 mg 又は プラセボ	1 日 1 回、2 日間反復吸入投与
対象被験者	投与量	投与方法													
高齢者	CS-8958 40 mg 又は プラセボ	単回吸入投与													
非高齢者	CS-8958 40 mg 又は プラセボ	単回吸入投与													
高齢者	CS-8958 20 mg 又は プラセボ	1 日 1 回、2 日間反復吸入投与													
被験者数	1. 計画時 目標登録被験者数: 24 名（各投与群の各年齢層 8 名 [CS-8958 投与群 6 名、プラセボ投与群 2 名]） 2. 解析時 割付被験者数: 24 名 高齢者単回投与: 8 名（CS-8958 40 mg 群: 6 名、プラセボ群: 2 名） 非高齢者単回投与: 8 名（CS-8958 40 mg 群: 6 名、プラセボ群: 2 名） 高齢者反復投与: 8 名（CS-8958 20 mg 群: 6 名、プラセボ群: 2 名） 薬物動態解析対象: 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 安全性解析対象: 24 名 高齢者 40 mg 単回投与群: 6 名、高齢者プラセボ単回投与群: 2 名 非高齢者 40 mg 単回投与群: 6 名、非高齢者プラセボ単回投与群: 2 名 高齢者 20 mg 反復投与群: 6 名、高齢者プラセボ反復投与群: 2 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）														

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 2.7.6.6-1 治験方法の概略：高齢者 PK 試験（3/3）

投与方法	単回投与では、CS-8958 ■ mg ■ 個又は CS-8958 プラセボ ■ 個を、空腹時に専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて吸入投与した。反復投与では、CS-8958 ■ mg ■ 個又は CS-8958 プラセボ ■ 個を 1 日 1 回、2 日間、空腹時に専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて吸入投与した。
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。 1) 40 mg 単回投与群 AUC_{0-24h}、AUC_{0-144h}、AUC_{0-tz}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、MRT_{0-inf}、CL/F、V_z/F、Ae、X_u、CL_R（CL/F、V_z/F は CS-8958 のみ算出） 2) 20 mg 反復投与群 投与 1 日目：AUC_{0-24h}、C_{max}、t_{max}、Ae、X_u、CL_R 投与 2 日目：AUC_{0-24h}、C_{max}、t_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$、Ae、X_u、CL_R 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 2.7.6.6-2 及び表 2.7.6.6-3 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。 3) 高齢者及び非高齢者の薬物動態パラメータの比較として、40 mg 単回投与群については、C_{max}、AUC_{0-144h}、AUC_{0-inf}、k_{el}、及び MRT_{0-inf} について、対数変換した後、高齢者層／非高齢者層群の最小二乗平均、その両側 95%信頼区間を算出した。対数変換したパラメータは逆変換を行った。t_{max} は平均値の差及びその両側 95%信頼区間を算出し、非高齢者層の最小二乗平均に対する比とした。 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。

*：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 2.7.6.6-2 評価スケジュール (40 mg 単回投与) : 高齢者 PK 試験

項目		時期	スクリーニング	入院期間（3泊4日）				外来（1）	外来（2）	外来（3）
				投与1日前	投与日	投与1日後	投与2日後	投与4日後	投与6日後	投与12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		●	●		●				
	CL _{CR}			←-----→						
	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)}						

CL_{CR} : クレアチニンクリアランス

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、96、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 時間後とした。

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 2.7.6.6-3 評価スケジュール (20 mg 反復投与) : 高齢者 PK 試験

項目 \ 時期		スクリーニング	入院期間（3泊4日）				外来（1）	外来（2）	外来（3）	外来（4）
			投与 1日前	投与 1日目	投与 2日目	投与 終了 1日後	投与 終了 2日後	投与 終了 4日後	投与 終了 6日後	投与 終了 12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	●	●	●	●		● ●			
	CL _{CR}		←-----→							
	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)}							

CL_{CR} : クレアチニンクリアランス

a) 採血は、1 日目の投与前、及び投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 時間後、2 日目の投与前、及び投与開始 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24、48、96、144 時間後に行った。

b) 蓄尿区間は、1 日目の投与前 (スポット尿)、1 日目の投与開始 0~12 時間後、1 日目の投与開始 12 時間後~2 日目の投与前、2 日目の投与開始 0~12、12~24 時間後とした。

6.1.2 用法・用量の設定根拠

本治験では、第 III 相試験計画に準じて 40 mg 単回投与を、また、第 II 相反復投与試験計画に準じて 20 mg 反復投与を設定した。

6.2 被験者の内訳

スクリーニング検査を実施した 45 名のうち、適格と判断された被験者から最終的に 24 名 (高齢者 16 名、非高齢者 8 名) を治験に組み入れ、無作為化した。その内訳は高齢者 CS-8958 40 mg 単回投与群 6 名、高齢者プラセボ単回投与群 2 名、非高齢者 CS-8958 40 mg 単回投与群 6 名、非高齢者プラセボ単回投与群 2 名、高齢者 CS-8958 20 mg 反復投与群 6 名、高齢者プラセボ反復投与群 2 名であった。登録されたすべての被験者が治験を完了した。

6.3 解析対象

薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与された 24 名からプラセボを服用した 6 名を除いた 18 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 24 名とした。

6.4 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その他の基準値の特性を表 2.7.6.6-4 及び表 2.7.6.6-5 に示す。

性別は、高齢者 CS-8958 40 mg 単回投与群及び高齢者 CS-8958 20 mg 反復投与群で女性がそれぞれ 2 名及び 1 名含まれた。非高齢者 CS-8958 40 mg 単回投与群ではすべて男性であった。年齢は、高齢者が 65～76 歳、非高齢者が 20～22 歳であった。身長は、高齢者が 144.3～170.1 cm、非高齢者が 161.7～180.5 cm、体重は、高齢者が 47.8～72.9 kg、非高齢者が 48.8～68.8 kg で、BMI は、高齢者が 20.8～29.5、非高齢者が 18.7～21.1 であった。

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

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)	高齢者プラセボ単回	2	68.5	2.1	68.5	67	70
	高齢者 40 mg 単回	6	70.2	3.2	69.5	67	76
	非高齢者プラセボ単回	2	21.5	0.7	21.5	21	22
	非高齢者 40 mg 単回	6	21.3	0.8	21.5	20	22
	高齢者プラセボ反復	2	65.5	0.7	65.5	65	66
	高齢者 20 mg 反復	6	69.0	3.3	69.0	65	74
身長 (cm)	高齢者プラセボ単回	2	152.35	5.44	152.35	148.5	156.2
	高齢者 40 mg 単回	6	157.47	9.53	156.50	144.3	169.9
	非高齢者プラセボ単回	2	177.10	4.81	177.10	173.7	180.5
	非高齢者 40 mg 単回	6	168.20	5.10	167.50	161.7	175.5
	高齢者プラセボ反復	2	157.85	9.83	157.85	150.9	164.8
	高齢者 20 mg 反復	6	161.95	6.35	162.45	151.3	170.1
体重 (kg)	高齢者プラセボ単回	2	62.50	5.80	62.50	58.4	66.6
	高齢者 40 mg 単回	6	60.63	9.24	60.35	47.9	70.8
	非高齢者プラセボ単回	2	62.70	8.63	62.70	56.6	68.8
	非高齢者 40 mg 単回	6	55.90	4.87	55.85	48.8	63.6
	高齢者プラセボ反復	2	59.30	16.26	59.30	47.8	70.8
	高齢者 20 mg 反復	6	63.47	8.23	65.00	51.5	72.9
BMI	高齢者プラセボ単回	2	26.90	0.57	26.90	26.5	27.3
	高齢者 40 mg 単回	6	24.50	3.45	23.65	21.0	29.5
	非高齢者プラセボ単回	2	19.95	1.63	19.95	18.8	21.1
	非高齢者 40 mg 単回	6	19.72	0.88	19.50	18.7	20.9
	高齢者プラセボ反復	2	23.55	3.61	23.55	21.0	26.1
	高齢者 20 mg 反復	6	24.13	2.02	25.10	20.8	25.8

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—定性値—

(安全性解析対象集団): 高齢者 PK 試験

項目	年齢層	高齢者				非高齢者				高齢者			
		プラセボ 単回		40 mg 単回		プラセボ 単回		40 mg 単回		プラセボ 反復		20 mg 反復	
		評価被験者数		2		2		6		2		6	
		被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%
性別	男	1	50.0	4	66.7	2	100	6	100	1	50.0	5	83.3
	女	1	50.0	2	33.3	0	0.0	0	0.0	1	50.0	1	16.7
喫煙 習慣	吸わない	1	50.0	3	50.0	0	0.0	5	83.3	2	100	3	50.0
	吸う	1	50.0	3	50.0	2	100	1	16.7	0	0.0	3	50.0
	やめた	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

6.5 薬物動態の結果

6.5.1 高齢者及び非高齢者に CS-8958 40 mg 単回投与時の薬物動態

6.5.1.1 血漿中濃度

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) を図 2.7.6.6-1 に、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) を図 2.7.6.6-2 に、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) を表 2.7.6.6-6 に示す。

CS-8958 の $t_{\max}$ (中央値) は、高齢者及び非高齢者でともに 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) は高齢者で 2.47 h、非高齢者で 1.88 h であった。

CS-8958 の $C_{\max}$ (幾何平均値) は高齢者で 83.391 ng/mL、非高齢者で 179.707 ng/mL であった。幾何平均値の比 (高齢者/非高齢者、以下同様) は 0.464 であり、高齢者では非高齢者に比べて低値であった。

CS-8958 の AUC_{0-144h} (幾何平均値) は高齢者で 387.722 ng·h/mL、非高齢者で 663.211 ng·h/mL であり、幾何平均値の比は 0.585 であった。 AUC_{0-inf} (幾何平均値) はそれぞれ 379.102 ng·h/mL、654.135 ng·h/mL であり、幾何平均値の比は 0.580 であった。いずれも高齢者では非高齢者に比べて低値であった。

CS-8958 の k_{el} (幾何平均値) は高齢者で 0.28054 h^{-1} 、非高齢者で 0.37114 h^{-1} 、 MRT_{0-inf} (幾何平均値) はそれぞれ 3.974 h、3.263 h であり、高齢者では非高齢者に比べて k_{el} は小さく、 MRT_{0-inf} は長かった。 CL_R (幾何平均値) は高齢者で 23.06 mL/min、非高齢者で 35.72 mL/min であり、高齢者で小さかった。

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

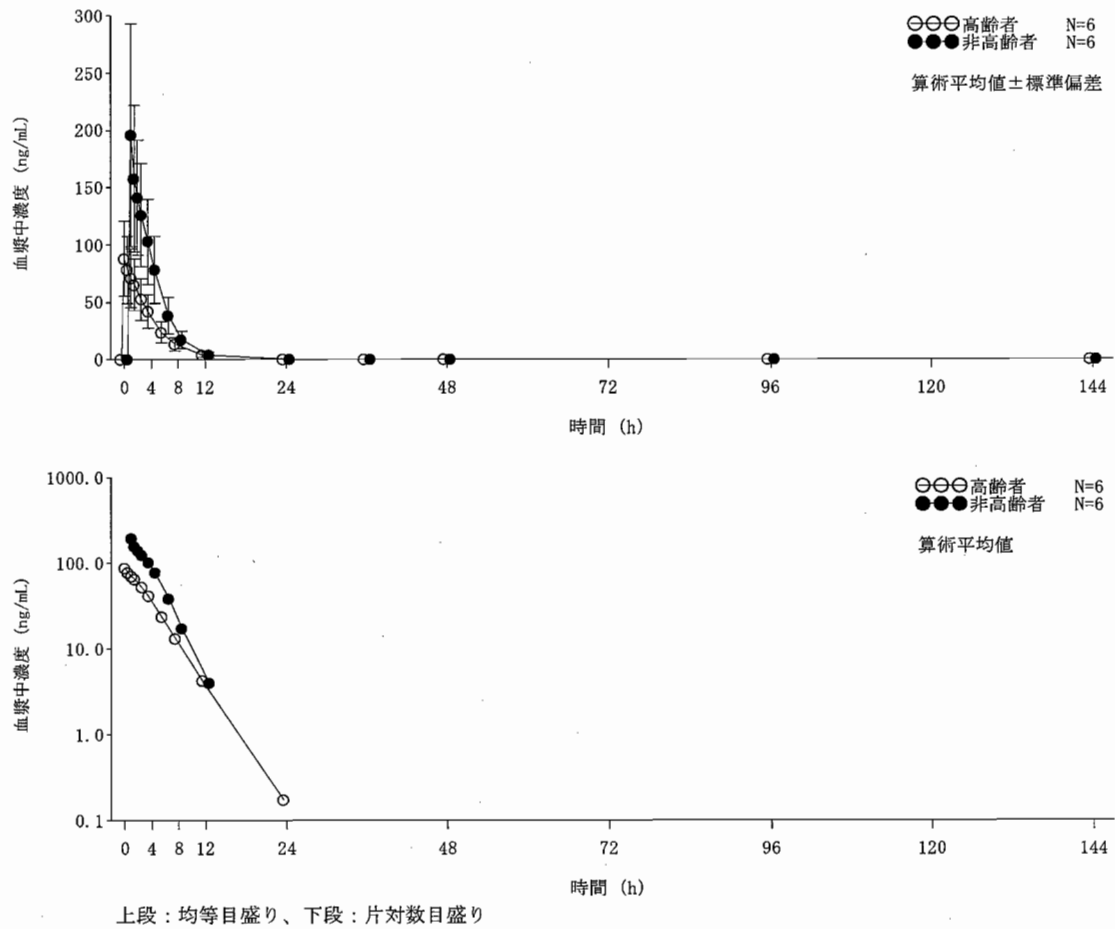


図 2.7.6.6-1 CS-8958 の血漿中濃度推移（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）
：高齢者 PK 試験

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 $t_{\max}$ (中央値) は、高齢者及び非高齢者でともに 4.00 h であった。血漿中濃度は、いずれの投与群でも多くの被験者で最終測定時点の投与 144 時間後まで定量下限未満に達しなかった。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は高齢者で 67.48 h、40 mg 群で 60.36 h であった。

R-125489 の $C_{\max}$ (幾何平均値) は高齢者で 15.486 ng/mL、非高齢者で 29.490 ng/mL であった。幾何平均値の比は 0.525 であり、高齢者では非高齢者に比べて低値であった。

R-125489 の AUC_{0-144h} (幾何平均値) は高齢者で 505.256 ng·h/mL、非高齢者で 682.435 ng·h/mL であり、幾何平均値の比は 0.740 であった。 AUC_{0-inf} (幾何平均値) はそれぞれ 652.028 ng·h/mL、815.109 ng·h/mL であり、幾何平均値の比は 0.800 であった。いずれも高齢者では非高齢者に比べて低値であった。

R-125489 の k_{el} (幾何平均値) は高齢者で 0.01030 h^{-1} 、非高齢者で 0.01146 h^{-1} 、 MRT_{0-inf} (幾何平均値) はそれぞれ 83.448 h、66.398 h であり、高齢者では非高齢者に比べて k_{el} は小さく、 MRT_{0-inf} は長かった。 CL_R (幾何平均値) は高齢者で 69.14 mL/min、非高齢者で 97.70 mL/min であり、高齢者で小さかった。

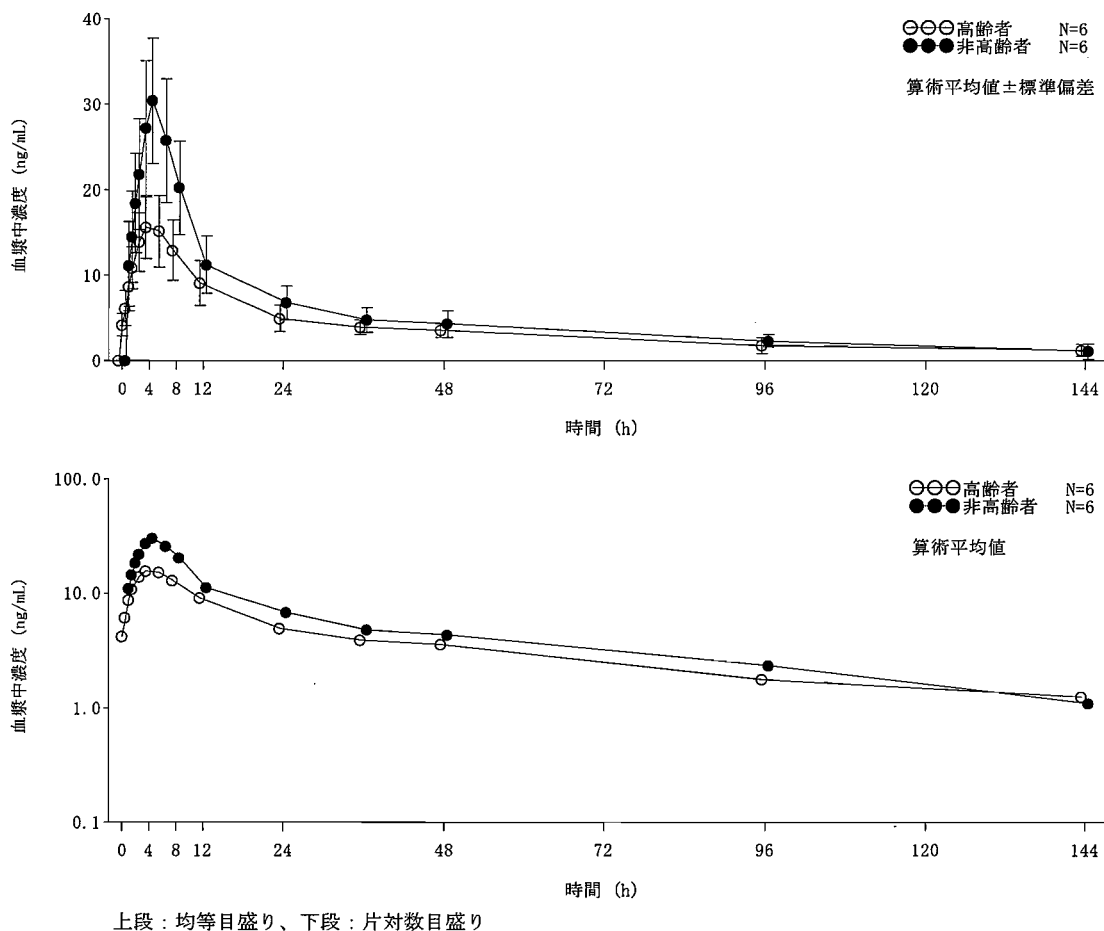


図 2.7.6.6-2 R-125489 の血漿中濃度推移 (高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与)

：高齢者 PK 試験

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 2.7.6.6-6 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

パラメータ (単位)		投与群		幾何平均値の比 [95%信頼区間]
		高齢者 40 mg 単回 (N = 6)	非高齢者 40 mg 単回 (N = 6)	
CS-8958	AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	387.722 (34.2)	663.211 (54.1)	0.585 [0.337~1.015]
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	379.102 (34.7)	654.135 (52.6)	0.580 [0.336~0.999]
	C _{max} (ng/mL)	83.391 (37.6)	179.707 (56.6)	0.464 [0.259~0.831]
	t _{max} (h)	0.50 (0.5, 0.5)	0.50 (0.5, 1.5)	-0.25 [-0.81~0.31]
	k _{el} (h ⁻¹)	0.28054 (17.2)	0.37114 (5.4)	0.75588 [0.64232~0.88952]
	t _{1/2} (h)	2.47 (16.7)	1.88 (6.0)	-
	MRT _{0-inf} (h)	3.974 (16.3)	3.263 (9.3)	1.218 [1.028~1.443]
	CL _R (mL/min)	23.06 (34.5)	35.72 (6.6)	-
R-125489	AUC _{0-144h} (ng·h/mL)	505.256 (35.6)	682.435 (36.9)	0.740 [0.471~1.164]
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	652.028 (30.7)	815.109 (31.8)	0.800 [0.540~1.185]
	C _{max} (ng/mL)	15.486 (23.0)	29.490 (30.0)	0.525 [0.375~0.736]
	t _{max} (h)	4.00 (4.0, 6.0)	4.00 (4.0, 4.0)	0.17 [-0.07~0.40]
	k _{el} (h ⁻¹)	0.01030 (18.5)	0.01146 (20.3)	0.89886 [0.70145~1.15182]
	t _{1/2} (h)	67.48 (18.7)	60.36 (20.3)	-
	MRT _{0-inf} (h)	83.448 (18.7)	66.398 (19.4)	1.257 [0.985~1.603]
	CL _R (mL/min)	69.14 (25.1)	97.70 (9.1)	-

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

6.5.1.2 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（高齢者及び非高齢者 40 mg 単回投与）を表 2.7.6.6-7 に示す。

投与 48 時間後までの CS-8958 の累積尿中排泄率 (Xu_{0-48h} ; 幾何平均値) は、高齢者で 1.345%、非高齢者で 3.549% であり、高齢者では非高齢者に比べて低値であった。R-125489 の Xu_{0-48h} (幾何平均値) は、高齢者で 4.454%、非高齢者で 9.185% であり、高齢者では非高齢者に比べて低値であった。

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

パラメータ (単位)			投与群	
			高齢者 40 mg 単回 (N = 6)	非高齢者 40 mg 単回 (N = 6)
CS-8958	Ae_{0-48h}	(μ g)	536.563 (56.7)	1420.886 (54.5)
	Xu_{0-48h}	(%)	1.345 (56.5)	3.549 (54.5)
R-125489	Ae_{0-48h}	(μ g)	1304.681 (35.2)	2692.367 (26.9)
	Xu_{0-48h}	(%)	4.454 (35.1)	9.185 (26.9)

幾何平均値 (幾何 CV : %)

Ae_{0-48h} : 投与 48 時間後までの累積尿中排泄量

Xu_{0-48h} : 投与 48 時間後までの累積尿中排泄率

6.5.2 高齢者に CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間反復投与時の薬物動態

6.5.2.1 血漿中濃度

CS-8958 の血漿中濃度推移（高齢者 20 mg 反復投与）を図 2.7.6.6-3 に、R-125489 の血漿中濃度推移（高齢者 20 mg 反復投与）を図 2.7.6.6-4 に、主な薬物動態パラメータ（高齢者 20 mg 反復投与）を表 2.7.6.6-8 に示す。

CS-8958 の C_{max} (幾何平均値) は、1 日目が 45.989 ng/mL、2 日目が 42.508 ng/mL、 AUC_{0-24h} (幾何平均値) はそれぞれ 227.640 ng·h/mL、228.329 ng·h/mL であった。2 日目の $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 2.31 h であった。

R-125489 の C_{max} (幾何平均値) は、1 日目が 10.479 ng/mL、2 日目が 13.311 ng/mL、 AUC_{0-24h} (幾何平均値) はそれぞれ 144.729 ng·h/mL、206.073 ng·h/mL であった。2 日目の $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 49.43 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

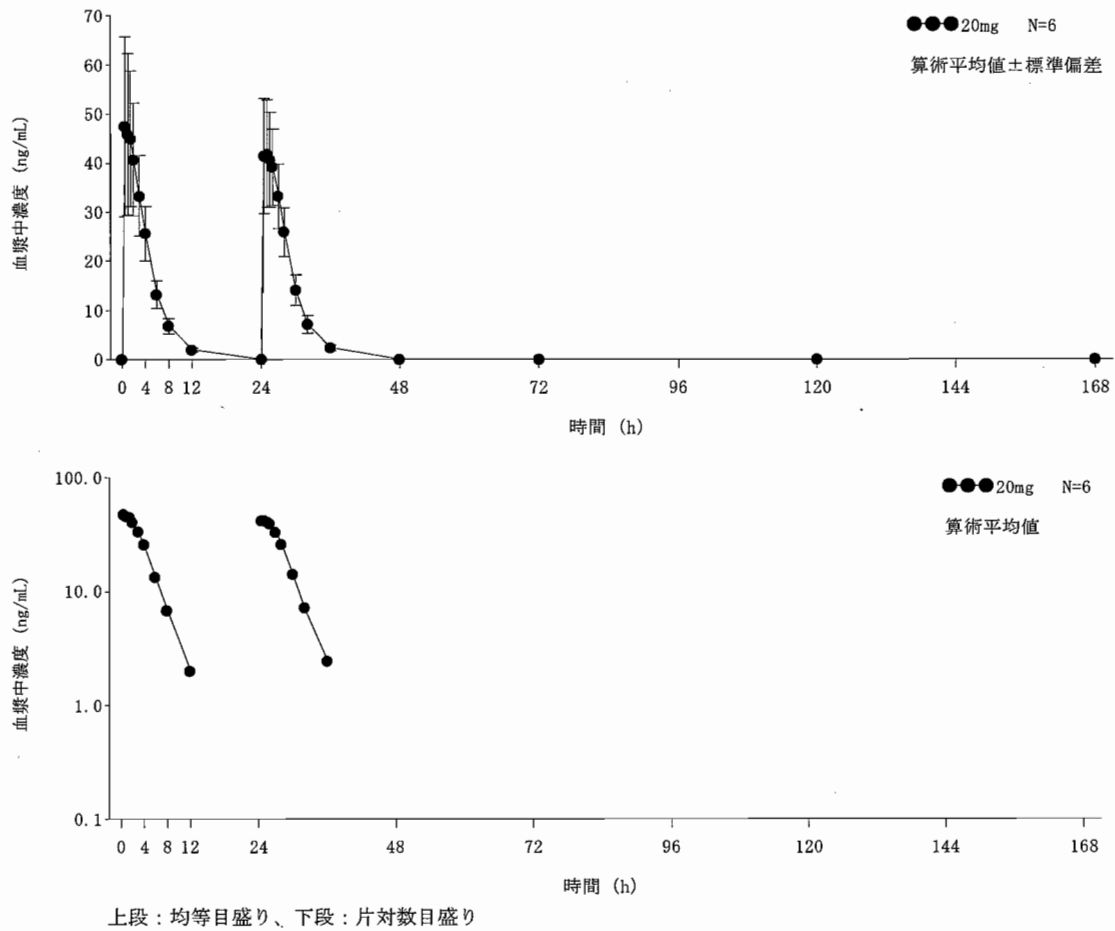


図 2.7.6.6-3 CS-8958 の血漿中濃度推移（高齢者 20 mg 反復投与）：高齢者 PK 試験

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

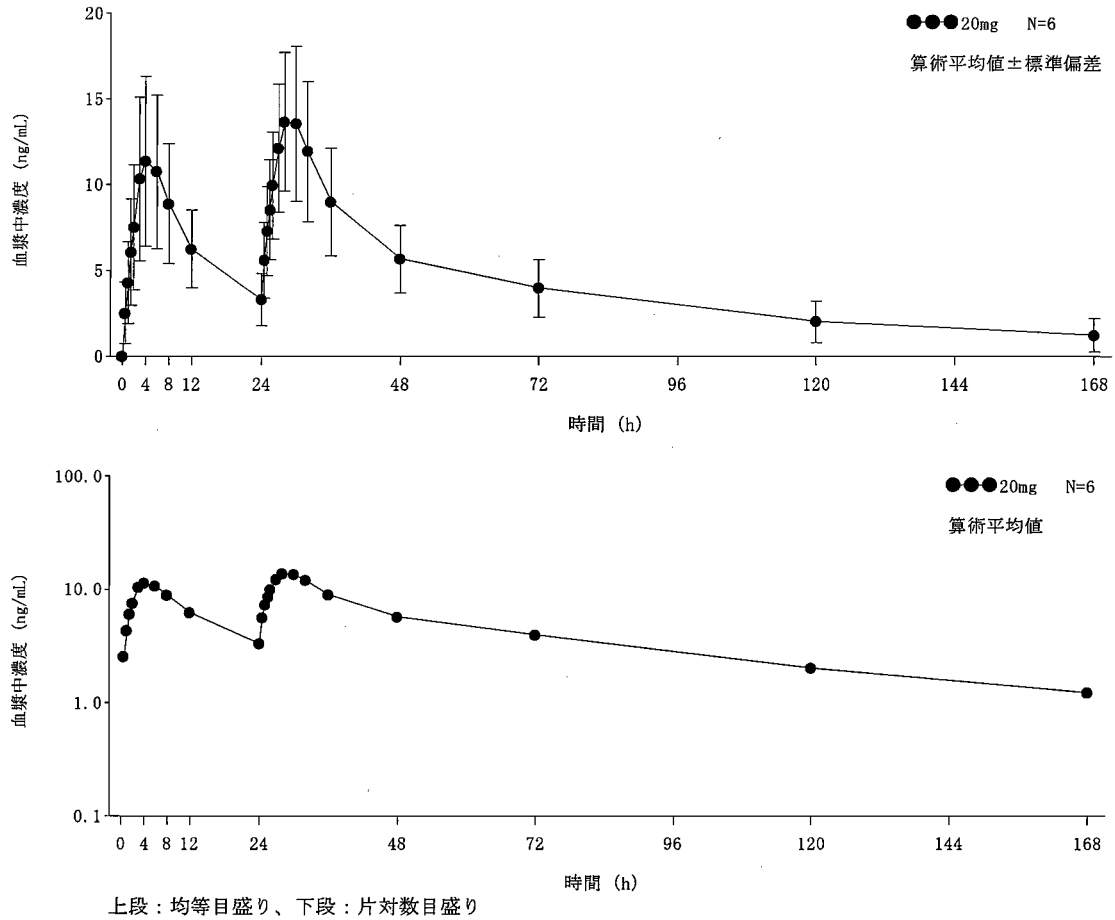


図 2.7.6.6-4 R-125489 の血漿中濃度推移（高齢者 20 mg 反復投与）：高齢者 PK 試験

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

パラメータ (単位)			1 日目	2 日目
CS-8958	AUC _{0-24h}	(ng·h/mL)	227.640 (26.8)	228.329 (22.4)
	C _{max}	(ng/mL)	45.989 (36.8)	42.508 (25.4)
	t _{max}	(h)	0.50 (0.5, 1.5)	1.00 (0.5, 2.0)
	t _{1/2}	(h)	—	2.31 (7.5)
	CL _R	(mL/min)	22.79 (37.6)	25.71 (23.3)
R-125489	AUC _{0-24h}	(ng·h/mL)	144.729 (50.4)	206.073 (46.8)
	C _{max}	(ng/mL)	10.479 (53.9)	13.311 (43.1)
	t _{max}	(h)	4.00 (4.0, 6.0)	4.00 (4.0, 6.0)
	t _{1/2}	(h)	—	49.43 (44.4)
	CL _R	(mL/min)	62.79 (34.8)	72.52 (27.2)

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

6.5.2.2 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（高齢者 20 mg 反復投与）を表 2.7.6.6-9 に示す。

CS-8958 の投与 24 時間後までの累積尿中排泄率 (Xu_{0-24h} ; 幾何平均値) は、1 日目で 1.554%、2 日目で 1.762% であった。R-125489 の Xu_{0-24h} (幾何平均値) は、1 日目で 3.717%、2 日目で 6.119% であった。

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

パラメータ (単位)			1 日目	2 日目
CS-8958	Ae_{0-24h}	(μg)	311.109 (26.5)	352.119 (23.6)
	Xu_{0-24h}	(%)	1.554 (26.5)	1.762 (23.5)
R-125489	Ae_{0-24h}	(μg)	545.178 (23.3)	896.704 (27.0)
	Xu_{0-24h}	(%)	3.717 (23.3)	6.119 (26.9)

N = 6、幾何平均値 (幾何 CV : %)

Ae_{0-24h} : 投与 24 時間後までの累積尿中排泄量

Xu_{0-24h} : 投与 24 時間後までの累積尿中排泄率

6.6 安全性の結果

6.6.1 有害事象の分析

6.6.1.1 有害事象

有害事象発現状況を表 2.7.6.6-10 に示す。

有害事象は、高齢者 CS-8958 40 mg 単回投与群で 6 名中 1 名に発現した。その他の投与群では発現しなかった。発現した有害事象は、C-反応性蛋白増加であった。投与前に 0.06 mg/dL であったものが投与 12 日後の外来検査時に 1.54 mg/dL へ増加し、処置を必要とせずに発現 4 日後に回復した。治験責任医師は軽度と判定し、また、治験薬投与 12 日後に発現していることから、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

表 2.7.6.6-10 有害事象発現状況 : 高齢者 PK 試験

器官別 大分類 (SOC)	投与群	高齢者				非高齢者				高齢者			
		プラセボ 単回		40 mg 単回		プラセボ 単回		40 mg 単回		プラセボ 反復		20 mg 反復	
		評価被験者数											
	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	%	被験 者数	%
臨床検査	C-反応性蛋白増加	0	0.0	1	16.7	0	0.0	0	0.0	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. 11.0 を用いて読み替えた。

6.6.1.2 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。

6.6.1.3 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。

6.6.2 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。

6.6.3 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。

6.6.4 心電図の評価

心電図に異常は認められなかった。

6.7 結論

健康高齢者に CS-8958 の 40 mg を単回吸入投与、又は 20 mg を 1 日 1 回 2 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 40 mg を単回吸入投与したとき、CS-8958 及び R-125489 の $t_{\max}$ は、高齢者と非高齢者で同程度であった。高齢者では CS-8958 及び R-125489 の血漿からの消失が非高齢者に比べて遅延するものの、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-144h} 、及び AUC_{0-inf} は非高齢者に比べて低値であった。また、CS-8958 及び R-125489 の累積尿中排泄率 Xu_{0-48h} も、高齢者では非高齢者に比べて低値であった。

CS-8958 の 20 mg を 1 日 1 回 2 日間反復投与したとき、高齢者では CS-8958 の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は 1 日目と 2 日目で同程度であり、R-125489 の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} は 1 日目に比べて 2 日目で高値 (1.3~1.4 倍) であった。CS-8958 の Xu_{0-24h} は 1 日目と 2 日目で同程度であり、R-125489 の Xu_{0-24h} は 1 日目に比べて 2 日目では高値 (約 1.6 倍) であった。

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－

..... 資料番号 5.3.3.3-2

7.1 治験方法

7.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 治験方法の概略：腎機能低下者 PK 試験（1/3）

治験の目的	腎機能低下患者に 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。																
治験責任医師名	[REDACTED]																
治験実施医療機関	[REDACTED]																
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腎機能低下患者及び腎機能正常者を対象とした。 1. 選択基準 [スクリーニング検査時] 1) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者 2) 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の者 3) CL_{CR} 推定値（Cockcroft-Gault 式で算出）が、以下のいずれかに該当する者 <table border="1"> <thead> <tr> <th>群</th><th>群名</th><th>CL_{CR} (mL/min)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>正常群</td><td>$CL_{CR} > 80$</td></tr> <tr> <td>2</td><td>軽度低下群</td><td>$50 \leq CL_{CR} \leq 80$</td></tr> <tr> <td>3</td><td>中等度低下群</td><td>$30 \leq CL_{CR} < 50$</td></tr> <tr> <td>4</td><td>重度低下群</td><td>$CL_{CR} < 30$</td></tr> </tbody> </table> 4) 入院期間中、禁煙可能な者 [入院時検査時] 1) CL_{CR} 推定値が、上記表のいずれかに該当する者 2. 除外基準 [スクリーニング検査時] 1) 透析患者 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) 65 歳以上： スクリーニング検査前 1 年以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者 又は 112 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 65 歳未満： 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		群	群名	CL_{CR} (mL/min)	1	正常群	$CL_{CR} > 80$	2	軽度低下群	$50 \leq CL_{CR} \leq 80$	3	中等度低下群	$30 \leq CL_{CR} < 50$	4	重度低下群	$CL_{CR} < 30$
群	群名	CL_{CR} (mL/min)															
1	正常群	$CL_{CR} > 80$															
2	軽度低下群	$50 \leq CL_{CR} \leq 80$															
3	中等度低下群	$30 \leq CL_{CR} < 50$															
4	重度低下群	$CL_{CR} < 30$															

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 2.7.6.7-1 治験方法の概略：腎機能低下者 PK 試験（2/3）

対象（続き）	7) スクリーニング検査前 120 日以内に他の治験に参加し、治験薬投与を受けた者 8) 過去に CS-8958 の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 9) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験中に妊娠を希望する患者 10) 慢性の呼吸器疾患を有するなど、治験薬の吸入が困難であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 11) 重症の前立腺肥大症を有するなど、排尿が困難であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者 12) その他、重篤な合併症を有するなど、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 [入院時検査時] 1) 透析患者 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) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験中に妊娠を希望する患者 6) その他、重篤な合併症を有するなど、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した者
治験デザイン	単一施設、非盲検、非対照、単回投与試験 用法・用量は、CS-8958 20 mg を単回吸入投与とした。 投与 1 日前から投与 2 日後まで入院下で観察・検査し、退院後、投与 4、6、12 日後に事後検査を実施した。
被験者数	投与後の CL_{CR} (24 時間法による測定値) で以下の群に層別した：正常群 ($CL_{CR} > 80$)、軽度低下群 ($50 \leq CL_{CR} \leq 80$)、中等度低下群 ($30 \leq CL_{CR} < 50$)、重度低下群 ($CL_{CR} < 30$)。 1. 計画時 目標被験者数：24 名（正常群、軽度低下群、中等度低下群、重度低下群 各 6 名） 2. 解析時 薬物動態解析対象：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） 安全性解析対象：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）
治験薬	CS-8958 20 mg CS-8958 を 20 mg 含有する [] (ロット番号 08958 [] T02A)
投与方法	CS-8958 20 mg [] 個を、空腹時に専用吸入用容器（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_{0-12}、AUC_{0-inf}、AUC_{0-144h}、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 及び 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 2.7.6.7-2 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 2.7.6.7-1 治験方法の概略：腎機能低下者 PK 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) C_{max}、AUC_{0-144h}、AUC_{0-inf}、k_{el}、MRT_{0-inf}を対数変換した後、各腎機能低下群と正常群の幾何平均値の比及びその両側 95%信頼区間を算出した。対数変換したパラメータは逆変換した。また、t_{max}の算術平均値の各腎機能低下群と正常群の差及びその両側 95%信頼区間を算出した。 2. 安全性 安全性の解析対象は安全性評価対象集団とした。 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、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 2.7.6.7-2 評価スケジュール：腎機能低下者 PK 試験

項目	時期	スクリーニング	入院期間（3泊4日）				外来（1）	外来（2）	外来（3）
			投与1日前	投与日	投与1日後	投与2日後	投与4日後	投与6日後	投与12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	●						●	●
	妊娠検査	●	●						
	尿検査	●	●			●		●	●
	CL _{CR}			←-----→					
	12誘導心電図	●	●	●		●		●	●
薬物動態	採血		←-----→ ^{a)}						
	蓄尿		←-----→ ^{b)}						

CL_{CR}：クレアチニンクリアランス（24時間法）

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、96、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 時間後とした。

7.1.2 用法・用量の設定根拠

腎機能低下患者に CS-8958 を投与した場合、CS-8958 及び R-125489 の $C_{\max}$ は腎機能正常者と比較して大きくは変化しないものの、腎クリアランスの低下により、両化合物は体内からの消失が遅延し、AUC の上昇が予想される。腎機能低下に伴う AUC 上昇を非臨床成績及び国内第 I 相臨床試験成績から予測したところ、CS-8958 を単回吸入投与したときの $AUC_{0-\infty}$ は、腎機能正常群 ($CL_{CR} = 114.1 \text{ mL/min}$) と比較して重度低下患者群 ($CL_{CR} = 20 \text{ mL/min}$) で、CS-8958 が約 2.3 倍、R-125489 が約 8 倍上昇すると考えられた。第 I 相反復投与試験で安全性が確認されている最大投与量は $40 \text{ mg} \times 5$ 回 (総量で 200 mg 、1 日量で 80 mg) であり、この曝露量を超えない投与量として、当該投与量 (20 mg) を設定した。

7.2 被験者の内訳

スクリーニング検査を実施した 35 名のうち、適格と判断された被験者から最終的に 20 名を治験に登録した。その内訳は、腎機能正常群 7 名、腎機能軽度低下群 4 名、腎機能中等度低下群 5 名、腎機能重度低下群 4 名であった (以下、群名はそれぞれ、正常群、軽度低下群、中等度低下群、及び重度低下群と記載する)。登録されたすべての被験者が治験を完了した。

7.3 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 20 名とした。

7.4 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及び他の基準値の特性を表 2.7.6.7-3 及び表 2.7.6.7-4 に示す。

正常群は男性 5 名、女性 2 名、軽度低下群は男性 2 名、女性 2 名、中等度低下群は男性 3 名、女性 2 名、重度低下群は男性 3 名、女性 1 名であった。年齢は、正常群 53～79 歳、軽度低下群 69～76 歳、中等度低下群 75～83 歳、重度低下群 69～82 歳であった。身長は、正常群 $148.3 \sim 168.8 \text{ cm}$ 、軽度低下群 $149.3 \sim 167.2 \text{ cm}$ 、中等度低下群 $146.6 \sim 159.4 \text{ cm}$ 、重度低下群 $151.0 \sim 173.4 \text{ cm}$ 、体重は、正常群 $47.4 \sim 63.1 \text{ kg}$ 、軽度低下群 $47.7 \sim 66.8 \text{ kg}$ 、中等度低下群 $40.5 \sim 57.3 \text{ kg}$ 、重度低下群 $52.4 \sim 70.5 \text{ kg}$ であった。 CL_{CR} は、正常群 $81.5 \sim 105.3 \text{ mL/min}$ 、軽度低下群 $63.1 \sim 79.9 \text{ mL/min}$ 、中等度低下群 $37.3 \sim 42.8 \text{ mL/min}$ 、重度低下群 $14.6 \sim 25.6 \text{ mL/min}$ 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 2.7.6.7-3 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)：腎機能低下者 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)	正常群	7	69.9	8.3	72.0	53	79
	軽度低下群	4	72.3	3.3	72.0	69	76
	中等度低下群	5	78.6	3.8	78.0	75	83
	重度低下群	4	74.0	5.6	72.5	69	82
身長 (cm)	正常群	7	160.40	6.83	161.60	148.3	168.8
	軽度低下群	4	158.48	7.79	158.70	149.3	167.2
	中等度低下群	5	152.10	5.34	149.80	146.6	159.4
	重度低下群	4	160.63	9.38	159.05	151.0	173.4
体重 (kg)	正常群	7	55.10	6.39	58.60	47.4	63.1
	軽度低下群	4	57.00	8.02	56.75	47.7	66.8
	中等度低下群	5	47.86	6.96	47.00	40.5	57.3
	重度低下群	4	61.60	7.62	61.75	52.4	70.5
BMI	正常群	7	21.40	1.66	21.60	18.9	23.6
	軽度低下群	4	22.65	2.01	22.00	21.1	25.5
	中等度低下群	5	20.60	1.66	20.90	18.3	22.6
	重度低下群	4	23.80	0.82	23.65	23.0	24.9
CL _{CR} (24 時間法) (mL/min)	正常群	7	91.00	8.97	93.50	81.5	105.3
	軽度低下群	4	69.95	7.80	68.40	63.1	79.9
	中等度低下群	5	39.80	2.26	39.20	37.3	42.8
	重度低下群	4	19.98	5.83	19.85	14.6	25.6

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—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

項目	投与群	正常群		軽度低下群		中等度低下群		重度低下群	
	評価被験者数	7		4		5		4	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
性別	男	5	71.4	2	50.0	3	60.0	3	75.0
	女	2	28.6	2	50.0	2	40.0	1	25.0
喫煙習慣	吸わない	3	42.9	2	50.0	3	60.0	2	50.0
	吸う	2	28.6	1	25.0	0	0.0	0	0.0
	やめた	2	28.6	1	25.0	2	40.0	2	50.0

7.5 薬物動態の結果

7.5.1 血漿中濃度

CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.7-2 に、主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に示す。また、CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータを腎機能低下の各群と正常群で比較した結果を表 2.7.6.7-6 及び表 2.7.6.7-7 に示す。

CS-8958 の $t_{\max}$ (中央値) は、正常群 0.50 h、軽度低下群 1.00 h、中等度低下群 0.60 h、及び重度低下群 1.50 h であった。血漿中濃度は、正常群及び軽度低下群で投与 24 時間後に、中等度低下群及び重度低下群で投与 36 時間後に、すべての被験者で定量下限 (1 ng/mL) 未満に低下した。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は、正常群 2.29 h、軽度低下群 2.56 h、中等度低下群 2.70 h、及び重度低下群 3.52 h であり、腎機能の低下に伴ってわずかに延長した。

CS-8958 の $C_{\max}$ (幾何平均値) は、正常群 74.260 ng/mL、軽度低下群 57.401 ng/mL、中等度低下群 65.693 ng/mL、及び重度低下群 57.931 ng/mL であり、腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。 AUC_{0-144h} (幾何平均値) は、正常群 345.474 ng·h/mL、軽度低下群 314.423 ng·h/mL、中等度低下群 431.153 ng·h/mL、及び重度低下群 404.188 ng·h/mL、 AUC_{0-inf} (幾何平均値) は、それぞれ 338.291 ng·h/mL、305.701 ng·h/mL、419.785 ng·h/mL、及び 400.059 ng·h/mL であり、腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。

CS-8958 の k_{el} は重度低下群では正常群に比べて小さく、 MRT_{0-inf} は中等度低下群及び重度低下群で正常群に比べて延長した。 CL_R (幾何平均値) は、正常群 25.99 mL/min、軽度低下群 18.49 mL/min、中等度低下群 10.47 mL/min、及び重度低下群 6.46 mL/min であり、腎機能の低下に伴って低下した。

R-125489 の $t_{\max}$ (中央値) は、正常群 6.00 h、軽度低下群 5.00 h、中等度低下群 6.00 h、及び重度低下群 12.00 h であった。 $t_{\max}$ の算術平均値 (標準偏差) としては、それぞれ 5.14 (1.07) h、5.00 (1.15) h、7.60 (2.61) h、及び 17.00 (12.81) h であり、中等度低下群及び重度低下群で正常群に比べて遅延した。R-125489 の血漿中濃度は、いずれの群でも最終採血時点である投与 144 時間後まで、定量下限 (1 ng/mL) を上回る被験者が認められた。 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は、正常群 56.12 h、軽度低下群 54.05 h、中等度低下群 53.16 h、及び重度低下群 56.96 h であり、腎機能の低下に伴った変化は認められなかった。

R-125489 の $C_{\max}$ (幾何平均値) は、正常群 15.837 ng/mL、軽度低下群 14.468 ng/mL、中等度低下群 25.052 ng/mL、及び重度低下群 29.866 ng/mL、 $C_{\max}$ の中等度低下群及び重度低下群の正常群に対する比は、それぞれ 1.582 及び 1.886 であり、中等度低下群及び重度低下群で正常群に比べて増加した。R-125489 の AUC_{0-144h} (幾何平均値) は、正常群 455.621 ng·h/mL、軽度低下群 500.906 ng·h/mL、中等度低下群 1004.062 ng·h/mL、及び重度低下群 2216.456 ng·h/mL で、 AUC_{0-144h} の中等度低下群及び重度低下群の正常群に対する比はそれぞれ 2.204 及び 4.865 であり、中等度低下群及び重度低下群では正常群に比べて増加した。 AUC_{0-inf} (幾何平均値) は、正常群 569.723 ng·h/mL、軽度低下群 629.192 ng·h/mL、中等度低下群 1158.180 ng·h/mL、及び重度低下群 2804.129 ng·h/mL で、 AUC_{0-inf} の中等度低下群及び重度低下群の正常群に対する比はそれぞれ 2.033 及び 4.922 であり、中等度低下群及び重度低

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

下群では正常群に比べて増加した。

R-125489 の k_{el} 及び MRT_{0-inf} に腎機能の低下に伴った大きな変化は認められなかった。CL_R (幾何平均値) は、正常群 65.05 mL/min、軽度低下群 47.36 mL/min、中等度低下群 26.06 mL/min、及び重度低下群 12.68 mL/min であり、腎機能の低下に伴って低下した。

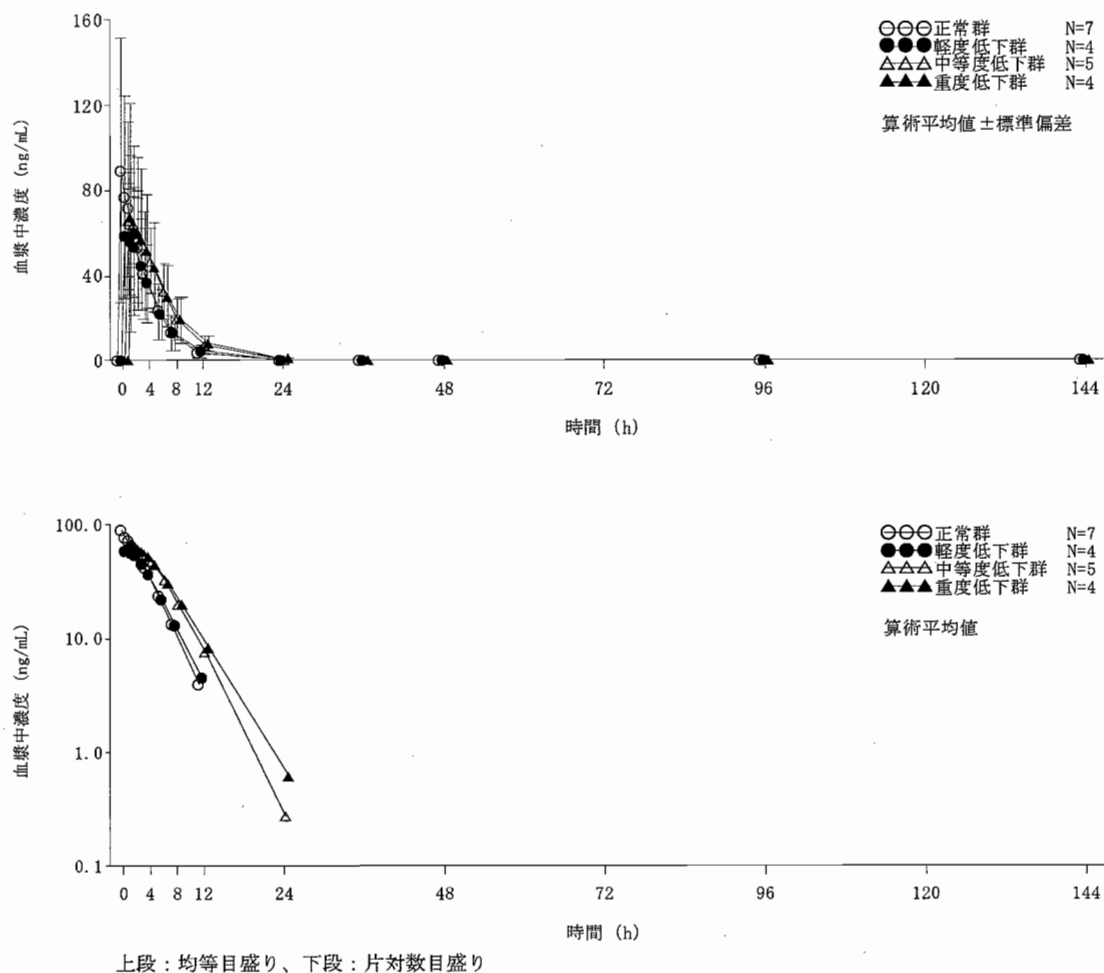


図 2.7.6.7-1 CS-8958 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験

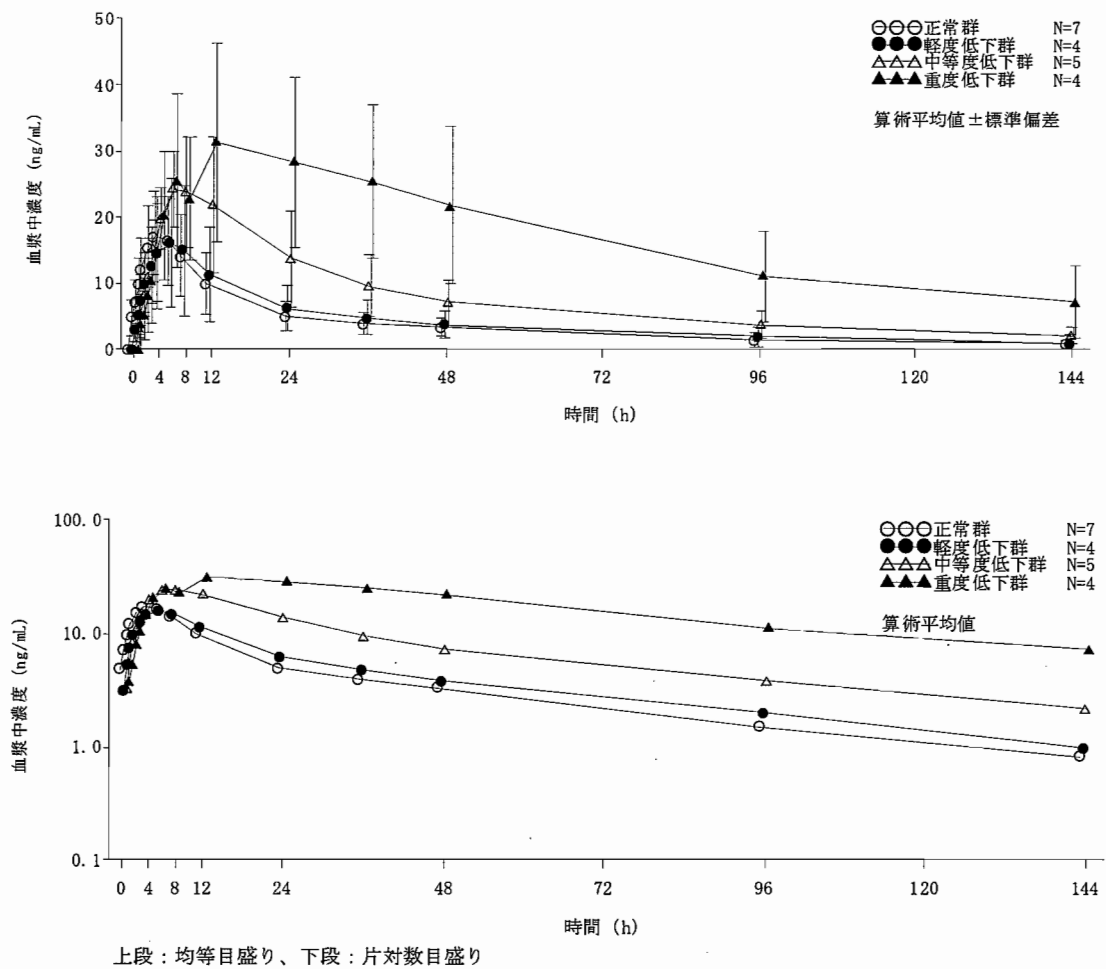


図 2.7.6.7-2 R-125489 の血漿中濃度推移：腎機能低下者 PK 試験

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 2.7.6.7-5 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

パラメータ (単位)			正常群 (N = 7)	軽度低下群 (N = 4)	中等度低下群 (N = 5)	重度低下群 (N = 4)
CS-8958	AUC _{0-144h}	(ng·h/mL)	345.474 (66.8)	314.423 (55.2)	431.153 (38.7)	404.188 (59.6)
	AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	338.291 (66.1)	305.701 (55.0)	419.785 (39.8)	400.059 (60.9)
	C _{max}	(ng/mL)	74.260 (77.0)	57.401 (47.5)	65.693 (36.1)	57.931 (90.6)
	t _{max}	(h)	0.50 (0.5, 1.5)	1.00 (0.5, 2.0)	0.60 (0.5, 2.0)	1.50 (0.5, 3.0)
	k _{el}	(h ⁻¹)	0.30356 (16.2)	0.27324 (11.1)	0.25515 (13.8)	0.19732 (6.5)
	t _{1/2}	(h)	2.29 (16.2)	2.56 (10.7)	2.70 (13.7)	3.52 (5.8)
	MRT _{0-inf}	(h)	3.871 (11.9)	4.260 (14.7)	4.824 (14.8)	5.640 (13.3)
	CL _R	(mL/min)	25.99 (14.1) ^{a)}	18.49 (17.2)	10.47 (13.8)	6.46 (16.2)
R-125489	AUC _{0-144h}	(ng·h/mL)	455.621 (61.3)	500.906 (72.0)	1004.062 (49.2)	2216.456 (58.0)
	AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	569.723 (52.9)	629.192 (66.0)	1158.180 (51.6)	2804.129 (70.5)
	C _{max}	(ng/mL)	15.837 (46.9)	14.468 (59.6)	25.052 (33.6)	29.866 (48.3)
	t _{max}	(h)	6.00 (4.0, 6.0)	5.00 (4.0, 6.0)	6.00 (6.0, 12.0)	12.00 (8.0, 36.0)
	k _{el}	(h ⁻¹)	0.01235 (23.4)	0.01284 (22.3)	0.01305 (14.8)	0.01218 (46.2)
	t _{1/2}	(h)	56.12 (23.3)	54.05 (22.1)	53.16 (14.9)	56.96 (46.3)
	MRT _{0-inf}	(h)	66.436 (23.3)	68.841 (22.1)	65.544 (15.6)	84.741 (46.6)
	CL _R	(mL/min)	65.05 (14.0) ^{a)}	47.36 (13.4)	26.06 (16.6)	12.68 (33.3)

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

パラメータ (単位)			幾何平均値の比 (95%信頼区間)		
			軽度低下群／正常群	中等度低下群／正常群	重度低下群／正常群
CS-8958	AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	0.904 (0.400~2.040)	1.241 (0.625~2.464)	1.183 (0.513~2.727)
	AUC _{0-144h}	(ng·h/mL)	0.910 (0.401~2.067)	1.248 (0.628~2.481)	1.170 (0.507~2.699)
	C _{max}	(ng/mL)	0.773 (0.323~1.849)	0.885 (0.419~1.868)	0.780 (0.283~2.148)
	k _{el}	(h ⁻¹)	0.900 (0.732~1.107)	0.841 (0.689~1.025)	0.650 (0.536~0.789)
	MRT _{0-inf}	(h)	1.101 (0.917~1.321)	1.246 (1.051~1.478)	1.457 (1.223~1.736)
R-125489	AUC _{0-inf}	(ng·h/mL)	1.104 (0.518~2.354)	2.033 (1.069~3.865)	4.922 (2.267~10.686)
	AUC _{0-144h}	(ng·h/mL)	1.099 (0.474~2.550)	2.204 (1.107~4.386)	4.865 (2.210~10.707)
	C _{max}	(ng/mL)	0.914 (0.460~1.814)	1.582 (0.936~2.675)	1.886 (0.997~3.569)
	k _{el}	(h ⁻¹)	1.039 (0.753~1.434)	1.056 (0.812~1.374)	0.986 (0.629~1.544)
	MRT _{0-inf}	(h)	1.036 (0.752~1.428)	0.987 (0.757~1.286)	1.276 (0.813~2.001)

対数変換後データを用いて解析後、逆変換した結果

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

パラメータ (単位)			算術平均値の差 (95%信頼区間)		
			軽度低下群 - 正常群	中等度低下群 - 正常群	重度低下群 - 正常群
CS-8958	t _{max}	(h)	0.41 (-0.28~1.10)	0.31 (-0.39~1.00)	0.91 (-0.05~1.87)
R-125489	t _{max}	(h)	-0.14 (-1.70~1.41)	2.46 (0.05~4.86)	11.86 (1.30~22.41)

7.5.2 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 2.7.6.7-8 に示す。

CS-8958 の投与 48 時間後までの累積尿中排泄率 (Xu_{0-48h} ; 幾何平均値) は、正常群 2.350%、軽度低下群 1.752%、中等度低下群 1.349%、及び重度低下群 0.785%であり、腎機能の低下に伴って低下した。R-125489 の Xu_{0-48h} は、正常群 7.947%、軽度低下群 6.401%、中等度低下群 6.746%、及び重度低下群 5.844%であり、腎機能の低下に伴う大きな変化は認められなかった。

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

パラメータ (単位)			正常群 (N = 6)	軽度低下群 (N = 4)	中等度低下群 (N = 5)	重度低下群 (N = 4)
CS-8958	Ae_{0-48h}	(μg)	470.467 (65.0)	348.853 (52.0)	270.178 (39.0)	156.753 (55.8)
	Xu_{0-48h}	(%)	2.350 (65.2)	1.752 (51.4)	1.349 (39.0)	0.785 (55.3)
R-125489	Ae_{0-48h}	(μg)	1165.202 (56.6)	938.461 (57.6)	989.082 (41.3)	857.674 (65.4)
	Xu_{0-48h}	(%)	7.947 (56.6)	6.401 (57.7)	6.746 (41.3)	5.844 (65.6)

幾何平均値 (幾何 CV: %)

Ae_{0-48h} : 投与 48 時間後までの累積尿中排泄量

Xu_{0-48h} : 投与 48 時間後までの累積尿中排泄率

7.6 安全性の結果

7.6.1 有害事象の分析

7.6.1.1 有害事象

有害事象発現状況を表 2.7.6.7-9 に示す。

有害事象は、正常群で 7 名中 4 名、軽度低下群で 4 名中 2 名、中等度低下群で 5 名中 2 名、重度低下群で 4 名中 2 名に発現した。発現した有害事象は、下痢が 4 名 (正常群 2 名、中等度低下群 1 名、重度低下群 1 名)、頸部痛及び尿中ウロビリルン陽性が 1 名 (正常群の同一被験者)、背部痛が 1 名 (正常群)、空腹が 1 名 (軽度低下群)、血中尿素増加が 1 名 (軽度低下群)、血中カリウム増加が 1 名 (中等度低下群)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 名 (重度低下群の同一被験者) であった。すべての有害事象は軽度と判定され、頸部痛以外はいずれも無処置で回復した。頸部痛は、被験者の希望により処置 (理学療法) を行い、発現 7 日後に軽快が確認された。

表 2.7.6.7-9 有害事象発現状況：腎機能低下者 PK 試験

器官別大分類 (SOC)	投与群		正常群		軽度低下群		中等度低下群		重度低下群	
	評価被験者数		7		4		5		4	
	基本語 (PT) ^{a)}		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	下痢		2	28.6	0	0.0	1	20.0	1	25.0
全身障害および 投与局所様態	空腹		0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	25.0
	血中カリウム増加		0	0.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0
	血中尿素増加		0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0
	尿中ウロビリリン陽性		1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛		1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頸部痛		1	14.3	0	0.0	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. 11.0 を用いて読み替えた。

7.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象

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、投与翌日に発現した下痢（中等度低下群 1 名）と、投与 48 時間後の検査で認められたアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（入院時：29 IU/L、投与開始 48 時間後：46 IU/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（入院時：36 IU/L、投与開始 48 時間後：68 IU/L）（重度低下群の同一被験者 1 名）であった。いずれも軽度と判定され、下痢は投与 2 日後に、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は投与 6 日後に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は投与 11 日後に無処置で回復した。

7.6.1.3 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。

7.6.2 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査（尿比重、尿 pH）では、平均値の推移において臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7.6.3 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。

7.6.4 心電図の評価

心電図に異常は認められなかった。

7.7 結論

腎機能低下患者 (CL_{CR} [24 時間法]、14.6 mL/min まで) に CS-8958 20 mg を単回吸入投与したとき、安全性に大きな問題は認められなかった。

CS-8958 の C_{max} 、 AUC_{0-144h} 、 AUC_{0-inf} 、及び t_{max} は、腎機能の低下に伴って変化しなかった。 CL_R 及び累積尿中排泄率 Xu_{0-48h} は腎機能の低下に伴って低下した。

R-125489 は、腎機能の中等度低下群では正常群に比べて C_{max} が約 1.6 倍に上昇し、 AUC_{0-144h} 及び AUC_{0-inf} が約 2 倍に増大した。重度低下群では正常群に比べて C_{max} が約 1.9 倍に上昇し、 AUC_{0-144h} 及び AUC_{0-inf} が約 5 倍に増大した。また、 t_{max} は中等度低下群及び重度低下群で正常群に比べて遅延した。 CL_R は腎機能の低下に伴って低下した。一方、 $t_{1/2}$ は腎機能の低下に伴って変化しなかった。 Xu_{0-48h} には腎機能の低下に伴う大きな変化は認められなかった。

2.7.6 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

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）

資料番号 5.3.5.1-1

8.1 治験方法

8.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1 治験方法の概略：第Ⅱ相単回投与試験（1/4）

治験の目的	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 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った。薬剤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った。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	1. 選択基準 1) 以下の基準をいずれも満たし、インフルエンザウイルス感染症と診断された患者 ・インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定される ・同意取得時の体温（腋窩）が 37.5℃ 以上である ・何らかのインフルエンザ症状（発熱 [感]、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳など）が発現してから、36 時間以内の治験薬投与開始が可能である 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 64 歳以下の患者 2. 除外基準 1) 細菌など病原微生物あるいはインフルエンザウイルス以外のウイルスが原因と疑われる患者 2) 細菌などの二次感染が疑われる患者 3) 慢性の呼吸器疾患患者、心疾患患者、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ている患者 4) 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 5) 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）の患者 6) アルコール又はその他の薬物依存症の既往を有する患者 7) 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 8) CS-8958 の治験に過去に参加した患者 9) 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者 10) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、投与期間中に妊娠を希望する患者 11) その他、治験責任医師等が治験対象として不適当と判断した患者

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 2.7.6.8-1 治験方法の概略：第Ⅱ相単回投与試験（2/4）

治験デザイン	多施設共同、無作為化、リン酸オセルタミビル対照、4群並行群間二重盲検比較試験（ダブルダミー法） 1. 用法・用量 1) CS-8958：1日1回吸入投与、1回5 mg、10 mg、20 mg、又はプラセボ 2) リン酸オセルタミビル：1日2回経口投与、1回75 mg（オセルタミビルとして）又はプラセボ 2. 投与期間 1) CS-8958：単回投与 2) リン酸オセルタミビル：5日間
被験者数	1. 計画時 目標被験者数：280名（CS-8958 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群：各70名、リン酸オセルタミビル群：70名） 2. 解析時 最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）：322名 （CS-8958 5 mg 群：79名、CS-8958 10 mg 群：83名、CS-8958 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対象集団（per protocol set: PPS）：278名 （CS-8958 5 mg 群：74名、CS-8958 10 mg 群：72名、CS-8958 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 （CS-8958 5 mg 群：79名、CS-8958 10 mg 群：83名、CS-8958 20 mg 群：77名、リン酸オセルタミビル群：83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） リン酸オセルタミビル 75 mg カプセル： リン酸オセルタミビルを 75 mg（オセルタミビルとして）含有するカプセル（ロット番号 K■■■■■） リン酸オセルタミビル プラセボカプセル： リン酸オセルタミビル 75 mg カプセルと識別不能なプラセボ（ロット番号 ■■■T03）
投与方法	1. 被験薬（CS-8958）及びそのプラセボ CS-8958 5 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■個及び CS-8958 プラセボ ■■■■■個を、CS-8958 10 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■個及び CS-8958 プラセボ ■■■■■個を、CS-8958 20 mg 群には CS-8958 ■ mg ■■■■■個を、専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて吸入投与した。 2. 対照薬（リン酸オセルタミビル）及びそのプラセボ CS-8958 5、10、及び 20 mg 群にはリン酸オセルタミビル プラセボカプセル1個を、リン酸オセルタミビル群にはリン酸オセルタミビル 75 mg カプセル1個を、1日2回5日間経口投与した。
レスキュー薬	治験期間中に 38.5℃ 以上の体温を呈し、被験者がやむを得ずその治療を必要とした場合は、アセトアミノフェンを使用することとした。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1回300～500 mg、1日最大1500 mgを目安とした。
評価項目	1. 有効性 1) 主要評価項目 体温が平熱（36.9℃ 以下）に回復するまでの時間 Visit 1 の投与終了時刻から、平熱（36.9℃ 以下）が24時間以上持続する最初の時点までの時間を評価した。 2) 副次評価項目 i) 体温の平熱への回復割合 Visit 1 の投与終了時刻から24時間ごとに、120時間後までの、平熱（36.9℃ 以下）まで回復した被験者の割合を評価した。

*：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 2.7.6.8-1 治験方法の概略：第 II 相単回投与試験（3/4）

評価項目（続き）	ii) インフルエンザ罹病時間 Visit 1 の投与終了時刻から、すべてのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 24 時間以上持続する最初の時点までの時間を評価した。インフルエンザ症状の程度は、「なし」、「軽度」、「中等度」、及び「高度」の 4 段階で評価した。 iii) インフルエンザ総症状スコアの AUC インフルエンザ罹病時間内を対象として、すべてのインフルエンザ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。 iv) ウイルス力価 Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 の、鼻腔又は咽頭のぬぐい液中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。 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
評価スケジュール	表 2.7.6.8-2 参照
統計解析手法	有効性の解析は PPS を主たる解析対象例とした。安全性の解析は、安全性評価対象例に対して行った。 1. 有効性 1) 主要評価項目：体温が平熱（36.9℃ 以下）に回復するまでの時間 i) 主解析 リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各投与群に対し、平熱への回復時間の中央値の差（CS-8958 投与群の中央値 - リン酸オセルタミビル群の中央値）を算出し、その 95%信頼区間を一般化ウイルコクソン検定統計量に基づき算出した。95%信頼区間の上限が 24 時間未満であった場合、CS-8958 はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であると判定することとした。リン酸オセルタミビル群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定を行った。カプランマイヤー法によるグラフを作成し、回復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。 なお、治験終了時又は中止時まで平熱が 24 時間以上継続することが確認できなかった場合は、患者日記に記載される最終測定時刻までの時間として算出し、打ち切りとして扱った。 ii) 副次解析 ・用量反応関係の検討 CS-8958 各投与群に対し、以下の解析を行った。 ・CS-8958 各用量間の中央値の差及びその 95%信頼区間を算出し、一般化ウイルコクソン検定を行った。 ・ログランク型の対比を用いた解析を行った。 ・用量を共変量とした Cox 回帰を用い、ハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 ・リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各用量間の比較 リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各投与群に対し、以下の解析を行った。 ・Cox 回帰を用い、リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各用量間のハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 ・背景因子を共変量とした Cox 回帰を用い、リン酸オセルタミビル群に対する CS-8958 各投与群のハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 2) 副次評価項目 i) 体温の平熱への回復割合 投与 24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、120 時間後に体温が平熱（36.9℃ 以下）まで回復した割合をカプランマイヤー法を用いて群別に推定した。リン酸オセルタミビル群を対照群として CS-8958 各投与群との回復割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。

表 2.7.6.8-1 治験方法の概略：第Ⅱ相単回投与試験（4/4）

統計解析手法 (続き)	ii) インフルエンザ罹病時間 リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各投与群に対し、インフルエンザ罹病時間の中央値の差及びその 95%信頼区間を算出した。また、リン酸オセルタミビル群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定を行った。 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、主要評価項目の副次解析と同様の解析を実施した。 iii) インフルエンザ総症状スコア インフルエンザ総症状スコアの AUC について群別に要約統計量を算出した。リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各投与群に対し、インフルエンザ総症状スコアの AUC の中央値の差及びその 95%信頼区間を算出した。また、リン酸オセルタミビル群を対照群としたウイルコクソンの順位和検定を行った。 iv) ウイルス力価 ウイルス力価の対数変換値（単位：log TCID₅₀/mL）を用い、検体検査の実施時期ごとに要約統計量を算出した。検出限界値未満（1.5 未満）の場合は 1.5 として扱った。リン酸オセルタミビル群を対照群とし、Visit 1（Day 1）のウイルス力価を共変量とした共分散分析を用いて Visit 2 のウイルス力価を比較した。 また、各検査時期のウイルス力価に対し、検出限界未満となる割合を算出し、リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定を行い、割合の差とその 95%信頼区間を算出した。 3) その他の解析 i) レスキュー薬であるアセトアミノフェンの総服薬量、服薬日数などの集計。 ii) ウイルス抗体価についての集計。 iii) インフルエンザ各症状が改善するまでの時間、改善する時間までの各症状スコアの AUC について、要約統計量を算出。 iv) 体温、インフルエンザ各症状スコア、各症状スコアの和について、測定時間帯ごとに要約統計量を算出。 4) サブグループ解析 同意取得時の体温、喫煙習慣の有無、性別、インフルエンザ発症から投与開始までの時間、アセトアミノフェン服薬の有無について、サブグループ別に集計を行った。 2. 安全性 1) 有害事象 治験薬との因果関係が関連ありの有害事象及びすべての有害事象について、投与群ごとに発現被験者数と発現割合を算出した。事象別、程度別についても同様の解析を行った。 2) 臨床検査値、計測・バイタルサイン 定量データは、投与群ごと、測定時点ごとの測定値及び投与前からの変化量の要約統計量を算出し、測定時点ごとに測定値のボックスプロット、各測定時点と投与前の測定値の散布図を作成した。カテゴリカルデータは、投与群ごと、測定時点ごとにクロス頻度表を作成した。
----------------	--

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 2.7.6.8-2 評価スケジュール：第Ⅱ相単回投与試験

		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7~14	Day 15
Visit (許容範囲)		Visit 1		Visit 2 (Day 2~4)			Visit 3 (Day 5~7)		Visit 4 (Day 12~22)
同意取得		●							
被験者登録		●							
被験者背景		●							
服薬状況		●		●			●		
治験薬投与	CS-8958	●							
	リン酸オセルタミビル	●	●	●	●	●	● ^{a)}		
患者日記	体温	● ^{b)} (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● ^{c)} (4)
	インフルエンザ症状	● ^{b)} (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● ^{c)} (4)
有害事象		←							→
ウイルス検査	ウイルス抗体検査	●							●
	ウイルス培養検査 ^{d)}	●		●			●		
血圧／脈拍		●							●
臨床検査	血液学的検査	●							●
	血液生化学検査	●							●
	尿検査	●							●

() 内は 1 日あたりの回数

a) 初回投与が午後 5 時以降の被験者は Day 6 朝食後まで投与を行った

b) 帰宅後より測定・観察を開始した

c) 来院時まで測定・観察を行った

d) 型・亜型の同定は、Visit 1 のみ

8.1.2 被験者数の設定根拠

対照薬であるリン酸オセルタミビルのこれまでの臨床試験成績を参考に、リン酸オセルタミビル投与時の平熱への回復時間の中央値は約 40 時間、平均値は約 50 時間、標準偏差は約 40 時間であると推測した。主解析では多重性調整のため、有効性の判定は高用量から順に逐次的に行う。よって、最高用量である 20 mg 及び中心用量である 10 mg の両方で有効性が認められるのに必要な被験者数を設定した。この際、CS-8958 10 mg、20 mg の体温が平熱に回復するまでの時間の分布はリン酸オセルタミビルと同じであると仮定した。

検出力は 10000 回のモンテカルロシミュレーションにより、一般化ウイルコクソン検定を用いて算出した。体温が平熱に回復するまでの時間の分布に正規分布を仮定し、標準偏差を 30 時間、40 時間、50 時間とし、1 群あたりの被験者数を 60 名、70 名とした場合の検出力の算出結果を示す。(表 2.7.6.8-3)

表 2.7.6.8-3 標準偏差と検出力：第 II 相単回投与試験

1 群の被験者数	SD = 30 時間	SD = 40 時間	SD = 50 時間
60 名	98.1 %	81.9 %	58.9 %
70 名	99.2 %	88.3 %	66.4 %

この結果、各投与群の標準偏差を 40 時間とした場合、1 群 60 名で 80% の検出力を満たす。よって、PPS での脱落を考慮し、各投与群 70 名（4 群で計 280 名）と設定した。

8.1.3 用法・用量の設定根拠

A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおいて、CS-8958 単回経鼻投与とリン酸オセルタミビル反復経口投与はそれぞれ延命作用及び肺中ウイルス力価減少作用を示した。本薬効評価に用いた投与量をヒト（体重 60 kg）への投与量に換算し、リン酸オセルタミビルの臨床用量（75 mg/回）と同程度の効果を示す CS-8958 の臨床用量を 5 mg 以上と推定した。本治験の投与量として、5 mg を最低用量とし 10 mg、20 mg を加えた 3 用量を設定した。

リン酸オセルタミビルについては、市販カプセル剤の承認用法・用量とした。

8.1.4 有効性判定基準の設定根拠

本治験では、リン酸オセルタミビルとプラセボの効果の差を見積もり、CS-8958 がその差以上劣らないことを示すことにより有効性を評価した。リン酸オセルタミビルとプラセボとの体温回復時間の中央値の差は、リン酸オセルタミビルのこれまでの臨床試験成績を参考に、概ね 24 時間以上であると判断した。CS-8958 の平熱への回復時間の中央値がリン酸オセルタミビルより 24 時間以上劣らないことを示すことにより、CS-8958 の有効性を確認した。

すなわち、リン酸オセルタミビル群と CS-8958 各投与群に対し、平熱への回復時間の中央値の差（CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群）、及びその 95% 信頼区間を算出し、そ

の95%信頼区間の上限が24時間未満であった場合、CS-8958はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であると判断することとした。

8.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図2.7.6.8-1に示す。

同意を取得した326名のうちスクリーニングで不適であった2名を除いた324名を無作為化した。無作為化された324名(CS-8958 5 mg 群 80名、CS-8958 10 mg 群 83名、CS-8958 20 mg 群 78名、リン酸オセルタミビル群 83名)のうち、311名(CS-8958 5 mg 群 77名、CS-8958 10 mg 群 81名、CS-8958 20 mg 群 74名、リン酸オセルタミビル群 79名)が治験を完了した。

中止被験者数は13名(CS-8958 5 mg 群 3名、CS-8958 10 mg 群 2名、CS-8958 20 mg 群 4名、リン酸オセルタミビル群 4名)であった。中止理由の内訳は、「被験者から中止の申し出があった」が5名(CS-8958 5 mg 群 1名、CS-8958 10 mg 群 1名、CS-8958 20 mg 群 1名、リン酸オセルタミビル群 2名)、「選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した」が4名(CS-8958 10 mg 群 1名、CS-8958 20 mg 群 2名、リン酸オセルタミビル群 1名)、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断された」が2名(CS-8958 20 mg 群 1名、リン酸オセルタミビル群 1名)、「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」が2名(CS-8958 5 mg 群 2名)であった。また、2名の被験者(CS-8958 5 mg 群 1名、CS-8958 20 mg 群 1名)は、治験薬投与前に被験者より同意撤回の申し出があり、中止となった。

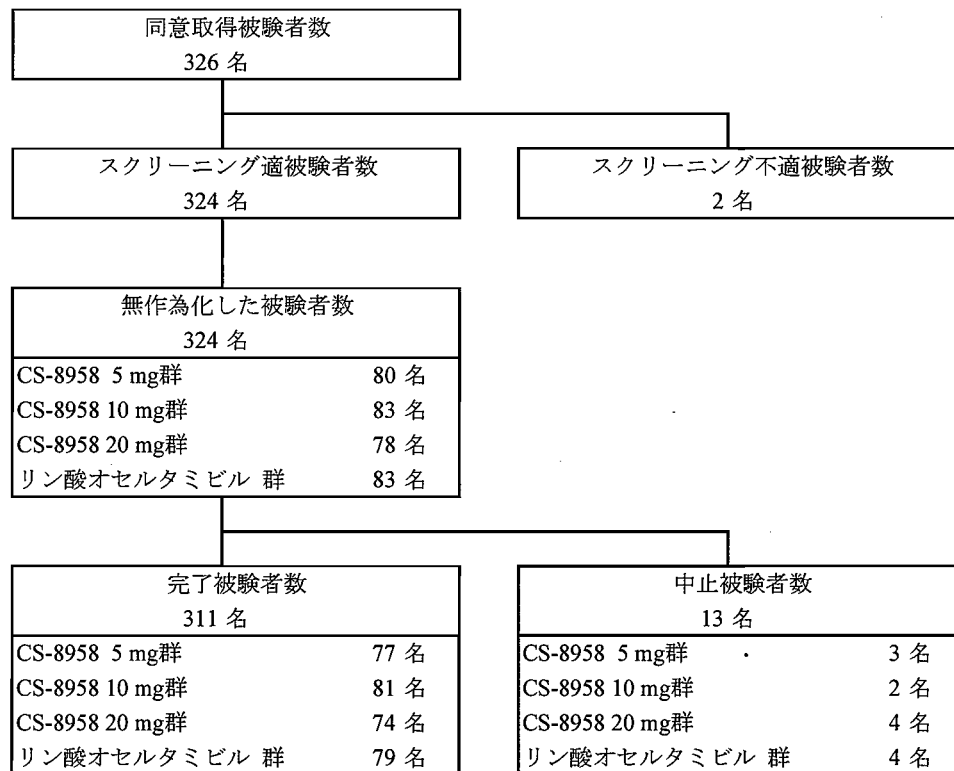


図 2.7.6.8-1 被験者の内訳：第 II 相単回投与試験

8.3 解析対象

無作為化した 324 名（CS-8958 5 mg 群 80 名、CS-8958 10 mg 群 83 名、CS-8958 20 mg 群 78 名、リン酸オセルタミビル群 83 名）のうち、322 名（CS-8958 5 mg 群 79 名、CS-8958 10 mg 群 83 名、CS-8958 20 mg 群 77 名、リン酸オセルタミビル群 83 名）を FAS に採用した。FAS から除外した被験者は 2 名（CS-8958 5 mg 群 1 名、CS-8958 20 mg 群 1 名）で、除外理由は、いずれも治験薬投与前に被験者より同意撤回の申し出があったためであった。

FAS に採用した 322 名のうち、278 名（CS-8958 5 mg 群 74 名、CS-8958 10 mg 群 72 名、CS-8958 20 mg 群 61 名、リン酸オセルタミビル群 71 名）を PPS に採用した。PPS から除外した被験者は 44 名で、除外理由は、「インフルエンザウイルスキットでは陽性と判定されたが、ウイルス型同定検査、ウイルス抗体検査のいずれの結果でも、インフルエンザウイルス感染症と判定できない」が 13 名、「治験期間中に併用禁止薬を使用したため」が 9 名、「有効性及び安全性の評価に影響を与える可能性のある薬剤を使用したため」が 8 名、「有効性及び安全性の評価に影響を与える可能性のある合併症・既往歴を有するため」が 7 名であった（重複あり）。

安全性解析対象集団は、治験薬を投与された 322 名（CS-8958 5 mg 群 79 名、CS-8958 10 mg 群 83 名、CS-8958 20 mg 群 77 名、リン酸オセルタミビル群 83 名）とした。

8.4 被験者背景

PPS を対象として、主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.8-4 及び表 2.7.6.8-5 に示す。

主な人口統計学的及び他の基準値に投与群間での偏りは認められなかった。なお、各投与群のインフルエンザウイルスの型は、AH1 型が 90～95%、AH3 型が 5～10%であり、B 型は CS-8958 10 mg 群で 1 名（1.4%）のみであった。

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

項目	投与群	CS-8958 5 mg 群		CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		リン酸オセルタ ミビル群	
		評価被験者数							
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
年齢（歳）	20～29	23	31.1	28	38.9	29	47.5	28	39.4
	30～39	35	47.3	26	36.1	21	34.4	17	23.9
	40～49	12	16.2	14	19.4	7	11.5	14	19.7
	50～59	2	2.7	4	5.6	3	4.9	8	11.3
	60～	2	2.7	0	0.0	1	1.6	4	5.6
性別	男	37	50.0	33	45.8	33	54.1	38	53.5
	女	37	50.0	39	54.2	28	45.9	33	46.5
喫煙習慣の有無	なし	48	64.9	40	55.6	31	50.8	47	66.2
	あり	26	35.1	32	44.4	30	49.2	24	33.8
開始時体温	38.5℃未満	46	62.2	40	55.6	38	62.3	47	66.2
	38.5℃以上	28	37.8	32	44.4	23	37.7	24	33.8
インフルエンザ発症から 投与開始までの時間	24 時間未満	45	60.8	39	54.2	34	55.7	43	60.6
	24 時間以上	29	39.2	33	45.8	27	44.3	28	39.4
インフルエンザワクチン 接種の有無	なし	60	81.1	68	94.4	57	93.4	62	87.3
	あり	14	18.9	4	5.6	4	6.6	9	12.7
ウイルス感染の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	陽性	74	100.0	72	100.0	61	100.0	71	100.0
ウイルス型の判定	AH1 型	70	94.6	67	93.1	55	90.2	67	94.4
	AH3 型	4	5.4	4	5.6	6	9.8	4	5.6
	B 型	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	混合型	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
入院・外来	入院	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外来	74	100.0	72	100.0	61	100.0	71	100.0

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

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）	CS-8958 5 mg 群	74	34.3	8.6	34.0	20	61
	CS-8958 10 mg 群	72	32.9	8.8	31.0	20	59
	CS-8958 20 mg 群	61	32.8	9.4	30.0	20	63
	リン酸オセルタミビル群	71	36.1	12.5	34.0	20	64
開始時体温（℃）	CS-8958 5 mg 群	74	38.33	0.65	38.20	37.5	40.1
	CS-8958 10 mg 群	72	38.32	0.66	38.20	37.5	40.0
	CS-8958 20 mg 群	61	38.30	0.55	38.20	37.5	39.8
	リン酸オセルタミビル群	71	38.29	0.57	38.20	37.5	39.7
インフルエンザ発症から投与開始までの時間（h）	CS-8958 5 mg 群	74	21.14	7.96	21.50	1.5	36.1
	CS-8958 10 mg 群	72	21.92	7.69	23.55	3.8	35.9
	CS-8958 20 mg 群	61	22.36	8.09	23.00	5.0	35.7
	リン酸オセルタミビル群	71	20.68	7.84	22.50	3.3	35.3

8.5 有効性の結果

8.5.1 主要評価項目：体温が平熱に回復するまでの時間

8.5.1.1 主要評価項目の主解析

主要評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間（PPS）のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.8-2 に、投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.8-6 に示す。

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で、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅い傾向であった。CS-8958 各群では、CS-8958 20 mg 群がリン酸オセルタミビル群に最も近い推移を示した。中央値は、CS-8958 5 mg 群で 60.4 h、CS-8958 10 mg 群で 54.6 h、CS-8958 20 mg 群で 54.3 h、リン酸オセルタミビル群で 42.3 h であった。CS-8958 各投与群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 5 mg 群で 18.1（0.9～23.4）h、CS-8958 10 mg 群で 12.3（-3.0～18.5）h、CS-8958 20 mg 群で 12.0（-8.3～15.0）h であった。CS-8958 各投与群では回復時間が長い傾向にあり、特に CS-8958 5 mg 群では統計的に有意であったものの（一般化ウイルクソン検定： $P=0.0302$ ）、中央値の差の 95%信頼区間の上限はいずれも 24 時間未満であった。

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

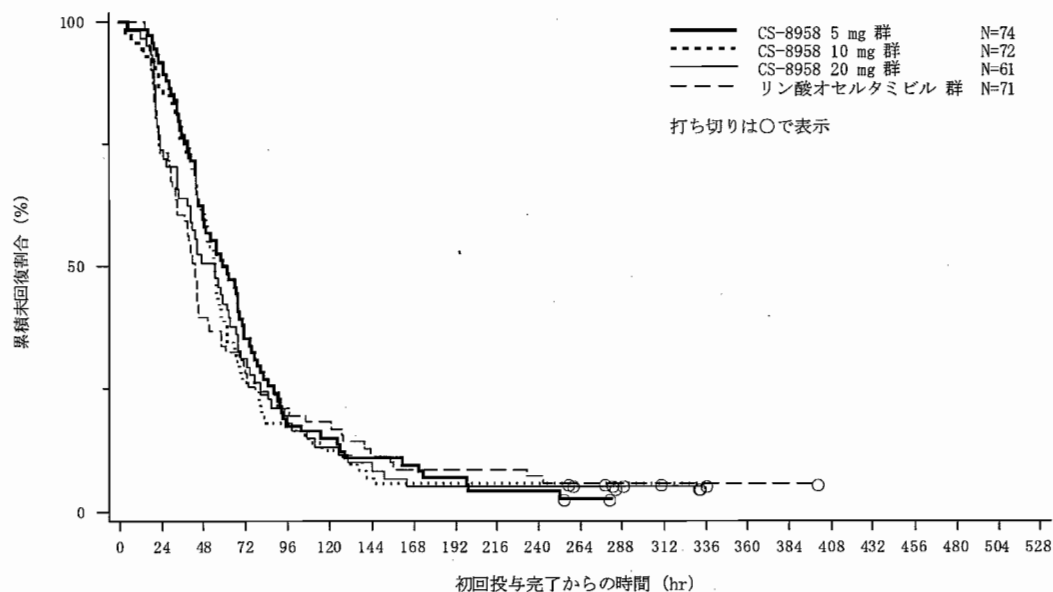


図 2.7.6.8-2 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プット PPS
: 第 II 相単回投与試験

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
(h)

項目	投与群			
	CS-8958 5 mg 群	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	リン酸オセル タミビル群
被験者数	74	72	61	71
算術平均値	74.4	70.0	69.0	71.2
標準偏差	56.9	63.3	68.0	77.1
最小値	5.3	3.4	3.8	14.3
最大値	282.0	336.1	332.6	400.3
中央値 ^{a)}	60.4	54.6	54.3	42.3
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	47.9~70.1	47.0~60.2	39.7~63.3	32.5~50.0
中央値の差 ^{b)}	18.1	12.3	12.0	—
中央値の差の 95%信頼区間	0.9~23.4	-3.0~18.5	-8.3~15.0	—
P 値 ^{c)}	0.0302	0.1412	0.5895	—

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした一般化ウイルクソン検定

8.5.1.2 主要評価項目の副次解析

- 1) 体温が平熱に回復するまでの時間のリン酸オセルタミビル群との比較 (共変量で調整した Cox 回帰)

開鍵後に追加解析した、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群の体温が平熱に回復するまでの時間 (PPS) を、共変量で調整した Cox 回帰を用いて比較した結果を表 2.7.6.8-7 に示

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

す。

共変量（開始時体温、喫煙習慣の有無、性別、インフルエンザ発症から投与開始までの時間）で調整した CS-8958 各群のリン酸オセルタミビル群に対するハザード比（95%信頼区間）は、CS-8958 5 mg 群で 0.852 (0.609～1.190)、CS-8958 10 mg 群で 0.940 (0.668～1.324)、CS-8958 20 mg 群で 0.979 (0.686～1.396) であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.8-7 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

		ハザード比	95%信頼区間			P 値
投与群	CS-8958 5 mg 群	0.852	0.609	～	1.190	0.3472
	CS-8958 10 mg 群	0.940	0.668	～	1.324	0.7249
	CS-8958 20 mg 群	0.979	0.686	～	1.396	0.9057
	リン酸オセルタミビル群	—	—	—	—	—
開始時体温	38.5°C 以上	0.702	0.541	～	0.910	0.0076
	38.5°C 未満	—	—	—	—	—
喫煙習慣の有無	あり	1.151	0.888	～	1.493	0.2881
	なし	—	—	—	—	—
性別	男	0.979	0.761	～	1.260	0.8712
	女	—	—	—	—	—
インフルエンザ 発症から投与開 始までの時間	24 時間未満	0.863	0.674	～	1.105	0.2436
	24 時間以上	—	—	—	—	—

2) 体温が平熱に回復するまでの時間の CS-8958 用量間の比較

体温が平熱に回復するまでの時間（PPS）を解析項目として、CS-8958 各群を比較した結果を表 2.7.6.8-8 に示す。

各用量間の中央値の差（95%信頼区間）は、[CS-8958 20 mg 群 – CS-8958 10 mg 群] で -0.3 (-15.9～9.1) h、[CS-8958 20 mg 群 – CS-8958 5 mg 群] で -6.1 (-21.2～3.1) h、[CS-8958 10 mg 群 – CS-8958 5 mg 群] で -5.8 (-16.5～6.6) h であり、いずれも有意差はなかった（一般化ウイルクソン検定）。

ログランク型の対比を用いた解析及び投与量を共変量とした Cox 回帰による比較でも、有意な用量反応関係は認められなかった。

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

比較群 1	比較群 2	中央値 1 ^{a)}	中央値 2 ^{a)}	中央値 の差 ^{b)}	中央値の差の 95%信 頼区間			P 値 ^{c)}
CS-8958 20 mg 群	CS-8958 10 mg 群	54.3	54.6	-0.3	-15.9	~	9.1	0.5574
CS-8958 20 mg 群	CS-8958 5 mg 群	54.3	60.4	-6.1	-21.2	~	3.1	0.1438
CS-8958 10 mg 群	CS-8958 5 mg 群	54.6	60.4	-5.8	-16.5	~	6.6	0.3934

a) カプランマイヤー法により推定

b) (比較群 1 - 比較群 2) として算出

c) 比較群 2 を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

8.5.2 副次評価項目

8.5.2.1 インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間 (PPS) のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.8-3 に、要約統計量を表 2.7.6.8-9 に示す。

インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロットで、CS-8958 5 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅い傾向であり、CS-8958 10 mg 群及び CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と同様な推移で回復した。中央値は、CS-8958 5 mg 群で 92.8 h、CS-8958 10 mg 群で 82.6 h、CS-8958 20 mg 群で 81.8 h、リン酸オセルタミビル群で 82.7 h であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は、CS-8958 5 mg 群で 10.1 h (-12.1~29.8)、CS-8958 10 mg 群で -0.2 h (-16.9~22.4)、CS-8958 20 mg 群で -0.9 h (-22.3~17.7) であり、CS-8958 10 mg 群及び CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。

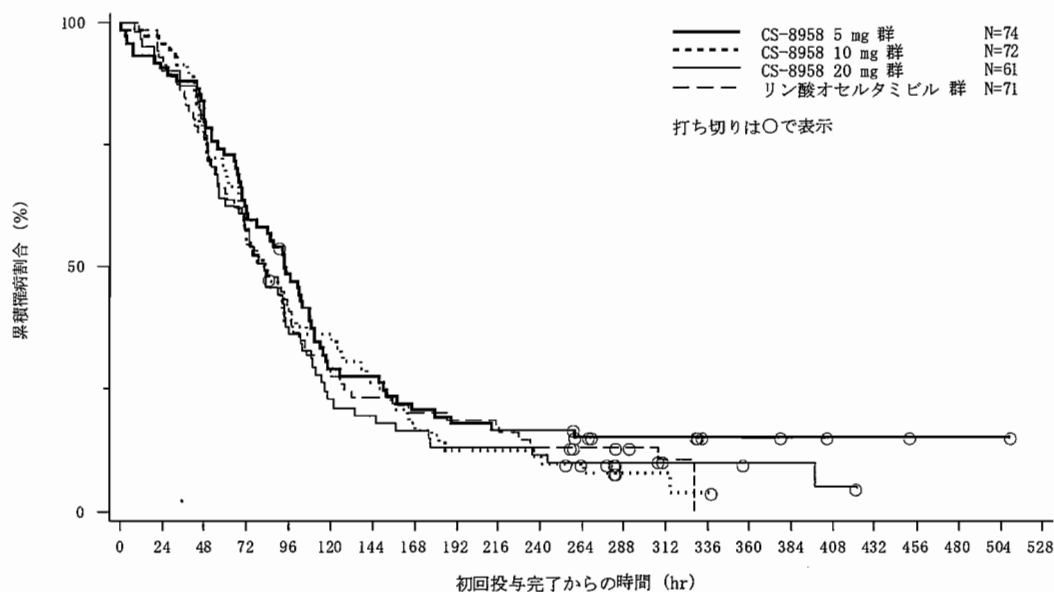


図 2.7.6.8-3 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プット PPS
 : 第 II 相単回投与試験

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
 (h)

項目	投与群			
	CS-8958 5 mg 群	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	リン酸オセル タミビル群
被験者数	74	72	61	71
算術平均値	124.3	108.7	107.0	109.6
標準偏差	108.8	78.0	92.1	87.1
最小値	0.0	0.0	7.3	10.3
最大値	509.5	337.8	421.0	328.2
中央値 ^{a)}	92.8	82.6	81.8	82.7
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	71.5~107.9	67.8~99.8	67.7~93.8	69.0~97.8
中央値の差 ^{b)}	10.1	-0.2	-0.9	-
中央値の差の 95%信頼区間	-12.1~29.8	-16.9~22.4	-22.3~17.7	-
P 値 ^{c)}	0.4293	0.8051	0.8298	-

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

8.5.2.2 インフルエンザ総症状スコアの AUC

インフルエンザ総症状スコアの AUC (PPS) の要約統計量を表 2.7.6.8-10 に示す。

インフルエンザ総症状スコアの AUC の中央値は、CS-8958 5 mg 群で 718.0、CS-8958 10 mg 群で 682.0、CS-8958 20 mg 群で 608.0、リン酸オセルタミビル群で 610.0 であった。CS-8958 各投与群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は、CS-8958 5 mg 群で

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

108.0 (−118.0~246.0)、CS-8958 10 mg 群で 72.0 (−143.0~179.0)、CS-8958 20 mg 群で−2.0 (−202.0~115.0) であった。CS-8958 投与群では投与量が多いほど AUC の中央値が小さくなる傾向が認められ、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。

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

項目	投与群			
	CS-8958 5 mg 群	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	リン酸オセル タミビル群
被験者数	74	72	61	71
算術平均値	1099.3	880.9	874.7	966.9
標準偏差	1112.4	751.9	918.6	966.2
最小値	0	0	32	66
最大値	5052	4265	4816	4912
中央値	718.0	682.0	608.0	610.0
中央値の差 ^{a)}	108.0	72.0	−2.0	−
中央値の差の 95%信頼区間	−118.0~246.0	−143.0~179.0	−202.0~115.0	−
P 値 ^{b)}	0.4655	0.8211	0.6497	−

a) (CS-8958 投与群 − リン酸オセルタミビル群) として算出

b) リン酸オセルタミビル群を対照群としたウイルコクソンの順位和検定

8.5.2.3 ウイルス力価

検査時期ごとのウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 (PPS) を表 2.7.6.8-11 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 CS-8958 5 mg 群で 5.4%、CS-8958 10 mg 群で 2.8%、CS-8958 20 mg 群で 1.6%、リン酸オセルタミビル群で 2.8%であった。

Visit 2 にウイルス力価が検出限界未満となった被験者の割合は、CS-8958 5 mg 群で 75.3%、CS-8958 10 mg 群で 63.9%、CS-8958 20 mg 群で 61.7%、リン酸オセルタミビル群で 76.1%であった。CS-8958 各投与群とリン酸オセルタミビル群との間で有意差はなく、CS-8958 投与群の間で用量依存的な傾向は認められなかった。

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

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

- a) 1.5 未満が検出限界値
b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出
c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

8.5.3 その他の評価項目

8.5.3.1 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）（PPS）を表 2.7.6.8-12 に示す。

レスキュー薬であるアセトアミノフェンの総服薬量は、CS-8958 5 mg 群、CS-8958 10 mg 群、CS-8958 20 mg 群、及びリン酸オセルタミビル群で同程度であった。観察日ごとの服薬割合は、Day 1 では、すべての投与群で同程度であったが、Day 2 では、リン酸オセルタミビル群で 9.9%であったのに対し、CS-8958 各投与群では 18.0~26.4%と、CS-8958 投与群においてやや多かった。

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 2.7.6.8-12 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

アセトアミノフェンの総服薬量

投与群	CS-8958 5 mg 群			CS-8958 10 mg 群			CS-8958 20 mg 群			リン酸オセル タミビル群		
評価被験者数	74			72			61			71		
総服薬量 (g)	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 (%)	被験 者数	割合 (%)	累積 割合 (%)
0	27	36.5	36.5	32	44.4	44.4	25	41.0	41.0	33	46.5	46.5
0 < ≤ 1	40	54.1	90.5	31	43.1	87.5	33	54.1	95.1	33	46.5	93.0
1 < ≤ 2	4	5.4	95.9	8	11.1	98.6	3	4.9	100.0	5	7.0	100.0
2 < ≤ 3	3	4.1	100.0	1	1.4	100.0	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0
中央値	0.40			0.25			0.30			0.20		
中央値の差 ^{a)}	0.20			0.05			0.10			-		

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) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) 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	CS-8958 5 mg 群		CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		リン酸オセル タミビル群	
評価被験者数	74		72		61		71	
観察日	被験 者数	割合 (%)	被験 者数	割合 (%)	被験 者数	割合 (%)	被験 者数	割合 (%)
Day 1	40	54.1	34	47.2	31	50.8	36	50.7
Day 2	15	20.3	19	26.4	11	18.0	7	9.9
Day 3	4	5.4	1	1.4	4	6.6	1	1.4
Day 4	6	8.1	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Day 5	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Day 6	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0

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

8.5.4 耐性化ウイルスの検討

検査時期ごと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 (IC_{50}) を用いて検討した。また、一部のウイルスについてはヘマグルチニンとノイラミニダーゼの遺伝子の塩基配列及び蛋白質のアミノ酸配列を決定し、変異の解析を実施した。

8.5.4.1 ノイラミニダーゼ阻害活性 (IC_{50})

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 0.54~2.50 nM、AH3 型で 1.80~4.30 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 (1 名) では 13.00 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 型では 0.25～770 nM、AH3 型では 0.37～0.99 nM であり、AH1 型で IC_{50} が 600 nM を超えるウイルスが 4 名の被験者から分離された。また、B 型 (1 名) では 18.00 nM であった。

8.5.4.2 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 又は Visit 3 で分離されたウイルスに対する R-125489 の IC_{50} が Visit 1 に比べて 2 倍以上の値を示した被験者は、CS-8958 投与群及びリン酸オセルタミビル群のいずれにおいてもいなかった。また、オセルタミビル活性体の IC_{50} が Visit 1 に比べて 2 倍以上の値を示した被験者が 6 名認められたが、いずれも 4.0 nM 以下であり、治験薬投与後の耐性化を示唆するものではなかった。

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 4 名であった。いずれも 600 nM より大きく、これらの被験者はオセルタミビル耐性株に感染していた可能性が示唆された。これらの株に対する R-125489 の IC_{50} は 2.0～2.5 nM であった。

8.5.4.3 耐性ウイルスに感染したと疑われる被験者の抽出及びウイルス解析

Visit 1 で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 4 名 (計 6 株) のノイラミニダーゼ蛋白質のアミノ酸配列をオセルタミビル活性体に感受性を示したウイルス株と比較した。その結果、いずれのウイルス株でも、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変異) が認められた。

8.6 安全性の結果

8.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.8-13 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.8-14 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 2.7.6.8-15 に示す。

8.6.1.1 有害事象の発現率及び内訳

有害事象の発現率は、CS-8958 5 mg 群で 26.6% (21/79)、CS-8958 10 mg 群で 33.7% (28/83)、CS-8958 20 mg 群で 41.6% (32/77)、リン酸オセルタミビル群で 33.7% (28/83) であった。

CS-8958 のいずれかの投与群で 3% 以上発現した有害事象は、下痢 (CS-8958 5 mg 群 8.9%、CS-8958 10 mg 群 10.8%、CS-8958 20 mg 群 7.8%、リン酸オセルタミビル群 13.3%、以下同順)、悪心 (5.1%、2.4%、1.3%、3.6%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (0.0%、0.0%、3.9%、0.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (1.3%、0.0%、3.9%、0.0%)、白血球数増加 (3.8%、0.0%、0.0%、0.0%)、及び胃腸炎 (1.3%、0.0%、3.9%、1.2%) であった。その他に、リン酸オセルタミビル群で発現率が 3% 以上であった有害事象は、胃不快感 (0.0%、1.2%、0.0%、3.6%) 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 2.7.6.8-13 有害事象発現状況：第Ⅱ相単回投与試験

投与群	CS-8958 5 mg 群		CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全群		リン酸オセルタ ミビル群	
	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%
評価被験者数	79	-	83	-	77	-	239	-	83	-
有害事象（すべて）	21	26.6	28	33.7	32	41.6	81	33.9	28	33.7
有害事象（関連あり）	13	16.5	16	19.3	14	18.2	43	18.0	20	24.1
重篤な有害事象 （すべて）	0	0.0	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	0	0.0
重度の有害事象 （すべて）	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	1	1.2
重度の有害事象 （関連あり）	0	0.0	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	1	1.3	1	0.4	1	1.2

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 2.7.6.8-14 事象別の有害事象発現状況：第Ⅱ相単回投与試験（1/2）

投与群	評価被験者数	CS-8958 5 mg 群		CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全群		リン酸オセル タミビル群	
		79		83		77		239		83	
器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%
血液および リンパ系障害	リンパ節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
耳および 迷路障害	耳鳴	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
眼障害	眼精疲労	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	眼充血	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
胃腸障害	腹部膨満	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	腹痛	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	上腹部痛	0	0.0	1	1.2	1	1.3	2	0.8	0	0.0
	下痢	7	8.9	9	10.8	6	7.8	22	9.2	11	13.3
	腸炎	0	0.0	2	2.4	1	1.3	3	1.3	2	2.4
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
	歯肉痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
	歯肉腫脹	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
	悪心	4	5.1	2	2.4	1	1.3	7	2.9	3	3.6
	胃不快感	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	3	3.6
	口内炎	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	0.8	0	0.0
	嘔吐	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	2	2.4
全身障害および 投与局所様態	疲労	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
	発熱	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
感染症および 寄生虫症	急性副鼻腔炎	0	0.0	1	1.2	1	1.3	2	0.8	1	1.2
	気管支炎	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	0.8	0	0.0
	慢性副鼻腔炎	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	1	1.2	1	1.3	2	0.8	0	0.0
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
	胃腸炎	1	1.3	0	0.0	3	3.9	4	1.7	1	1.2
	ウイルス性胃腸炎	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	ヘルペスウイルス感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
	鼻咽頭炎	1	1.3	1	1.2	1	1.3	3	1.3	2	2.4
	咽頭炎	0	0.0	1	1.2	1	1.3	2	0.8	0	0.0
	肺炎	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	鼻炎	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
	口腔ヘルペス	0	0.0	2	2.4	0	0.0	2	0.8	0	0.0

MedDRA/J ver.10.1

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 2.7.6.8-14 事象別の有害事象発現状況：第Ⅱ相単回投与試験（2/2）

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 5 mg 群		CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全投与群		リン酸オセル タミビル群			
	基本語 (PT)	評価被験者数		79		83		77		239		83	
		被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%		
臨床検査	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	3	3.9	3	1.3	0	0.0		
	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	1	1.3	0	0.0	3	3.9	4	1.7	0	0.0		
	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0		
	肝機能検査異常	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0		
	尿蛋白	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0		
	白血球数増加	3	3.8	0	0.0	0	0.0	3	1.3	0	0.0		
	血小板数増加	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0		
	好酸球百分率増加	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0		
	好中球百分率増加	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0		
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2		
代謝および 栄養障害	食欲不振	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0		
筋骨格系および結 合組織障害	筋骨格硬直	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0		
神経系障害	浮動性めまい	1	1.3	2	2.4	0	0.0	3	1.3	0	0.0		
	体位性めまい	0	0.0	1	1.2	1	1.3	2	0.8	0	0.0		
	頭痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	1	1.2		
	緊張性頭痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0		
精神障害	悪夢	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0		
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	咳嗽	1	1.3	0	0.0	1	1.3	2	0.8	1	1.2		
	鼻出血	1	1.3	1	1.2	0	0.0	2	0.8	1	1.2		
	鼻閉	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0		
	咽喉頭 疼痛	0	0.0	0	0.0	2	2.6	2	0.8	0	0.0		
	鼻漏	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0		
	上気道の炎症	2	2.5	1	1.2	2	2.6	5	2.1	1	1.2		
皮膚および 皮下組織障害	発疹	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	1	1.2		
	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2		

MedDRA/J ver.10.1

8.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象の発現率及び内訳

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の発現率は、CS-8958 5 mg 群で 16.5% (13/79)、CS-8958 10 mg 群で 19.3% (16/83)、CS-8958 20 mg 群で 18.2% (14/77)、リン酸オセルタミビル群で 24.1% (20/83) であった。

CS-8958 のいずれかの投与群で 3%以上発現した副作用は、下痢 (CS-8958 5 mg 群 7.6%、CS-8958 10 mg 群 10.8%、CS-8958 20 mg 群 5.2%、リン酸オセルタミビル群 13.3%、以下同順)、悪心 (5.1%、2.4%、1.3%、2.4%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (0.0%、0.0%、

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

3.9%、0.0%)、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (1.3%、0.0%、3.9%、0.0%) であった。すべて軽度又は中等度で、いずれの事象も治験期間中に回復又は軽快した。

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

投与群		CS-8958 5 mg 群		CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全投与群		リン酸オセル タミビル群	
評価被験者数		79		83		77		239		83	
器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%
眼障害	眼精疲労	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	眼充血	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
胃腸障害	腹部膨満	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
	下痢	6	7.6	9	10.8	4	5.2	19	7.9	11	13.3
	腸炎	0	0.0	1	1.2	1	1.3	2	0.8	2	2.4
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
	悪心	4	5.1	2	2.4	1	1.3	7	2.9	2	2.4
	胃不快感	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	2	2.4
	口内炎	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.4
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
感染症および 寄生虫症	鼻咽頭炎	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	3	3.9	3	1.3	0	0.0
臨床検査	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	1.3	0	0.0	3	3.9	4	1.7	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフ ェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
	肝機能検査異常	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	尿蛋白	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	白血球数増加	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	0.8	0	0.0
	血小板数増加	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
	好中球百分率増加	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
代謝および 栄養障害	食欲不振	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	浮動性めまい	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	0.4	0	0.0
神経系障害	体位性めまい	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	0	0.0
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害	鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2
	発疹	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	0.4	1	1.2
皮膚および 皮下組織障害	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2

MedDRA/J ver.10.1

8.6.1.3 程度別の有害事象の発現率及び内訳

治験責任医師が重度と判定した有害事象は、CS-8958 20 mg 群で急性副鼻腔炎が 1 名、及びリン酸オセルタミビル群で鼻咽頭炎が 1 名であった。いずれも処置薬投与後に回復した。治験責任医師は、いずれの有害事象とも治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

CS-8958 投与群全体及びリン酸オセルタミビル群ともに 3%以上に発現した、下痢の重症度

分布は、CS-8958 投与群全体とリン酸オセルタミビル群ではほぼ同様であった。

CS-8958 群のみに発現した有害事象のうち、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（CS-8958 20 mg 群 3 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（CS-8958 5 mg 群 1 名、CS-8958 20 mg 群 3 名）はすべて軽度であった。白血球数増加の 1 名（CS-8958 5 mg 群）は中等度、2 名（CS-8958 5 mg 群 2 名）は軽度であった。

発現した有害事象の重症度に、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群で大きな差は認められなかった。

8.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本治験で重要な有害事象と定義した、治験の中止に至った有害事象（重篤の定義を満たすもの以外）は、急性副鼻腔炎 1 名（CS-8958 20 mg 群）及び鼻咽頭炎 1 名（リン酸オセルタミビル群）であった。いずれも投与開始 6 日後に発現し、急性副鼻腔炎は発現日に、鼻咽頭炎は発現翌日に治験を中止した。処置薬を投与し、急性副鼻腔炎は発現から 9 日間で、鼻咽頭炎は発現から 5 日間で回復した。いずれも治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

8.6.3 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の平均値の推移では、いずれの投与群でも、臨床的に意味のある変動はなかった。また、尿検査を含めて、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を除いて、特記すべき個々の異常は認められなかった。

8.6.4 バイタルサインの評価

血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数の平均値の推移では、臨床的に意味のある変動はなく、特記すべき個々の異常は認められなかった。

8.7 結論

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 5 mg、10 mg、又は 20 mg を単回吸入投与したときの有効性を、体温が平熱に回復するまでの時間を主要評価項目として検討した結果、いずれの用量もインフルエンザウイルス感染症に対して有効であることが確認された。一方、CS-8958 20mg 単回吸入投与の体温が平熱に回復するまでの時間に対する効果は、リン酸オセルタミビルと比べて十分ではない可能性が示唆された。体温に対する効果は CS-8958 各投与群の中で 20 mg 群が最もリン酸オセルタミビル群に近いと考えられた。副次評価項目であるインフルエンザ罹病時間はリン酸オセルタミビル群と比較して、CS-8958 10 mg 群及び 20 mg 群で同程度、インフルエンザ総症状スコアの AUC は 20 mg 群においてリン酸オセルタミビル群と同程度であり、CS-8958 の有効性を支持していた。

安全性では、有害事象、副作用ともに、CS-8958 各群の発現率はリン酸オセルタミビル群

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

と同程度であり、CS-8958 の用量増加に伴って特定の有害事象又は副作用が増加する傾向もなかった。また、CS-8958 投与後に発現した有害事象は、大部分が軽度又は中等度であり、CS-8958 5 mg、10 mg、及び 20 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えられた。

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)

..... 資料番号 5.3.5.1-2

9.1 治験方法

9.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 治験方法の概略：台湾第Ⅱ相試験（1/4）

治験の目的	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 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った。
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	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 1. 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 18～64 歳の患者 2) 外来患者 3) 文書による同意が得られた患者 4) インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定された患者 5) 体温（耳内体温）が 37.8℃ 以上の患者 6) 何らかのインフルエンザ症状（発熱〔感〕、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳など）が発現してから、36 時間以内の患者 2. 除外基準 1) 細菌又はインフルエンザウイルス以外のウイルスへの感染が疑われる患者 2) 細菌による二次感染が疑われる患者 3) 慢性の呼吸器疾患、心疾患、腎機能障害、代謝性疾患、免疫機能低下、又はその他の重度の合併症を有している患者 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、投与期間中に妊娠を希望する患者 5) リン酸オセルタミビル又はザナミビル水和物が禁忌の患者 6) 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）の患者 7) 治験薬投与前 4 週間以内に他の抗インフルエンザウイルス薬（リン酸オセルタミビル、ザナミビル水和物、アマンタジン塩酸塩など）の投与を受けた患者 8) 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加していた患者 9) アルコール又はその他の薬物依存症の既往を有する患者 10) その他、治験責任医師が治験対象として不適当と判断した患者
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間二重盲検試験 1. 用法・用量 1) CS-8958：1 回 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回吸入投与 2) プラセボ：プラセボを 1 日 1 回吸入投与

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 2.7.6.9-1 治験方法の概略：台湾第 II 相試験（2/4）

治験デザイン (続き)	2. 投与期間 1) CS-8958：単回投与 2) プラセボ：単回投与
被験者数	1. 計画時 目標被験者数：180 名（CS-8958 10 mg 群：60 名、CS-8958 20 mg 群：60 名、プラセボ群：60 名） 2. 解析時 最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：174 名 （CS-8958 10 mg 群：56 名、CS-8958 20 mg 群：59 名、プラセボ群：59 名） 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set：PPS）：147 名 （CS-8958 10 mg 群：47 名、CS-8958 20 mg 群：53 名、プラセボ群：47 名） 安全性解析対象集団：180 名 （CS-8958 10 mg 群：58 名、CS-8958 20 mg 群：60 名、プラセボ群：62 名）
治験薬	CS-8958 10 mg 群：[] CS-8958 を [] mg 含有する []（ロット番号 []-T02） CS-8958 プラセボ群：[] CS-8958 10 mg 群と識別不能なプラセボ（ロット番号 []-T01）
投与方法	CS-8958 10 mg 群には、CS-8958 10 mg [] 個及び CS-8958 プラセボ [] 個を、CS-8958 20 mg 群には CS-8958 20 mg [] 個を、プラセボ群には CS-8958 プラセボ [] 個を、専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて吸入投与した。
レスキュー薬	治験期間中に 38.8℃ 以上の耳内体温を呈し、被験者がやむを得ずその治療を必要とした場合は、アセトアミノフェンを使用できることとした。
評価項目	1. 有効性 1) 主要評価項目 体温が平熱（耳内体温 37.2℃ 以下）に回復するまでの時間 Visit 1 の投与終了時刻から、平熱（耳内体温 37.2℃ 以下）が 24 時間以上持続する最初の時点までの時間を評価した。 2) 副次評価項目 i) 体温の平熱への回復割合 Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに、120 時間後までの、平熱（耳内体温 37.2℃ 以下）まで回復した被験者の割合を評価した。 ii) インフルエンザ罹病時間 Visit 1 の投与終了時刻から、すべてのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが 24 時間以上持続する最初の時点までの時間を評価した。インフルエンザ症状の程度は、「なし」、「軽度」、「中等度」、及び「高度」の 4 段階で評価した。 iii) インフルエンザ総症状スコアの AUC インフルエンザ罹病時間内を対象として、すべてのインフルエンザ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。 iv) ウイルス力価 Visit 1、Visit 2 及び Visit 3 の、鼻腔又は咽頭のぬぐい液中のウイルス力価を評価した（算出範囲：1.5～7.5 log TCID ₅₀ /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。 2. 安全性 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン
評価スケジュール	表 2.7.6.9-2 参照

*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.9-1 治験方法の概略：台湾第 II 相試験 (3/4)

統計解析手法	有効性の主要な解析対象集団は PPS とした。安全性の解析対象は安全性解析対象集団とした。 1. 有効性 1) 主要評価項目：体温が平熱に回復するまでの時間 i) 主解析 体温が平熱に回復するまでの時間は、プラセボ群を対照とした一般化ウイルコクソン検定を行った。カプランマイヤー法によるグラフを作成し、平熱に回復するまでの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、投与群間の中央値の差 (CS-8958 各投与群 - プラセボ群) 及びその 95%信頼区間を算出した。 なお、治験終了時又は中止時まで平熱が 24 時間以上継続することが確認できなかった場合は、患者日記に記載される最終測定時刻までの時間として算出し、打ち切りとして扱った。 ii) 副次解析 ・CS-8958 各投与群間の中央値の差及びその 95%信頼区間を算出し、一般化ウイルコクソン検定を行った。 ・ログランク型の対比を用いた解析を行った。 ・用量を共変量とした Cox 回帰を用い、ハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 ・Cox 回帰を用い、プラセボ群に対する CS-8958 各投与群のハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 ・背景因子を共変量とした Cox 回帰を用い、プラセボ群に対する CS-8958 各投与群間のハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。 2) 副次評価項目 i) 体温の平熱への回復割合 投与 24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、120 時間後に体温が平熱まで回復した割合をカプランマイヤー法を用いて群別に推定した。プラセボ群を対照群として CS-8958 各投与群との回復割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。 ii) インフルエンザ罹病時間 プラセボ群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定を行った。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。投与群間の中央値の差 (CS-8958 各投与群 - プラセボ群) 及びその 95%信頼区間を算出した。また、主要評価項目の副次解析と同様の解析を実施した。 iii) インフルエンザ総症状スコアの AUC インフルエンザ総症状スコアの AUC について群別に要約統計量を算出し、プラセボ群を対照群としたウイルコクソンの順位和検定を行った。また、投与群間の中央値の差 (CS-8958 各投与群 - プラセボ群) 及びその 95%信頼区間を算出した。 iv) ウイルス力価 ウイルス力価の対数変換値 (単位: log TCID₅₀/mL) を用い、検体検査の実施時期ごとに要約統計量を算出した。検出限界値未満 (1.5 未満) の場合は 1.5 として扱った。プラセボ群を対照群とし、Visit 1 のウイルス力価を共変量とした共分散分析を用いて Visit 2 のウイルス力価を比較した。 また、各検査時期のウイルス力価に対し、検出限界未満となる割合を算出し、プラセボ群を対照群とした Fisher の正確検定を行い、割合の差とその 95%信頼区間を算出した。 3) その他の評価項目 i) インフルエンザ各症状が改善するまでの時間、インフルエンザ各症状の AUC について、要約統計量を算出した。 ii) 投与完了後各時点の体温、インフルエンザ各症状スコア、各症状スコアの和について、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、総服薬日数、総服薬回数及び観察日ごとの服薬割合) を集計した。
--------	---

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 2.7.6.9-1 治験方法の概略：台湾第Ⅱ相試験（4/4）

統計解析手法 (続き)	4) サブグループ解析 体温が平熱に回復するまでの時間及びインフルエンザ罹病時間について、ウィルス型・亜型、同意取得時の体温、喫煙習慣の有無、性別、インフルエンザ発症から投与開始までの時間、レスキュー薬の服薬の有無などのサブグループ別に集計した。 2. 安全性 1) 有害事象 有害事象及び治験薬との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割合を算出した。事象別、程度別についても同様の解析を行った。 2) 臨床検査値、バイタルサイン 定量データは、投与群ごと、測定時点ごとの測定値及び投与前からの変化量の要約統計量を算出し、測定時点ごとに測定値のボックスプロット、各測定時点と投与前の測定値の散布図を作成した。カテゴリカルデータは、投与群ごと、測定時点ごとにクロス頻度表を作成した。
----------------	--

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 2.7.6.9-2 評価スケジュール：台湾第Ⅱ相試験

Day	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7~14	Day 15
Visit	Visit 1		Visit 2			Visit 3		Visit 4
同意取得	●							
選択基準／除外基準	●							
被験者背景／既往歴	●							
尿検査による妊娠判定	●							
治験薬投与	●							
併用薬	●		●			●		●
インフルエンザウイルス スキットによる検査	●							
患者日記の交付	●							
患者日記の記載状況の 確認			●			●		
患者日記の回収								●
耳内体温	● ^{a)} (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● ^{b)} (4)
インフルエンザ症状	● ^{a)} (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● ^{b)} (4)
身長	●							
体重	●							
バイタルサイン（座位 血圧及び脈拍数）	●							●
血液学的検査	●							●
血液生化学検査	●							●
尿検査	●							●
ウイルス抗体検査	●							●
ウイルス培養検査 ^{c)}	●		●			●		
有害事象	●	●	●	●	●	●	●	●

()：1日あたりの回数

a) 帰宅後より評価を開始した。

b) 来院時まで評価を行った。

c) 型・亜型の同定は、Visit 1 のみ。

9.1.2 被験者数の設定根拠

CS-8958 の体温が平熱に回復するまでの時間の分布はリン酸オセルタミビルと同じであると仮定し、リン酸オセルタミビルのこれまでの臨床試験成績を参考に、各投与群の標準偏差は約 40 時間、中央値の差は 24 時間であると推測した。

検出力は 10000 回のモンテカルロシミュレーションにより、一般化ウイルコクソン検定を用いて算出した。体温が平熱に回復するまでの時間の分布に正規分布を仮定し、標準偏差を 30 時間、40 時間、50 時間とし、1 群あたりの被験者数を 50 名、60 名とした場合の検出力の算出結果を示す。(表 2.7.6.9-3)

表 2.7.6.9-3 標準偏差と検出力：台湾第 II 相試験

1 群の被験者数	SD = 30 時間	SD = 40 時間	SD = 50 時間
50 名	97.4%	83.3%	63.6%
60 名	98.9%	89.2%	72.9%

この結果、各投与群の標準偏差を 40 時間とした場合、1 群 50 名で 80% の検出力を満たした。よって、PPS での脱落を考慮し、各投与群 60 名（3 群で計 180 名）と設定した。

9.1.3 用法・用量の設定根拠

A 型インフルエンザウイルス感染マウスにおいて、CS-8958 単回経鼻投与とリン酸オセルタミビル反復経口投与はそれぞれ延命作用及び肺中ウイルス力価減少作用を示した。本薬効評価に用いた投与量をヒト（体重 60 kg）への投与量に換算し、リン酸オセルタミビルの臨床用量（75 mg/回）と同程度の効果を示す CS-8958 の臨床用量を 5 mg 以上と推定した。

これらの結果に基づき、本試験では CS-8958 10 mg 又は 20 mg 単回吸入を設定した。

9.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示す。

同意を取得した 236 名のうち、スクリーニングで不適であった 54 名を除いた 182 名を無作為化した。無作為化された 182 名（CS-8958 10 mg 群 59 名、CS-8958 20 mg 群 61 名、プラセボ群 62 名）のうち、153 名（CS-8958 10 mg 群 51 名、CS-8958 20 mg 群 51 名、プラセボ群 51 名）が治験を完了した。

中止被験者数は 29 名（CS-8958 10 mg 群 8 名、CS-8958 20 mg 群 10 名、プラセボ群 11 名）であった。中止理由の内訳は、「被験者から中止の申し出があった」が 17 名（CS-8958 10 mg 群 4 名、CS-8958 20 mg 群 5 名、プラセボ群 8 名）、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断された」が 3 名（CS-8958 10 mg 群 1 名、CS-8958 20 mg 群 1 名、プラセボ群 1 名）、「選択基準から逸脱、又は除外基準に抵触することが判明した」が 1 名（CS-8958 10 mg 群）、「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」が 3 名（CS-8958 10 mg 群 2 名、CS-8958 20 mg 群 1 名）、「被験者が来院しなかった」が 5 名（CS-8958 20 mg 群 3 名、プラセボ群 2 名）であった。

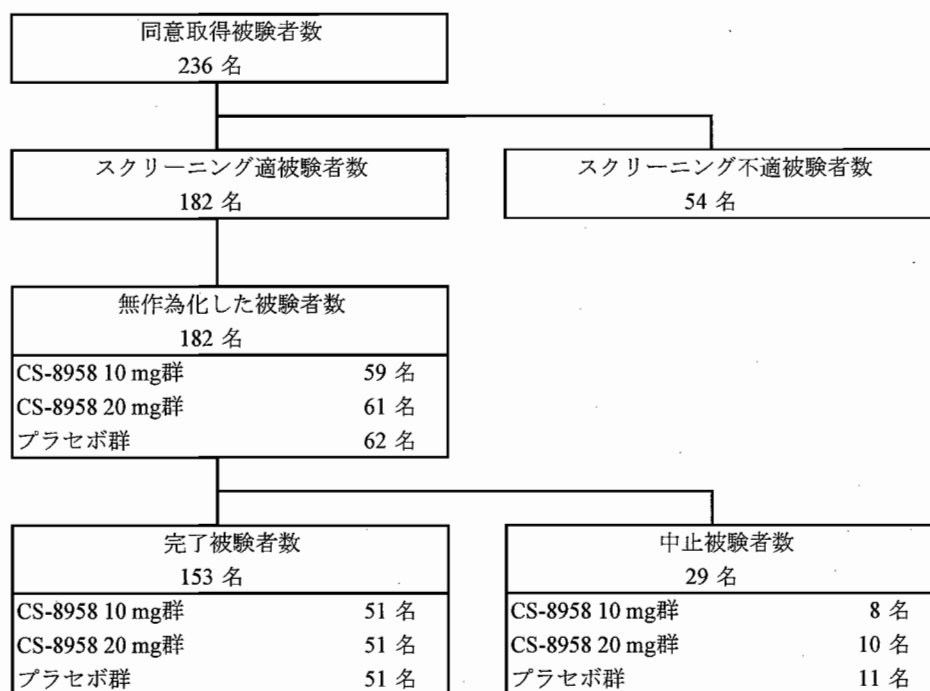


図 2.7.6.9-1 被験者の内訳：台湾第 II 相試験

9.3 解析対象

無作為化した 182 名（CS-8958 10 mg 群 59 名、CS-8958 20 mg 群 61 名、プラセボ群 62 名）のうち、174 名（CS-8958 10 mg 群 56 名、CS-8958 20 mg 群 59 名、プラセボ群 59 名）を FAS に採用した。FAS から除外した被験者は 8 名（CS-8958 10 mg 群 3 名、CS-8958 20 mg 群 2 名、プラセボ群 3 名）で、除外理由の内訳は、「利用できる体温データがないため」が 6 名（CS-8958 10 mg 群 2 名、CS-8958 20 mg 群 1 名、プラセボ群 3 名）、「1 回も治験薬が投与されなかったため」が 2 名（CS-8958 10 mg 群 1 名、CS-8958 20 mg 群 1 名）であった。

FAS に採用した 174 名のうち、147 名（CS-8958 10 mg 群 47 名、CS-8958 20 mg 群 53 名、プラセボ群 47 名）を PPS に採用した。PPS から除外した被験者は 27 名（CS-8958 10 mg 群 9 名、CS-8958 20 mg 群 6 名、プラセボ群 12 名）で、主な除外理由の内訳は「インフルエンザ ウイルスキットでは陽性と判定されたが、ウイルス型同定検査、ウイルス抗体検査のいずれの結果でも、インフルエンザウイルス感染症と判定できない」が 13 名、「治験期間中に併用禁止薬を使用したため」が 6 名、「CS-8958 又はそのプラセボの投与が完了しなかったため」が 5 名であった。

安全性解析対象集団は、治験薬が投与された 180 名（CS-8958 10 mg 群 58 名、CS-8958 20 mg 群 60 名、プラセボ群 62 名）とした。

9.4 被験者背景

主な人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）を表 2.7.6.9-4 及び表 2.7.6.9-5 に示す。

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

主な人口統計学的及び他の基準値に投与群間での偏りは認められなかった。なお、各投与群のインフルエンザウイルスの型は、AH1 型が 43～53%、AH3 型が 25～38%、B 型が 19～26%であった。

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

項目	投与群	CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		プラセボ群	
		評価被験者数					
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
年齢（歳）	18～19	3	6.4	4	7.5	3	6.4
	20～29	17	36.2	20	37.7	22	46.8
	30～39	14	29.8	14	26.4	7	14.9
	40～49	8	17.0	9	17.0	10	21.3
	50～59	5	10.6	6	11.3	5	10.6
	60～	0	0.0	0	0.0	0	0.0
性別	男	17	36.2	24	45.3	25	53.2
	女	30	63.8	29	54.7	22	46.8
喫煙習慣の有無	なし	39	83.0	44	83.0	39	83.0
	あり	8	17.0	9	17.0	8	17.0
開始時体温（耳内）	38.8℃ 未満	28	59.6	30	56.6	31	66.0
	38.8℃ 以上	19	40.4	23	43.4	16	34.0
インフルエンザ発症から 投与開始までの時間	24 時間未満	34	72.3	35	66.0	29	61.7
	24 時間以上	13	27.7	18	34.0	18	38.3
インフルエンザワクチン 接種の有無	なし	45	95.7	53	100.0	46	97.9
	あり	2	4.3	0	0.0	1	2.1
ウイルス感染の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	陽性	47	100.0	53	100.0	47	100.0
ウイルス型の判定	AH1 型	20	42.6	28	52.8	20	42.6
	AH3 型	15	31.9	13	24.5	18	38.3
	B 型	12	25.5	12	22.6	9	19.1
	混合型	0	0.0	0	0.0	0	0.0

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 2.7.6.9-5 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

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）	CS-8958 10 mg 群	47	33.0	11.2	31.0	18	58
	CS-8958 20 mg 群	53	33.7	11.5	32.0	18	59
	プラセボ群	47	33.3	11.6	29.0	19	59
開始時体温（℃）	CS-8958 10 mg 群	47	38.56	0.57	38.50	37.8	39.9
	CS-8958 20 mg 群	53	38.65	0.65	38.50	37.8	40.3
	プラセボ群	47	38.53	0.64	38.30	37.8	40.7
インフルエンザ発症 から投与開始までの 時間（h）	CS-8958 10 mg 群	47	17.51	9.27	17.30	1.8	34.8
	CS-8958 20 mg 群	53	20.04	9.66	20.30	3.7	37.7
	プラセボ群	47	18.53	10.27	17.10	1.1	37.8

9.5 有効性の結果

9.5.1 主要評価項目：体温が平熱に回復するまでの時間

9.5.1.1 主要評価項目の主解析

主要評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.9-2 に、要約統計量を表 2.7.6.9-6 に示す。

体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 各群とプラセボ群で回復の推移に差は認められなかった。中央値は、CS-8958 10 mg 群で 39.7 h、CS-8958 20 mg 群で 38.5 h、プラセボ群で 41.0 h であった。プラセボ群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 10 mg 群で -1.3（-13.5～7.5）h、CS-8958 20 mg 群で -2.5（-12.2～9.8）h であり、CS-8958 各投与群とプラセボ群との間に有意差はなかった（一般化ウイルコクソン検定）。

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

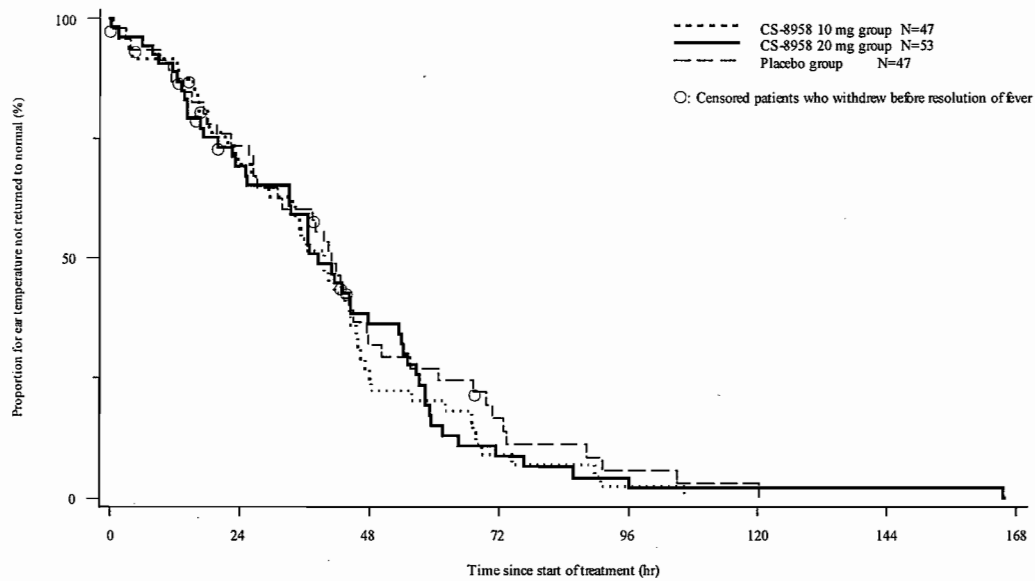


図 2.7.6.9-2 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プット PPS
: 台湾第 II 相試験

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
(h)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	47	53	47
算術平均値	38.3	39.3	40.4
標準偏差	24.3	28.5	27.9
最小値	0.5	0.2	0.1
最大値	106.3	165.6	120.2
中央値 ^{a)}	39.7	38.5	41.0
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	29.4~44.5	33.2~47.8	31.0~47.4
中央値の差 ^{b)}	-1.3	-2.5	-
中央値の差の 95%信頼区間	-13.5~7.5	-12.2~9.8	-
P 値 ^{c)}	0.6421	0.7068	-

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

9.5.1.2 主要評価項目の副次解析

1) 体温が平熱に回復するまでの時間のプラセボとの比較 (共変量で調整した Cox 回帰)

CS-8958 各群とプラセボ群の体温が平熱に回復するまでの時間 (PPS) を、共変量で調整した Cox 回帰を用いて比較した結果を表 2.7.6.9-7 に示す。

共変量 (ウイルス型・亜型、開始時体温 (耳内)、喫煙習慣の有無、性別、及びインフルエ

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

ンザ発症から投与開始までの時間)で調整した CS-8958 各群のプラセボ群に対するハザード比 (95%信頼区間) は、CS-8958 10 mg 群で 1.424 (0.904~2.244)、CS-8958 20 mg 群で 1.238 (0.803~1.909) であった。CS-8958 各群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.9-7 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

		ハザード比	95%信頼区間			P 値
投与群	CS-8958 10 mg 群	1.424	0.904	~	2.244	0.1271
	CS-8958 20 mg 群	1.238	0.803	~	1.909	0.3339
	プラセボ群	-	-	-	-	-
ウイルス型	AH3 型	1.022	0.673	~	1.552	0.9200
	B 型	0.741	0.470	~	1.168	0.1969
	AH1 型	-	-	-	-	-
開始時体温 (耳内)	38.8°C 以上	0.752	0.519	~	1.087	0.1296
	38.8°C 未満	-	-	-	-	-
喫煙習慣の有無	あり	0.952	0.584	~	1.552	0.8433
	なし	-	-	-	-	-
性別	男	1.114	0.756	~	1.640	0.5854
	女	-	-	-	-	-
インフルエンザ発症から投与開始までの時間	24 時間未満	0.816	0.561	~	1.186	0.2863
	24 時間以上	-	-	-	-	-

2) 体温が平熱に回復するまでの時間の CS-8958 用量間の比較

主要評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間 (PPS) を、CS-8958 10 mg 群と CS-8958 20 mg 群で比較した結果を表 2.7.6.9-8 に示す。

各用量間の中央値の差 (CS-8958 20 mg 群 - CS-8958 10 mg 群) (95%信頼区間) は、-1.2 (-8.8~10.9) h であり、群間に有意差はなかった (一般化ウイルコクソン検定)。

ログランク型の対比を用いた解析及び投与量を共変量とした Cox 回帰による比較でも、有意な用量反応関係は認められなかった。

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

						(h)
CS-8958 20 mg 群 の中央値 ^{a)}	CS-8958 10 mg 群 の中央値 ^{a)}	中央値の差 ^{b)}	中央値の差の 95%信頼区間		P 値 ^{c)}	
38.5	39.7	-1.2	-8.8	～ 10.9	0.9508	

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 20 mg 群 - CS-8958 10 mg 群) として算出

c) CS-8958 10 mg 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

9.5.2 副次評価項目

9.5.2.1 インフルエンザ罹病時間

1) インフルエンザ罹病時間のプラセボとの比較

インフルエンザ罹病時間（PPS）のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.9-3 に、要約統計量を表 2.7.6.9-9 に示す。

インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロットで、CS-8958 各群はプラセボ群に比べて早く回復する傾向であった。中央値は、CS-8958 10 mg 群で 62.0 h、CS-8958 20 mg 群で 49.9 h、プラセボ群で 84.0 h であった。プラセボ群とのインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 10 mg 群で -22.0（-44.7～5.6）h、CS-8958 20 mg 群で -34.1（-43.8～4.4）h であり、有意差は認められないものの、プラセボ群に比べて CS-8958 各投与群でインフルエンザ罹病時間は短かった（一般化ウイルコクソン検定）。

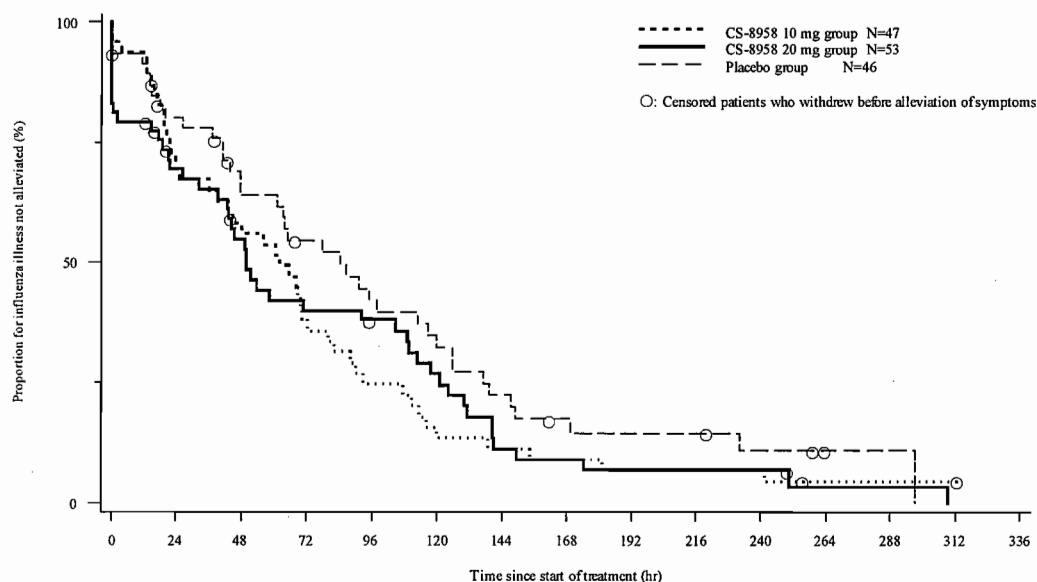


図 2.7.6.9-3 インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット PPS: 台湾第 II 相試験

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

(h)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	47	53	46
算術平均値	71.2	68.9	88.8
標準偏差	68.3	71.0	75.8
最小値	0.0	0.0	0.0
最大値	312.7	309.4	296.8
中央値 ^{a)}	62.0	49.9	84.0
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	39.2～72.2	39.3～105.0	47.4～116.7
中央値の差 ^{b)}	-22.0	-34.1	-
中央値の差の 95%信頼区間	-44.7～5.6	-43.8～4.4	-
P 値 ^{c)}	0.1616	0.1489	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

2) インフルエンザ罹病時間の CS-8958 用量間の比較

インフルエンザ罹病時間 (PPS) を、CS-8958 10 mg 群と CS-8958 20 mg 群で比較した結果を表 2.7.6.9-10 に示す。

各用量間の中央値の差 (CS-8958 20 mg 群 - CS-8958 10 mg 群) (95%信頼区間) は、-12.1 (-21.0～23.5) h であり、有意差は認められないものの、CS-8958 10 mg 群に比べて CS-8958 20 mg 群でインフルエンザ罹病時間は短かった (一般化ウイルコクソン検定)。

ログランク型の対比を用いた解析及び投与量を共変量とした Cox 回帰による比較で、有意な用量反応関係は認められなかった。

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

(h)

CS-8958 20 mg 群 の中央値 ^{a)}	CS-8958 10 mg 群 の中央値 ^{a)}	中央値の差 ^{b)}	中央値の差の 95%信頼区間	P 値 ^{c)}
49.9	62.0	-12.1	-21.0 ～ 23.5	0.8186

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 20 mg 群 - CS-8958 10 mg 群) として算出

c) CS-8958 10 mg 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

9.5.2.2 インフルエンザ総症状スコアの AUC

インフルエンザ総症状スコアの AUC (PPS) の要約統計量を表 2.7.6.9-11 に示す。

インフルエンザ総症状スコアの AUC の中央値は、CS-8958 10 mg 群で 440.0、CS-8958 20 mg 群で 334.0、プラセボ群で 607.0 であった。また、CS-8958 各群とプラセボ群との中央値の差

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

(95%信頼区間) は、CS-8958 10 mg 群で-167.0 (-380.0~43.0)、CS-8958 20 mg 群で-273.0 (-393.0~48.0) であった。有意差はないものの、プラセボ群に比べて CS-8958 各群でインフルエンザ総症状スコアの AUC は小さかった (ウイルコクソンの順位和検定)。

また、CS-8958 10 mg 群に比べて CS-8958 20 mg 群でインフルエンザ総症状スコアの AUC は小さくなる傾向であった。

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
(h × スコア)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	47	53	46
算術平均値	802.6	1037.2	1288.2
標準偏差	1400.7	1768.1	1855.5
最小値	0	0	0
最大値	7716	7222	8758
中央値	440.0	334.0	607.0
中央値の差 ^{a)}	-167.0	-273.0	-
中央値の差の 95%信頼区間	-380.0~43.0	-393.0~48.0	-
P 値 ^{b)}	0.1496	0.1868	-

a) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

b) プラセボ群を対照群としたウイルコクソンの順位和検定

9.5.2.3 ウイルス力価

検査時期ごとのウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合 (PPS) を表 2.7.6.9-12 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、CS-8958 10 mg 群で 2.2% (1/46)、CS-8958 20 mg 群で 17.0% (9/53)、プラセボ群で 4.3% (2/47) 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、CS-8958 10 mg 群で 53.3% (24/45)、CS-8958 20 mg 群で 63.3% (31/49)、プラセボ群で 50.0% (21/42) であり、CS-8958 各群とプラセボ群との間に有意差はなく (Fisher の正確検定)、また CS-8958 各群の間で用量依存的な傾向は認められなかった。

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

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

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした Fisher の正確検定

9.5.2.4 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）（PPS）を表 2.7.6.9-13 に示す。

レスキュー薬であるアセトアミノフェンの総服薬量は、CS-8958 10 mg 群、CS-8958 20 mg 群、及びプラセボ群で同程度であった。観察日ごとのアセトアミノフェンの服薬割合は、いずれの観察日でも各投与群で同程度であった。

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 2.7.6.9-13 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
アセトアミノフェンの総服薬量

投与群		CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群			プラセボ群		
評価被験者数		47		53			47		
総服薬量 (g)	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	20	42.6	42.6	13	24.5	24.5	14	29.8	29.8
0 < ≤1	15	31.9	74.5	29	54.7	79.2	17	36.2	66.0
1 < ≤2	10	21.3	95.7	7	13.2	92.5	10	21.3	87.2
2 < ≤3	2	4.3	100.0	3	5.7	98.1	6	12.8	100.0
3 < ≤4	0	0.0	100.0	0	0.0	98.1	0	0.0	100.0
4 < ≤5	0	0.0	100.0	0	0.0	98.1	0	0.0	100.0
5 <	0	0.0	100.0	1	1.9	100.0	0	0.0	100.0
中央値		0.50		0.50			0.50		
中央値の差 ^{a)}		0.00		0.00			-		

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) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) 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	CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		プラセボ群	
評価被験者数	47		53		47	
観察日	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)
Day 1	20	42.6	34	64.2	27	57.4
Day 2	17	36.2	19	35.8	18	38.3
Day 3	4	8.5	5	9.4	5	10.6
Day 4	3	6.4	3	5.7	5	10.6
Day 5	0	0.0	0	0.0	1	2.1
Day 6	1	2.1	1	1.9	1	2.1

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

9.5.3 サブグループ解析

9.5.3.1 ウイルス型・亜型別の解析

9.5.3.1.1 体温が平熱に回復するまでの時間

ウイルス型・亜型別にサブグループ解析した、体温が平熱に回復するまでの時間（PPS）のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.9-4～図 2.7.6.9-6 に、要約統計量を表 2.7.6.9-14 に示す。

体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は、AH1 型では、CS-8958 10 mg 群で 39.8 h、CS-8958 20 mg 群で 38.5 h、プラセボ群で 31.4 h、AH3 型では、CS-8958 10 mg 群で 39.7 h、CS-8958 20 mg 群で 25.5 h、プラセボ群で 41.9 h、B 型では、CS-8958 10 mg 群で 41.3 h、CS-8958 20 mg 群で 58.4 h、プラセボ群で 52.7 h であった。いずれのウイルス型・亜型でも、CS-8958 各群とプラセボ群との間に有意差はなかった（一般化ウイルコクソン検定）。

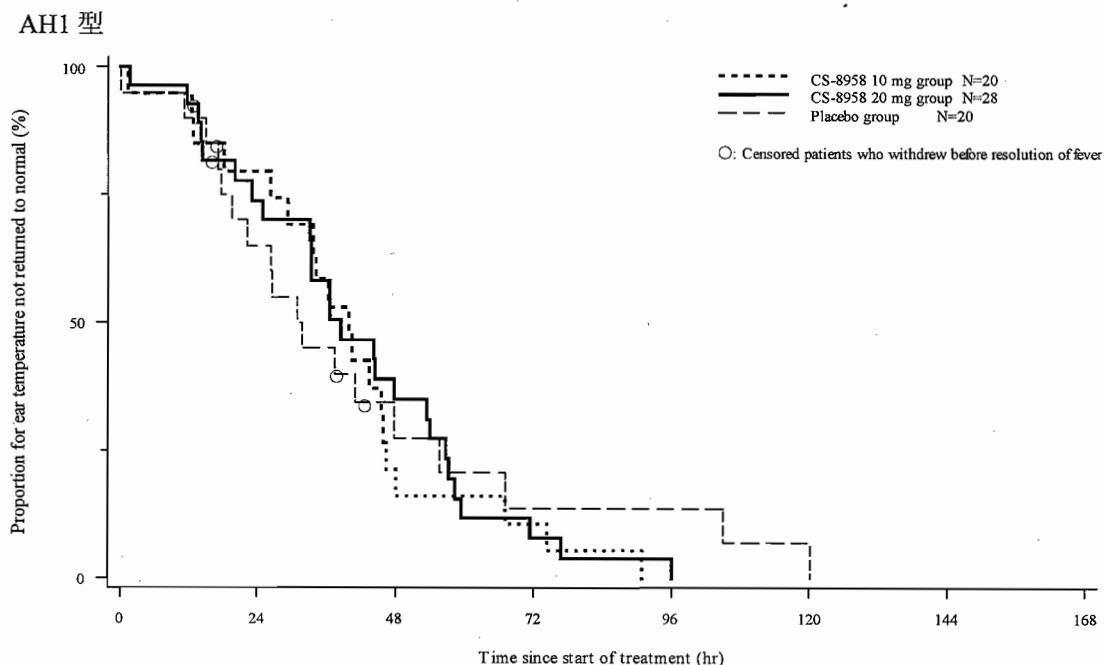


図 2.7.6.9-4 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット
(ウイルス型・亜型別) PPS: 台湾第 II 相試験 (1)

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

AH3 型

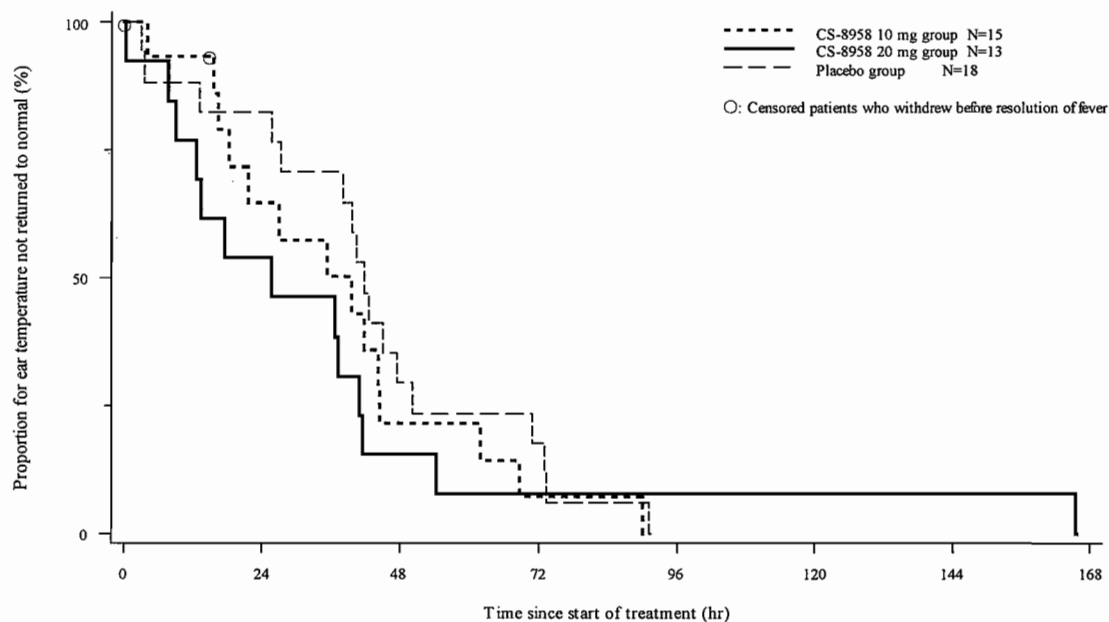


図 2.7.6.9-5 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プット
(ウイルス型・亜型別) PPS : 台湾第 II 相試験 (2)

B 型

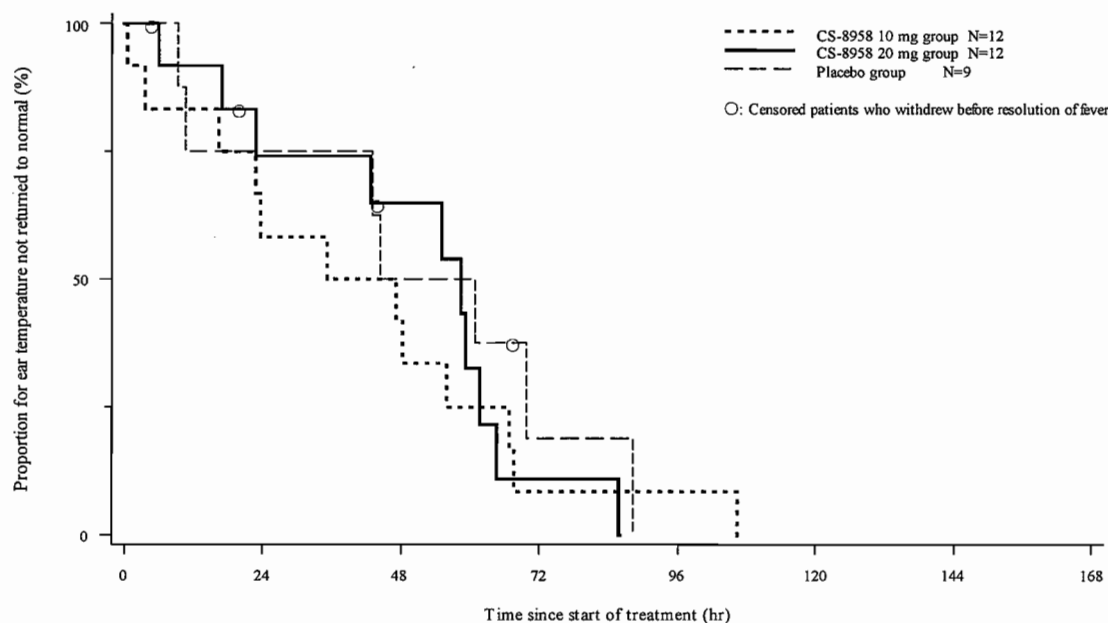


図 2.7.6.9-6 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プット
(ウイルス型・亜型別) PPS : 台湾第 II 相試験 (3)

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 2.7.6.9-14 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（1/2）

AH1 型

(h)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	20	28	20
算術平均値	38.2	38.7	38.7
標準偏差	21.8	22.7	29.9
最小値	1.5	1.6	0.1
最大値	90.9	96.0	120.2
中央値 ^{a)}	39.8	38.5	31.4
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	29.4～45.9	33.2～53.5	19.7～47.8
中央値の差 ^{b)}	8.4	7.1	-
中央値の差の 95%信頼区間	-12.2～18.3	-9.5～19.4	-
P 値 ^{c)}	0.6337	0.5559	-

AH3 型

(h)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	15	13	18
算術平均値	36.2	35.5	40.4
標準偏差	23.5	42.4	25.8
最小値	4.0	0.2	0.1
最大値	90.0	165.6	91.3
中央値 ^{a)}	39.7	25.5	41.9
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	18.2～44.5	12.4～41.1	27.3～50.3
中央値の差 ^{b)}	-2.2	-16.4	-
中央値の差の 95%信頼区間	-24.3～13.3	-32.8～3.2	-
P 値 ^{c)}	0.4795	0.0892	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

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 (2/2)

B 型

(h)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	12	12	9
算術平均値	41.2	44.8	44.3
標準偏差	30.5	23.8	30.2
最小値	0.5	5.9	4.8
最大値	106.3	85.8	88.3
中央値 ^{a)}	41.3	58.4	52.7
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	22.9~55.8	22.8~61.5	10.7~69.7
中央値の差 ^{b)}	-11.4	5.8	-
中央値の差の 95%信頼区間	-41.1~22.4	-27.7~32.4	-
P 値 ^{c)}	0.4106	0.8051	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

9.5.3.1.2 インフルエンザ罹病時間 (ウイルス型・亜型別)

ウイルス型・亜型別にサブグループ解析した、インフルエンザ罹病時間 (PPS) のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.9-7~図 2.7.6.9-9 に、要約統計量を表 2.7.6.9-15 に示す。

インフルエンザ罹病時間の中央値は、AH1 型では、CS-8958 10 mg 群で 67.8 h、CS-8958 20 mg 群で 49.0 h、プラセボ群で 47.3 h、AH3 型では、CS-8958 10 mg 群で 62.0 h、CS-8958 20 mg 群で 43.2 h、プラセボ群で 91.2 h、B 型では、CS-8958 10 mg 群で 62.4 h、CS-8958 20 mg 群で 58.4 h、プラセボ群で 112.8 h であった。B 型の CS-8958 20 mg 群でプラセボ群との間に有意差 (一般化ウイルコクソン検定 : $P = 0.0491$) が認められた以外は、CS-8958 各群とプラセボ群との間に有意差はなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

AH1 型

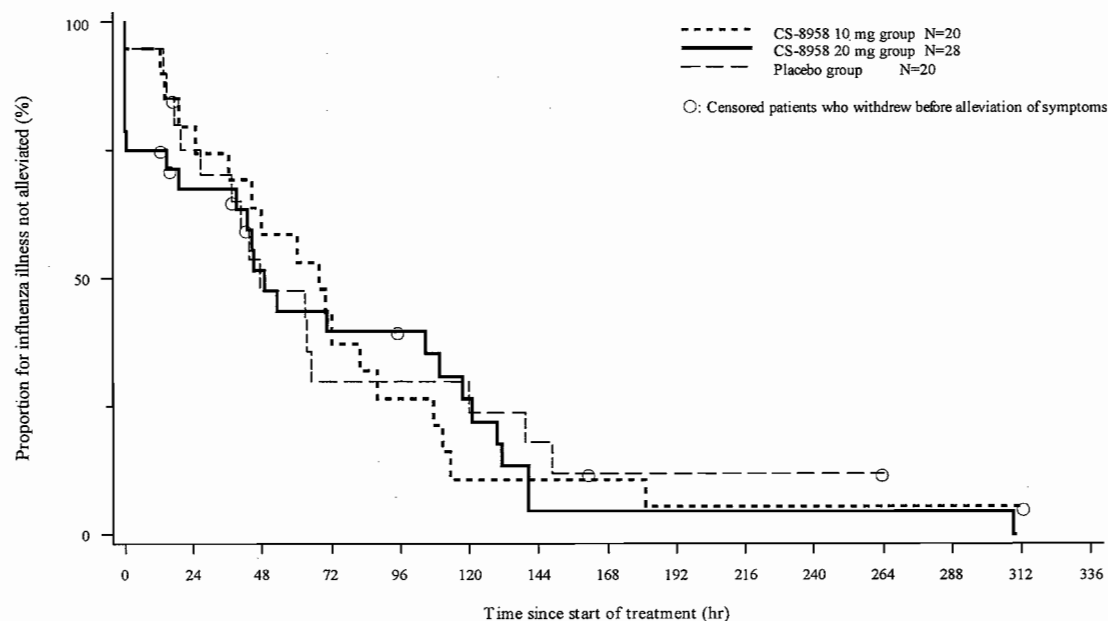


図 2.7.6.9-7 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プット
(ウイルス型・亜型別) PPS: 台湾第 II 相試験 (1)

AH3 型

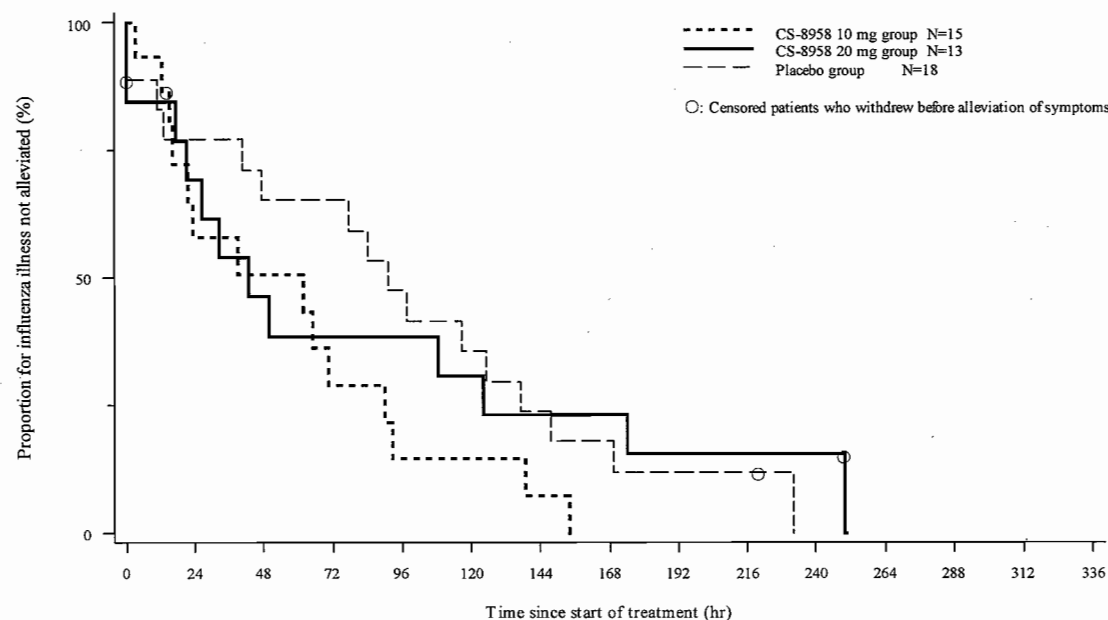


図 2.7.6.9-8 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プット
(ウイルス型・亜型別) PPS: 台湾第 II 相試験 (2)

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

B 型

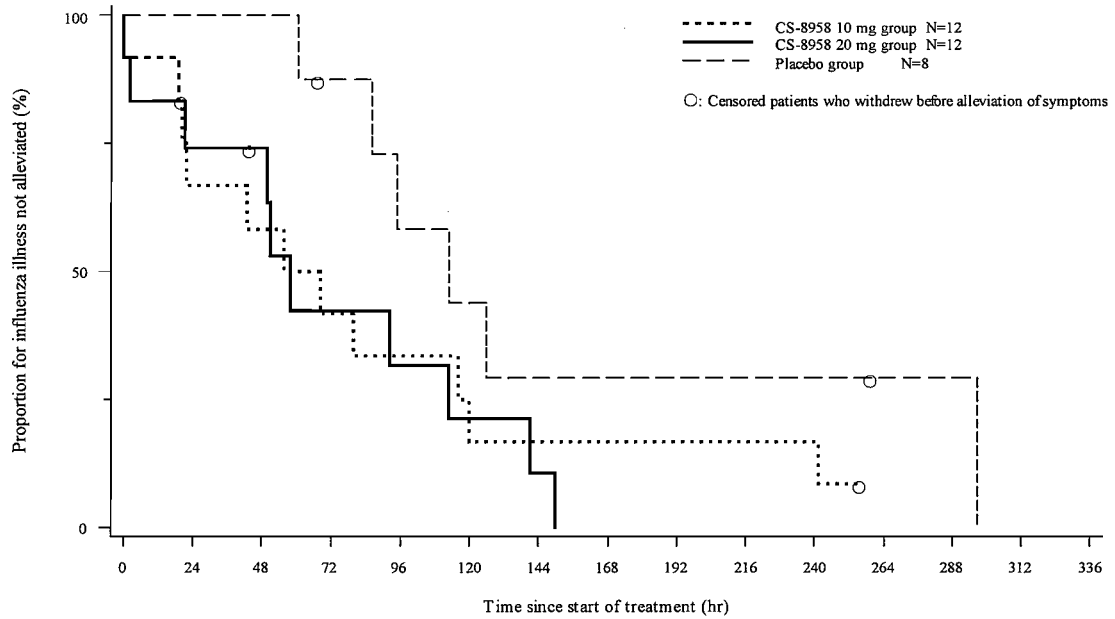


図 2.7.6.9-9 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プット
(ウイルス型・亜型別) PPS : 台湾第 II 相試験 (3)

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 (1/2)

AH1 型

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	20	28	20
算術平均値	74.2	64.6	68.4
標準偏差	71.6	69.9	66.0
最小値	0.0	0.0	0.0
最大値	312.7	309.4	263.8
中央値 ^{a)}	67.8	49.0	47.3
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	36.3~88.1	19.0~109.8	26.6~120.0
中央値の差 ^{b)}	20.5	1.7	-
中央値の差の 95%信頼区間	-28.5~41.3	-37.4~31.3	-
P 値 ^{c)}	0.7857	0.6247	-

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

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

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（2/2）

AH3 型

(h)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	15	13	18
算術平均値	54.7	84.5	89.5
標準偏差	47.3	89.9	73.5
最小値	3.5	0.0	0.0
最大値	154.4	250.3	232.3
中央値 ^{a)}	62.0	43.2	91.2
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	16.5～90.1	21.4～124.4	40.8～137.2
中央値の差 ^{b)}	-29.2	-48.0	-
中央値の差の 95%信頼区間	-79.3～12.7	-84.0～32.5	-
P 値 ^{c)}	0.2391	0.5741	-

B 型

(h)

項目	投与群		
	CS-8958 10 mg 群	CS-8958 20 mg 群	プラセボ群
被験者数	12	12	8
算術平均値	86.9	61.9	138.1
標準偏差	84.5	51.2	89.6
最小値	0.0	0.0	60.8
最大値	255.9	149.7	296.8
中央値 ^{a)}	62.4	58.4	112.8
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	21.8～116.2	21.2～112.8	86.6～296.8
中央値の差 ^{b)}	-50.5	-54.4	-
中央値の差の 95%信頼区間	-139.6～7.2	-126.0～0.0	-
P 値 ^{c)}	0.0619	0.0491	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 投与群 - プラセボ群) として算出

c) プラセボ群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

9.5.4 耐性化ウイルスの検討

検査実施時期ごと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 (IC_{50}) を用いて検討した。また、耐性ウイルスに感染したと疑われる 1 名のウイルス株について、ヘマグルチニンとノイラミニダーゼの遺伝子の塩基配列及び蛋白質のアミノ酸配列を決定し、変異の解析を実施した。

9.5.4.1 ノイラミニダーゼ阻害活性

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 0.77～1.90 nM、AH3 型で 1.90～3.90 nM、B 型で 12.00～29.00 nM であり、いずれについても IC_{50} が高値を示したウイルスは分離されなかった。

オセルタミビル活性体の IC_{50} (最小値～最大値) は、AH1 型で 0.53～760 nM、AH3 型で 0.58～0.96 nM、B 型で 8.20～21.00 nM であり、AH1 型で IC_{50} が 760 nM と高値を示したウイルスが 1 名の被験者から分離された。

9.5.4.2 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 又は Visit 3 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、CS-8958 投与群及びプラセボ群のいずれにおいても、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いなかった。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 1 名 (プラセボ群) であり、AH1 型であった。このウイルス株に対する R-125489 の IC_{50} は 1.9 nM であった。

9.5.4.3 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

Visit 1 で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 1 名 (1 株) のノイラミニダーゼ蛋白質のアミノ酸配列を、オセルタミビル活性体に感受性を示したウイルス株と比較した。その結果、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変異) が認められた。

9.6 安全性の結果

9.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.9-16 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.9-17 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 2.7.6.9-18 に示す。

9.6.1.1 有害事象の発現率及び内訳

有害事象の発現率は、CS-8958 10 mg 群で 25.9% (15/58)、CS-8958 20 mg 群で 21.7% (13/60)、プラセボ群で 22.6% (14/62) であった。CS-8958 各群の発現率はプラセボ群と同程度であった。

CS-8958 のいずれかの投与群で 3.0% 以上発現した有害事象は、下痢 (CS-8958 10 mg 群 3.4%、CS-8958 20 mg 群 0.0%、プラセボ群 4.8%、以下同順)、ヘマトクリット減少 (0.0%、3.3%、1.6%)、ヘモグロビン減少 (0.0%、3.3%、1.6%)、及び尿中蛋白陽性 (0.0%、3.3%、3.2%) であった。CS-8958 の用量増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向はなかった。

表 2.7.6.9-16 有害事象発現状況：台湾第 II 相試験

投与群	CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全群		プラセボ群	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	58	-	60	-	118	-	62	-
有害事象 (すべて)	15	25.9	13	21.7	28	23.7	14	22.6
有害事象 (関連あり)	5	8.6	1	1.7	6	5.1	3	4.8
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)	2	3.4	2	3.3	4	3.4	0	0.0
重度の有害事象 (関連あり)	2	3.4	0	0.0	2	1.7	0	0.0
有害事象発現による 中止 (すべて)	1	1.7	1	1.7	2	1.7	1	1.6

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 2.7.6.9-17 事象別の有害事象発現状況：台湾第Ⅱ相試験（1/2）

器官別大分類 (SOC)	評価被験者数 基本語 (PT)	CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全群		プラセボ群	
		58		60		118		62	
		被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%
血液および リンパ系障害	血小板減少症	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
胃腸障害	腹部膨満	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
	下痢	2	3.4	0	0.0	2	1.7	3	4.8
	消化不良	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	口腔内潰瘍形成	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	悪心	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	嘔吐	1	1.7	1	1.7	2	1.7	0	0.0
	心窩部不快感	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	胃腸の炎症	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
全身障害および 投与局所様態	胸部不快感	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
	発熱	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
感染症および寄 生虫症	気管支炎	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
	口腔カンジダ症	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	1	1.7	1	0.8	1	1.6
	扁桃炎	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
	上気道感染	1	1.7	0	0.0	1	0.8	1	1.6
	尿路感染	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
臨床検査	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ 増加	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	3.2
	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	血中ブドウ糖増加	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	血中カリウム減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
	γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増 加	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0

MedDRA/J ver.11.0

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 2.7.6.9-17 事象別の有害事象発現状況：台湾第Ⅱ相試験（2/2）

器官別大分類 (SOC)	評価被験者数 基本語 (PT)	CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全群		プラセボ群	
		58		60		118		62	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
	ヘマトクリット減少	0	0.0	2	3.3	2	1.7	1	1.6
	ヘモグロビン減少	0	0.0	2	3.3	2	1.7	1	1.6
	総蛋白増加	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	白血球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	血小板数増加	0	0.0	1	1.7	1	0.8	1	1.6
	好酸球百分率増加	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
	単球百分率増加	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	3.2
	尿中蛋白陽性	0	0.0	2	3.3	2	1.7	2	3.2
	尿検査異常	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
代謝および栄養障害	食欲減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
神経系障害	浮動性めまい	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
精神障害	不眠症	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
腎および尿路障害	血尿	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
生殖系および乳房障害	月経障害	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
	呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	アレルギー性鼻炎	1	1.7	1	1.7	2	1.7	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	多汗症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6

MedDRA/J ver.11.0

9.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象の発現率及び内訳

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の発現率は、CS-8958 10 mg 群で 8.6% (5/58)、CS-8958 20 mg 群で 1.7% (1/60)、プラセボ群で 4.8% (3/62) であった。CS-8958 全投与群の発現率はプラセボ群と同程度で、CS-8958 の用量増加に伴って特定の副作用が増加する傾向はなかった。

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 2.7.6.9-18 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

器官別大分類 (SOC)	評価被験者数 基本語 (PT)	CS-8958 10 mg 群		CS-8958 20 mg 群		CS-8958 全群		プラセボ群	
		58		60		118		62	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	下痢	1	1.7	0	0.0	1	0.8	1	1.6
	消化不良	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	嘔吐	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	胃腸の炎症	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.7	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	尿中蛋白陽性	0	0.0	1	1.7	1	0.8	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
皮膚および皮下組織障害	多汗症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6

MedDRA/J ver.11.0

9.6.1.3 程度別の有害事象の発現率及び内訳

治験責任医師が重度と判定した有害事象は、CS-8958 10 mg 群で嘔吐及び胃腸の炎症が各 1 名 (1.7%)、CS-8958 20 mg 群で咽頭炎及び扁桃炎が各 1 名 (1.7%) であった。いずれの有害事象とも処置後に回復した。

重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、CS-8958 10 mg 群で嘔吐及び胃腸の炎症が各 1 名 (1.7%) であった。

治験責任医師が中等度と判定した有害事象は、CS-8958 10 mg 群で口腔カンジダ症及び浮動性めまいが各 1 名 (1.7%)、CS-8958 20 mg 群でヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少が同一被験者 1 名 (1.7%)、プラセボ群で下痢が 3 名 (4.8%)、多汗症が 1 名 (1.6%) であった。

上記以外の有害事象はすべて軽度と判定された。

発現した有害事象の重症度に、CS-8958 各群とプラセボ群で大きな差は認められなかった。

9.6.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本治験で重要な有害事象と定義した、治験の中止に至った有害事象（重篤の定義を満たすもの以外）は、尿路感染 1 名 (CS-8958 10 mg 群)、扁桃炎 1 名 (CS-8958 20 mg 群)、咽頭炎 1 名 (プラセボ群) であった。尿路感染は投与開始 7 日後に発現し発現 2 日後に治験を中止した。扁桃炎は投与開始 4 日後に発現し、発現日に治験を中止した。咽頭炎は投与開始日に発現し、発現日に治験を中止した。いずれも処置薬を投与し回復した。いずれも治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

9.6.3 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、CS-8958 各群、プラセボ群ともに、Visit 4 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の傾向は認められなかった。

尿検査では、CS-8958 各群、プラセボ群ともに、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を除いて、特に問題となるものはなかった。

個々の被験者の血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査では、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変動する傾向は認められなかった。

治験責任医師が重篤な有害事象と判定した臨床検査値の異常変動はなく、また、重度の有害事象と判定された臨床検査値の異常変動もなかった。

9.6.4 バイタルサインの評価

いずれの投与群でも、投与前後で特記すべき変動を示した検査項目はなかった。また、治験責任医師が有害事象と判定した血圧及び脈拍数の異常所見もなかった。

9.7 結論

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 10 mg 又は 20 mg を単回吸入投与したときの有効性を検討した結果、体温が平熱に回復するまでの時間に対する効果は、CS-8958 のいずれの投与群でもプラセボ群に比べて統計的に有意ではなかった。副次評価項目であるインフルエンザ罹病時間は、統計的に有意ではないものの、プラセボ群に比べて CS-8958 各投与群で短かった。

統計的に有意な用量反応関係は認められなかったものの、10 mg 群に比べて 20 mg 群で、インフルエンザ罹病時間は短くなり、インフルエンザ総症状スコアの AUC は小さくなる傾向が認められたことから、より高い用量及び反復投与について検討を行う必要があると考えられた。

安全性では、有害事象、副作用ともに、CS-8958 各群の発現率はプラセボ群と同程度であり、CS-8958 の用量増加に伴って特定の有害事象又は副作用が増加する傾向もなかった。また、CS-8958 投与後に発現した有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、CS-8958 10 mg 及び 20 mg の安全性に大きな問題はないと考えられた。