

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

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—

..... 資料番号 5.3.5.1-3

10.1 治験方法

10.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 治験方法の概略：第 III 相国際共同試験（1/5）

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 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した。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。 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 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日（最初の被験者の同意取得日）～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 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 1) インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、治験責任医師又は治験分担医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 2) 同意取得時の体温が、37.5°C 以上（腋窩）の患者 3) 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〕、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が最初に発現してから、36 時間以内の患者 4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 2. 除外基準 1) 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（肺炎、気管支炎、耳炎、副鼻腔炎など）が疑われる患者（二次感染を含む） 2) 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〕、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が認められた患者（インフルエンザウイルス感染症発症日時以降は除く） 3) 慢性的呼吸器疾患（慢性的閉塞性肺疾患、気管支喘息など）を有する患者 4) 慢性的腎機能障害を有する患者 5) リン酸オセルタミビル又はザナミビル水和物に対し過敏症の既往を有する患者 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など）の患者 7) アルコール又はその他の薬物依存の既往を有する患者 8) 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 9) CS-8958 の治験に過去に参加した患者 10) 同意取得前 12 週間以内に他の治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 2.7.6.10-1 治験方法の概略：第 III 相国際共同試験（2/5）

対象（続き）	11) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者 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
治験デザイン	国際共同、多施設共同、無作為化、実薬対照（対照薬：リン酸オセルタミビル）、3群並行群間二重盲検比較試験（ダブルダミー法） <ol style="list-style-type: none"> 1. 用法・用量 <ol style="list-style-type: none"> 1) CS-8958 : 1回 20 mg、40 mg、又はプラセボを 1日 1回吸入投与 2) リン酸オセルタミビル : 1回 75 mg（オセルタミビルとして）又はプラセボを 1日 2回経口投与 2. 投与期間 <ol style="list-style-type: none"> 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 : 900 名 (CS-8958 20 mg 群 : 300 名、CS-8958 40 mg 群 : 300 名、リン酸オセルタミビル群 : 300 名) 2. 解析時 最大の解析対象集団 (full analysis set: FAS) : 996 名 (CS-8958 20 mg 群 : 326 名、CS-8958 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対象集団 (per protocol set: PPS) : 894 名 (CS-8958 20 mg 群 : 294 名、CS-8958 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 (CS-8958 20 mg 群 : 326 名、CS-8958 40 mg 群 : 337 名、リン酸オセルタミビル群 : 336 名)
治験薬	CS-8958 [mg] T : CS-8958 を [mg] 含有する [] (ロット番号 08958 [H] 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 08958 [H] 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 08958 [S] T03)
投与方法	1. 被験薬 (CS-8958) 及びそのプラセボ CS-8958 20 mg 群には CS-8958 [mg] [] 個及び CS-8958 プラセボ [] 個を、CS-8958 40 mg 群には CS-8958 [mg] [] 個を、リン酸オセルタミビル群には CS-8958 プラセボ [] 個を、専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて単回吸入投与した。 2. 対照薬（リン酸オセルタミビル）及びそのプラセボ CS-8958 20 及び 40 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	同意取得時から Visit 4 来院時までに、発熱やインフルエンザ症状が激しく、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できることとした。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。

* : 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 2.7.6.10-1 治験方法の概略：第 III 相国際共同試験（3/5）

評価項目	<p>1. 有効性</p> <p>1) 主要評価項目</p> <p>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 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。 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。</p> <p>2) 副次評価項目</p> <p>i) 体温が平熱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°C 以下）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。</p> <p>ii) 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。</p> <p>iii) 全インフルエンザ症状の改善割合 Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに、168 時間後までの、全インフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の累積割合を評価した。</p> <p>iv) 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°C 以下）まで回復した被験者の累積割合を評価した。</p> <p>v) 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。</p> <p>vi) ウイルス力値 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値を評価した（算出範囲：1.5～7.5 log TCID₅₀/mL）。また、各測定日にウイルス力値が検出限界未満（1.5 未満）となった被験者の割合を算出した。</p> <p>2. 安全性</p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン</p>
------	--

評価スケジュール 表 2.7.6.10-2 参照

統計解析手法	有効性の主要な解析対象集団は FAS としたが、主要評価項目及び副次評価項目では PPS を対象とした解析も行った。安全性の解析対象は安全性解析対象集団とした。 仮説検定の有意水準は両側 5% とした。
	<p>1. 有効性</p> <p>1) 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間</p> <p>i) 主解析 CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差（CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群）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 18 時間未満であった場合に、CS-8958 はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であると判定することとした。多重性調整のため、判定は高用量から順に逐次的に行なった。また、リン酸オセルタミビル群を対照群として、一般化ウイルコクソン検定を行なった。 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。 なお、治験終了時又は中止時まですべての症状の改善が 21.5 時間以上継続することが確認できなかった場合は、患者日記採用範囲内の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。</p>

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 2.7.6.10-1 治験方法の概略：第 III 相国際共同試験（4/5）

統計解析手法 (続き)	<p>ii) 副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> • CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との比較 Cox 回帰を用い、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及びその 95%信頼区間を算出した。また、主要評価項目に影響を与えると考えられる背景因子を共変量として、同様の解析を行った。 • 用量反応関係の検討 「i) 主解析」と同じ方法で CS-8958 各用量間の比較を行った。また、Cox 回帰を用い、用量間のハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。
	<p>2) 副次評価項目</p> <p>i) 体温が平熱に回復するまでの時間 CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差を算出し、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。また、リン酸オセルタミビル群を対照群として、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、体温が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。 主要評価項目の副次解析と同様の解析を実施した。</p>
	<p>ii) 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 各群とリン酸オセルタミビル群との平均値の差及びその 95%信頼区間を算出した。</p>
	<p>iii) 全インフルエンザ症状の改善割合 各時点に全インフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に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 各群とリン酸オセルタミビル群との累積改善割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。</p>
	<p>iv) 体温の平熱への回復割合 各時点に体温が平熱（36.9°C 以下）まで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 各群とリン酸オセルタミビル群との累積回復割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。</p>
	<p>v) 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。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群と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て、ウイルコクソンの順位和検定を行った。</p>
	<p>vi) 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。検出限界値未満（1.5 未満）の場合は 1.5 として扱った。 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た。リン酸オセルタミビル群を対照群として Fisher の正確検定を行い、検出限界値未満となった被験者の割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。 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、CS-8958 各群の Visit 2 のウイルス力価をリン酸オセルタミビル群と比較した。</p>
	<p>3) その他の解析</p> <p>i) 全身系症状の改善時間、呼吸器系症状の改善時間、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。</p> <p>ii) Visit 1 の投与終了後各時点の体温、インフルエンザ各症状スコア、及び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。</p> <p>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。</p> <p>iv) ウイルス抗体価の比（Visit 5 のウイルス抗体価／Visit 1 のウイルス抗体価）を群別に集計した。</p>

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 2.7.6.10-1 治験方法の概略：第 III 相国際共同試験（5/5）

統計解析手法 (続き)	2. 安全性
	<p>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。 重篤な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。</p> <p>2) 臨床検査値 實施国ごと投与群ごとに、血液学的検査、血液生化学検査を解析項目として、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。尿検査を解析項目として、投与前と投与後の各時点とのクロス頻度表を作成した。さらに、臨床検査値の正異判定について、投与前後のシフトテーブルを投与群ごとに作成した。</p> <p>3) バイタルサイン（血圧、脈拍数） 全実施国で投与群ごとに及び実施国ごと投与群ごとに、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数を解析項目として、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を作成した。</p>

表 2.7.6.10-2 評価スケジュール：第 III 相国際共同試験

項目	時 期	治験薬評価期間 ^{a)}								抗体検査
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	～	Day 15	
		Visit 1		Visit 2			Visit 3		Visit 4	Visit 5
	投与前	投与後								
同意取得 被験者背景 被験者登録		●								
治験薬投与	CS-8958 リン酸オセルタミビル		●							
	服薬状況		●		●			●		● ^{c)}
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	ウイルス抗体検査 ウイルス型同定検査 ウイルス培養検査	●								●
患者日記	インフルエンザ症状 体温		● ^{d)} (4)	● ^{e)} (4)						
	有害事象		◀						▶	

() 内は 1 日あたりの回数

- a) 治験薬評価期間中に中止となった場合、Visit 4 に規定された検査を実施した。また、被験者の協力が得られる限り、Visit 5 (Day 22) に規定された検査も実施した。
- b) 初回投与が 17:00 以降の被験者は Day 6 朝食後まで投与を行った。
- c) Visit 3 来院時に治験薬投与が終了していなかった場合に実施した。
- d) 帰宅後から測定・観察を開始した。
- e) 来院時まで測定・観察を行った。

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

10.1.2 被験者数の設定根拠

第 II 相単回投与試験のリン酸オセルタミビル群の結果を用い、目標被験者数の設定を行った。インフルエンザ罹病時間の分布は対数正規分布のあてはまりがよく、リン酸オセルタミビル群の対数変換後の平均値は 4.42（実測の中央値として 83 時間）、標準偏差は 0.88 であった。

本治験は、インフルエンザ罹病時間の中央値の差 (CS-8958 群 - リン酸オセルタミビル群) の 95% 信頼区間の上限が 18 時間未満であることを検証する非劣性試験として計画した。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こととした。よって、40 及び 20 mg の両方で非劣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 20 mg、40 mg のインフルエンザ罹病時間の分布は、リン酸オセルタミビルと同じと仮定した。

検出力は 10000 回のモンテカルロシミュレーションによって、一般化ウイルコクソン検定を用いて算出した。インフルエンザ罹病時間の分布に対数正規分布を仮定し、対数変換後の平均値を 4.4、標準偏差を 0.9、1.0、1.1 とし、1 群あたりの被験者数を 250 名、300 名、350 名とした場合の検出力の算出結果を表 2.7.6.10-3 に示す。

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

1 群あたりの被験者数	対数変換後の標準偏差		
	0.9	1.0	1.1
250 名	81.3%	73.8%	70.0%
300 名	89.2%	83.9%	79.0%
350 名	93.2%	90.0%	86.0%

この結果、各群の対数変換後の標準偏差を 1.0 とした場合、1 群 300 名で 80% の検出力を満たすため、目標被験者数を各群 300 名（3 群で計 900 名）と設定した。

10.1.3 用法・用量の設定根拠

CS-8958 の用法・用量は、1 回 20 mg、40 mg の単回吸入投与とした。第 II 相単回投与試験の結果から、CS-8958 20 mg 単回吸入投与はインフルエンザウイルス感染症治療に有効と考えられた。一方、CS-8958 20 mg 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。また、インフルエンザ総症状スコアの AUC では、用量を増加することによって効果が増す傾向が認められていた。以上のことから、CS-8958 20 mg 単回吸入投与に加え、40 mg 単回吸入投与を設定した。

リン酸オセルタミビルの用法・用量は、市販カプセル剤の承認用法・用量である 1 回 75 mg（オセルタミビルとして）、1 日 2 回経口投与に設定した。

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

10.1.4 非劣性マージンの設定根拠

なお、非劣性限界値は「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（ICH E10）」（平成 13 年 2 月 27 日 医薬審発 136 号）に従い、CS-8958 の有効性、すなわちプラセボに対する優越性を保証する値として設定した。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とし、すべての試験の点推定値の差より小さい値で、かつ最も被験者数の多い成績で、差の 95% 信頼区間の下限より小さい値として、非劣性限界値を 18 時間と設定した。

10.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.10-1 に示す。

同意を取得した 1030 名のうち、スクリーニングで不適であった 27 名を除いた 1003 名を無作為化した。無作為化された 1003 名（CS-8958 20 mg 群 327 名、CS-8958 40 mg 群 338 名、リン酸オセルタミビル群 338 名）のうち、963 名（CS-8958 20 mg 群 319 名、CS-8958 40 mg 群 322 名、リン酸オセルタミビル群 322 名）が治験を完了した。無作為化された 1003 名の実施国別の内訳は、日本 787 名、台湾 188 名、韓国 21 名、香港 7 名であった。

中止被験者数は 40 名（CS-8958 20 mg 群 8 名、CS-8958 40 mg 群 16 名、リン酸オセルタミビル群 16 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 11 名（CS-8958 20 mg 群 2 名、CS-8958 40 mg 群 6 名、リン酸オセルタミビル群 3 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 8 名（CS-8958 20 mg 群 4 名、CS-8958 40 mg 群 3 名、リン酸オセルタミビル群 1 名）、「選択基準からの逸脱、又は除外基準に抵触することが判明し、被験者の安全性が確保されないと判断した」が 5 名（CS-8958 40 mg 群 1 名、リン酸オセルタミビル群 4 名）、「併用禁止薬を処方する必要が生じた」が 12 名（CS-8958 20 mg 群 2 名、CS-8958 40 mg 群 4 名、リン酸オセルタミビル群 6 名）、「被験者が来院しなかった」が 4 名（CS-8958 40 mg 群 2 名、リン酸オセルタミビル群 2 名）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

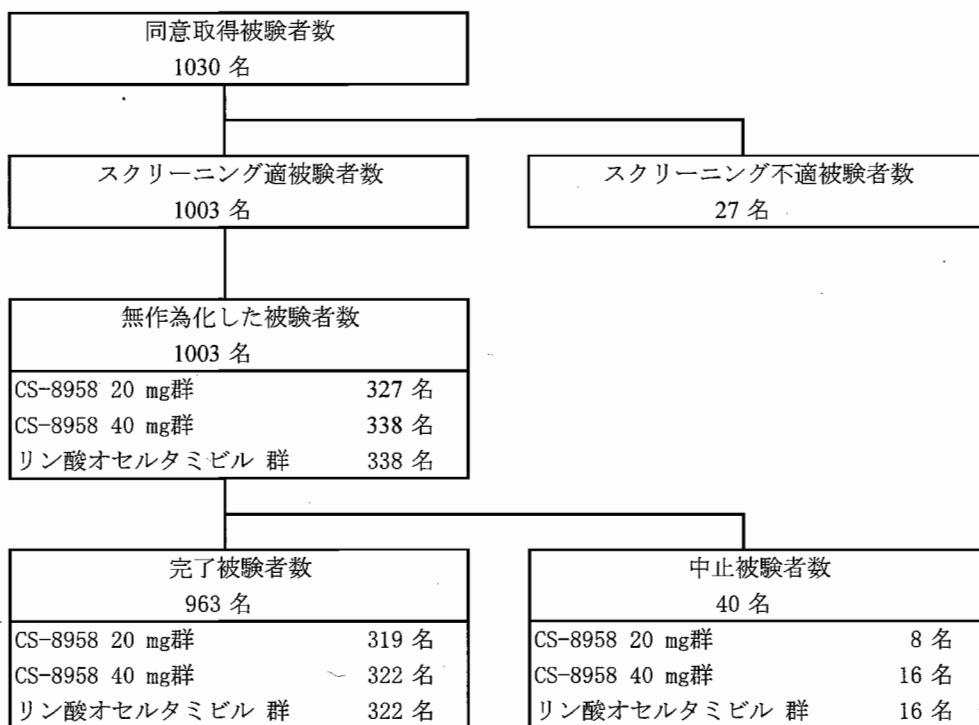


図 2.7.6.10-1 被験者の内訳

10.3 解析対象

無作為化した 1003 名 (CS-8958 20 mg 群 327 名、CS-8958 40 mg 群 338 名、リン酸オセルタミビル群 338 名) のうち、996 名 (CS-8958 20 mg 群 326 名、CS-8958 40 mg 群 334 名、リン酸オセルタミビル群 336 名) を FAS に採用した。FAS から除外した被験者は 7 名 (CS-8958 20 mg 群 1 名、CS-8958 40 mg 群 4 名、リン酸オセルタミビル群 2 名) で、除外理由の内訳は、「GCP に抵触」3 名 (CS-8958 20 mg 群 1 名、CS-8958 40 mg 群 1 名、リン酸オセルタミビル群 1 名)、「治験薬投与なし」1 名 (CS-8958 40 mg 群)、「利用できるインフルエンザ症状データなし」3 名 (CS-8958 40 mg 群 2 名、リン酸オセルタミビル群 1 名) であった。

FAS に採用した 996 名のうち、894 名 (CS-8958 20 mg 群 294 名、CS-8958 40 mg 群 299 名、リン酸オセルタミビル群 301 名) を PPS に採用した。PPS から除外した被験者は 102 名

(CS-8958 20 mg 群 32 名、CS-8958 40 mg 群 36 名、リン酸オセルタミビル群 34 名) で、除外理由の内訳は「選択基準・除外基準違反」が 6 名、「用法・用量違反」が 48 名、「併用薬・併用療法違反」が 30 名、「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 26 名、「患者日記を被験者本人が記載せず」が 1 名であった（重複あり）。

割り付けられた薬剤番号(リン酸オセルタミビル群)と異なる番号の治験薬(CS-8958 40 mg 群)を投与した 1 名は、FAS では Intension-to-treat の原則に則りリン酸オセルタミビル群として採用し、PPS 及び耐性化ウイルスの検討では CS-8958 40 mg 群として採用した。

無作為化した 1003 名のうち、999 名 (CS-8958 20 mg 群 326 名、CS-8958 40 mg 群 337 名、

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

リン酸オセルタミビル群 336 名) を安全性解析対象集団に採用した。安全性解析対象集団から除外した被験者は 4 名 (CS-8958 20 mg 群 1 名、CS-8958 40 mg 群 2 名、リン酸オセルタミビル群 1 名) で、除外理由の内訳は、「GCP に抵触」3 名 (CS-8958 20 mg 群 1 名、CS-8958 40 mg 群 1 名、リン酸オセルタミビル群 1 名)、「治験薬投与なし」1 名 (CS-8958 40 mg 群) であった。

割り付けられた薬剤番号 (リン酸オセルタミビル群) と異なる番号の治験薬 (CS-8958 40 mg 群) を投与した 1 名は、安全性解析対象集団では CS-8958 40 mg 群として採用した。

10.4 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 2.7.6.10-4 及び表 2.7.6.10-5 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 63~66%、AH3 型が 31~33% であり、B 型は CS-8958 20 mg 群で 2 名 (0.6%)、リン酸オセルタミビル群で 1 名 (0.3%) のみであった。

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 2.7.6.10-4 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

項目	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 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 %	
実施国	日本	256	78.5	263	78.7	266
	台湾	61	18.7	62	18.6	63
	韓国	7	2.1	6	1.8	5
	香港	2	0.6	3	0.9	2
年齢（歳）	20~29	115	35.3	130	38.9	138
	30~39	104	31.9	99	29.6	102
	40~49	64	19.6	65	19.5	58
	50~59	30	9.2	23	6.9	30
	60~	13	4.0	17	5.1	8
性別	男	162	49.7	179	53.6	178
	女	164	50.3	155	46.4	158
喫煙習慣の有無	なし	215	66.0	217	65.0	225
	あり	111	34.0	117	35.0	111
開始時体温	38.5°C 未満	159	48.8	157	47.0	183
	38.5°C 以上	167	51.2	177	53.0	153
インフルエンザ発症から 投与終了までの時間	12 時間未満	27	8.3	34	10.2	29
	12 時間以上～ 24 時間未満	124	38.0	125	37.4	118
	24 時間以上～ 36 時間未満	155	47.5	160	47.9	164
	36 時間以上	20	6.1	15	4.5	25
インフルエンザワクチン 接種の有無	なし	259	79.4	284	85.0	272
	あり	67	20.6	50	15.0	64
ウイルス感染の判定	陰性	7	2.1	8	2.4	11
	陽性	319	97.9	326	97.6	325
ウイルス型の判定	陰性	7	2.1	8	2.4	11
	AH1 型	215	66.0	218	65.3	212
	AH3 型	102	31.3	108	32.3	112
	B 型	2	0.6	0	0.0	1
	混合型	0	0.0	0	0.0	0
入院・外来	入院	1	0.3	0	0.0	4
	外来	325	99.7	334	100.0	332
						98.8

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 2.7.6.10-5 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

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 20 mg 群	326	35.6	11.7	34.0	20	73
	CS-8958 40 mg 群	334	34.9	11.5	33.0	20	73
	リン酸オセルタミ ビル群	336	34.7	11.3	32.0	20	77
開始時インフルエン ザ総症状スコア	CS-8958 20 mg 群	326	11.3	3.1	11.0	3	21
	CS-8958 40 mg 群	334	11.4	3.2	11.5	2	21
	リン酸オセルタミ ビル群	336	11.4	3.7	12.0	1	21
開始時体温（°C）	CS-8958 20 mg 群	326	38.56	0.72	38.50	37.5	41.0
	CS-8958 40 mg 群	334	38.54	0.72	38.50	37.5	40.6
	リン酸オセルタミ ビル群	336	38.47	0.78	38.30	37.5	40.7
インフルエンザ発症 から投与終了までの 時間（h）	CS-8958 20 mg 群	326	24.01	7.89	24.75	2.6	39.8
	CS-8958 40 mg 群	334	23.52	8.27	24.30	3.3	46.8
	リン酸オセルタミ ビル群	336	24.25	8.28	25.30	1.2	40.3

10.5 有効性の結果

10.5.1 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間

10.5.1.1 主要評価項目の主解析

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.10-2 に、要約統計量を表 2.7.6.10-6 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 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復し、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅い傾向であった。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 85.8 h、CS-8958 40 mg 群で 73.0 h、リン酸オセルタミビル群で 73.6 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95% 信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で 12.2 (-1.5~17.2) h、CS-8958 40 mg 群で -0.6 (-9.9~6.9) h であった。いずれの投与群も中央値の差の 95% 信頼区間の上限が 18 時間未満であり、インフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証された。

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

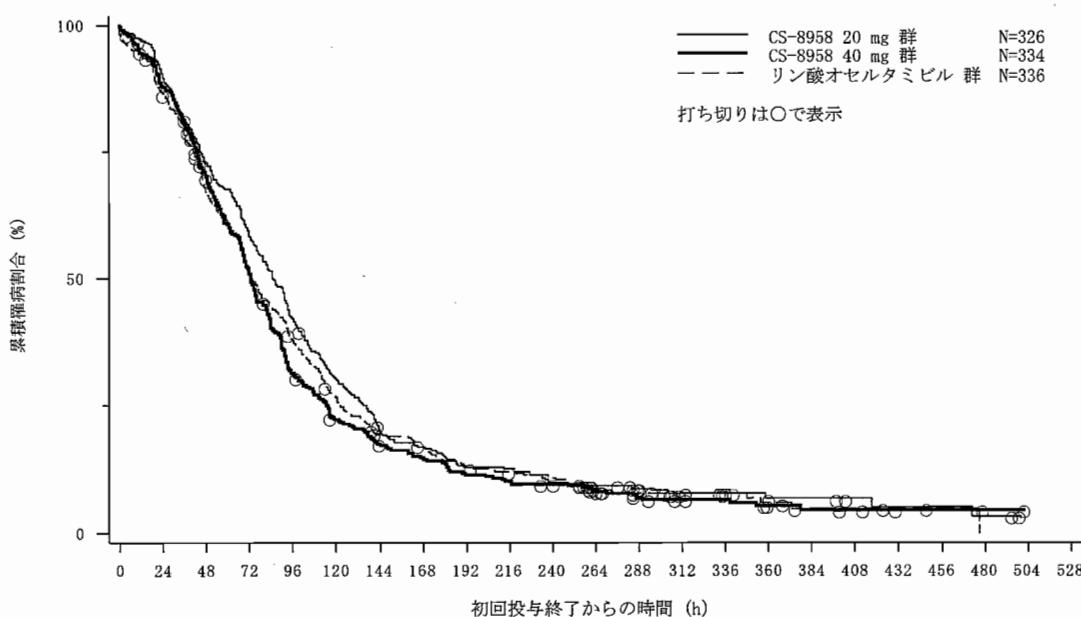


図 2.7.6.10-2 インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット FAS
：第 III 相国際共同試験

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

(h)

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群
被験者数	326	334	336
算術平均値	106.2	95.0	98.2
標準偏差	87.9	85.8	86.4
最小値	0.0	0.0	0.0
最大値	500.0	501.8	477.0
中央値 ^{a)}	85.8	73.0	73.6
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	76.5~92.8	68.4~80.8	68.5~83.3
中央値の差 ^{b)}	12.2	-0.6	-
中央値の差の 95%信頼区間	-1.5~17.2	-9.9~6.9	-
P 値 ^{c)}	0.1043	0.7481	-

a) カプランマイヤー法により推定

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

10.5.1.2 主要評価項目の副次解析

1) インフルエンザ罹病時間のリン酸オセルタミビルとの比較（共変量で調整した Cox 回帰）

CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群のインフルエンザ罹病時間 (FAS) を共変量で調整した Cox 回帰を用いて比較した結果を表 2.7.6.10-7 に示す。盲検下レビューの結果をもと

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

に、共変量として実施国、ウイルス型、開始時インフルエンザ総症状スコア、喫煙習慣の有無、性別、及びインフルエンザワクチン接種の有無（20[]年[]月以降）を選択した。

共変量で調整した 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 20 mg 群で 0.916 (0.781～1.075)、CS-8958 40 mg 群で 1.047 (0.893～1.228) 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 2.7.6.10-7 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

		ハザード比	95%信頼区間		P 値
投与群	CS-8958 20 mg 群	0.916	0.781	～ 1.075	0.2834
	CS-8958 40 mg 群	1.047	0.893	～ 1.228	0.5685
	リン酸オセルタミビル群	-	-	-	-
実施国	日本以外	0.893	0.750	～ 1.064	0.2065
	日本	-	-	-	-
ウイルス型	AH3 型	1.035	0.896	～ 1.195	0.6407
	B 型	0.963	0.239	～ 3.879	0.9577
	陰性	0.746	0.486	～ 1.145	0.1799
	AH1 型	-	-	-	-
開始時インフルエンザ総症状スコア ^{a)}		0.913	0.894	～ 0.933	<0.0001
喫煙習慣の有無		あり	0.947	0.820	～ 1.093
なし		-	-	-	-
性別	男	1.259	1.098	～ 1.444	0.0010
	女	-	-	-	-
インフルエンザワクチ ン接種の有無		あり	1.379	1.160	～ 1.639
なし		-	-	-	-

a) 連続量

2) インフルエンザ罹病時間の CS-8958 用量間の比較

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間 (FAS) を CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群で比較した結果を表 2.7.6.10-8 に示す。

CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群とのインフルエンザ罹病時間の中央値の差 (CS-8958 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 群) (95%信頼区間) は -12.8 (-18.2～-0.4) h であり、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短く、用量反応関係が示された (一般化ウイルコクソン検定 : $P = 0.0384$)。

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 2.7.6.10-8 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

CS-8958 40 mg 群 の中央値 ^{a)}	CS-8958 20 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)} (h)
73.0	85.8	-12.8	-18.2 ~ -0.4	0.0384

a) カプランマイヤー法により推定

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

c) CS-8958 20 mg 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

10.5.2 副次評価項目

10.5.2.1 体温が平熱に回復するまでの時間

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

体温が平熱に回復するまでの時間 (FAS) のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.10-3 に、要約統計量を表 2.7.6.10-9 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 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群、及びリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復した。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 58.0 h、CS-8958 40 mg 群で 55.3 h、リン酸オセルタミビル群で 54.7 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は、20 mg 群で 3.3 (-2.8~9.1) h、40 mg 群で 0.6 (-5.8~5.7) h 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 (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

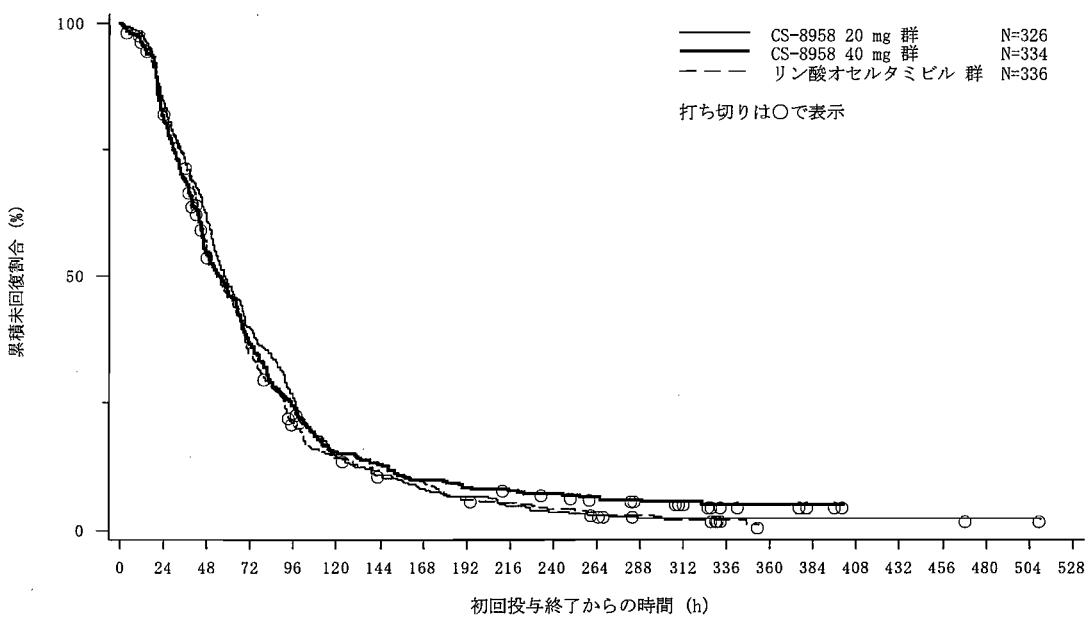


図 2.7.6.10-3 体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロット FAS
 : 第 III 相国際共同試験

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
 (h)

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群
被験者数	326	334	336
算術平均値	76.6	77.0	72.1
標準偏差	67.7	75.5	62.4
最小値	0.9	0.8	1.1
最大値	509.7	400.8	353.8
中央値 ^{a)}	58.0	55.3	54.7
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	52.3～66.9	46.6～64.0	48.2～62.2
中央値の差 ^{b)}	3.3	0.6	-
中央値の差の 95%信頼区間	-2.8～9.1	-5.8～5.7	-
P 値 ^{c)}	0.3188	0.9813	-

a) カプランマイヤー法により推定

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

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 (FAS) を CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群で比較した結果を表 2.7.6.10-10 に示す。

CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群の体温が平熱に回復するまでの時間の中央値の差 (CS-8958 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 群) (95%信頼区間) は -2.7 (-9.1～3.1) h であり、CS-8958

2.7.6 個々の試験のまとめ

<u>ラニナミビルオクタン酸エステル水和物</u>	<u>イナビル吸入粉末剤 20 mg</u>
---------------------------	------------------------

40 mg 群と CS-8958 20 mg 群で体温が平熱に回復するまでの時間は同程度であった。

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

(h)

CS-8958 40 mg 群 の中央値 ^{a)}	CS-8958 20 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)}
55.3	58.0	-2.7	-9.1 ~ 3.1	0.3443

a) カブランマイヤー法により推定

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

c) CS-8958 20 mg 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

10.5.2.2 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 (FAS) の要約統計量を表 2.7.6.10-11 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 20 mg 群で 672.5、CS-8958 40 mg 群で 592.5、リン酸オセルタミビル群で 611.5 であった。また、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、20 mg 群で 61.0 (-42.0~115.0)、40 mg 群で -19.0 (-100.0~50.0) 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 (ウイルコクソンの順位和検定)。

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

(h × スコア)

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群
被験者数	326	334	336
算術平均値	912.5	913.7	901.9
標準偏差	883.0	1102.2	958.6
最小値	0	0	0
最大値	5465	7228	5336
中央値	672.5	592.5	611.5
中央値の差 ^{a)}	61.0	-19.0	-
中央値の差の 95%信頼区間	-42.0~115.0	-100.0~50.0	-
P 値 ^{b)}	0.3508	0.5277	-

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

10.5.2.3 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 (FAS) を表 2.7.6.10-12 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

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

20 mg 群で 10.8% (35/325)、CS-8958 40 mg 群で 12.0% (40/334)、リン酸オセルタミビル群で 8.9% (30/336) であり、各投与群で同程度であった。

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 20 mg 群で 65.9% (213/323)、CS-8958 40 mg 群で 72.4% (239/330)、リン酸オセルタミビル群で 62.3% (208/334) であり、CS-8958 40 mg 群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった (Fisher の正確検定 : $P = 0.0063$)。CS-8958 20 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同程度であった。

表 2.7.6.10-12 ウィルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合

(ウィルス培養検査時期ごと) FAS : 第 III 相国際共同試験

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

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

10.5.3 その他の評価項目

10.5.3.1 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）(FAS) を表 2.7.6.10-13 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 20 mg 群、CS-8958 40 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 2.7.6.10-13 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

アセトアミノフェンの総服薬量

投与群	CS-8958 20 mg 群			CS-8958 40 mg 群			リン酸オセルタミビル群		
	評価被験者数	326		334		336			
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	119	36.5	36.5	124	37.1	37.1	149	44.3	44.3
0 < ≤ 1	132	40.5	77.0	138	41.3	78.4	110	32.7	77.1
1 < ≤ 2	45	13.8	90.8	53	15.9	94.3	48	14.3	91.4
2 < ≤ 3	12	3.7	94.5	15	4.5	98.8	14	4.2	95.5
3 < ≤ 4	12	3.7	98.2	0	0.0	98.8	7	2.1	97.6
4 < ≤ 5	2	0.6	98.8	0	0.0	98.8	3	0.9	98.5
5 <	4	1.2	100.0	4	1.2	100.0	5	1.5	100.0
中央値		0.40		0.40			0.40		
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 - 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 20 mg 群			CS-8958 40 mg 群			リン酸オセルタミビル群		
	評価被験者数	326		334		336			
観察日	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)			
Day 1	175	53.7	177	53.0	144	42.9			
Day 2	103	31.6	105	31.4	109	32.4			
Day 3	59	18.1	49	14.7	62	18.5			
Day 4	41	12.6	24	7.2	27	8.0			
Day 5	18	5.5	14	4.2	17	5.1			
Day 6	6	1.8	14	4.2	14	4.2			

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

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

10.5.4 サブグループ解析

10.5.4.1 ウイルス型・亜型別の解析

10.5.4.1.1 インフルエンザ罹病時間

ウイルス型・亜型別にサブグループ解析した、インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット（FAS）を図 2.7.6.10-4 に、インフルエンザ罹病時間の要約統計量（FAS）を表 2.7.6.10-14 に示す。

AH1 型では、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 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群、及びリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復し、中央値は、CS-8958 20 mg 群で 82.9 h、CS-8958 40 mg 群で 74.0 h、リン酸オセルタミビル群で 77.5 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で 5.4（-10.7～11.6）h、CS-8958 40 mg 群で -3.5（-15.2～6.8）h であり、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった（一般化ウイルコクソン検定）。

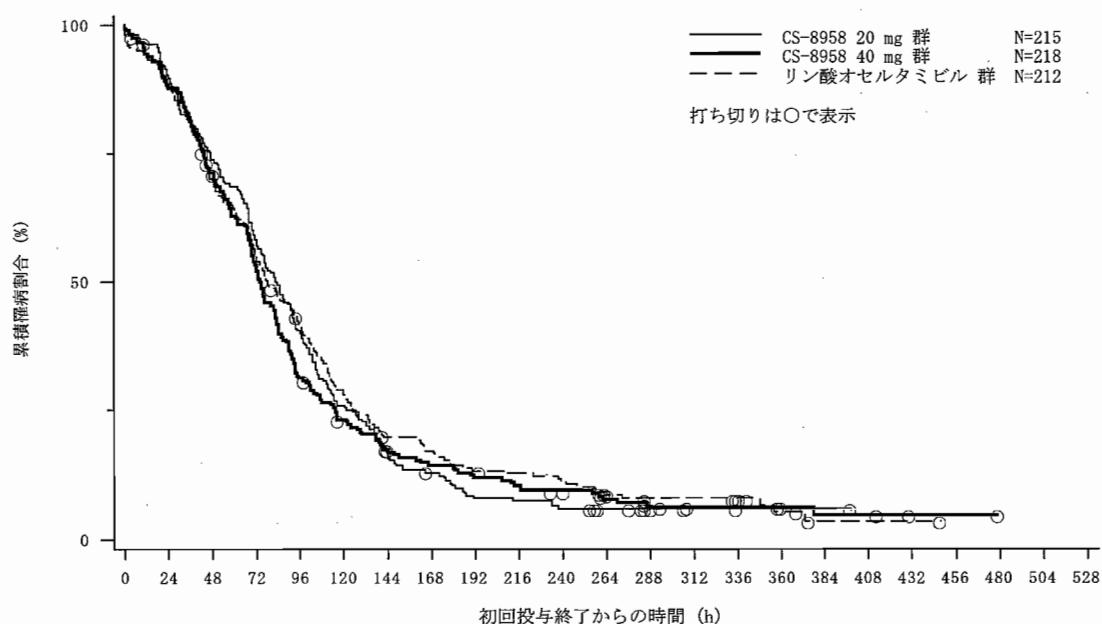
AH3 型では、インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロットで、CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群と同様な推移で回復し、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅かった。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 91.2 h、CS-8958 40 mg 群で 72.5 h、リン酸オセルタミビル群で 67.5 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で 23.7（3.4～38.7）h、CS-8958 40 mg 群で 5.0（-7.3～19.8）h であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて有意に回復が遅かった（一般化ウイルコクソン検定： $P = 0.0141$ ）。CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった（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

AH1型



AH3型

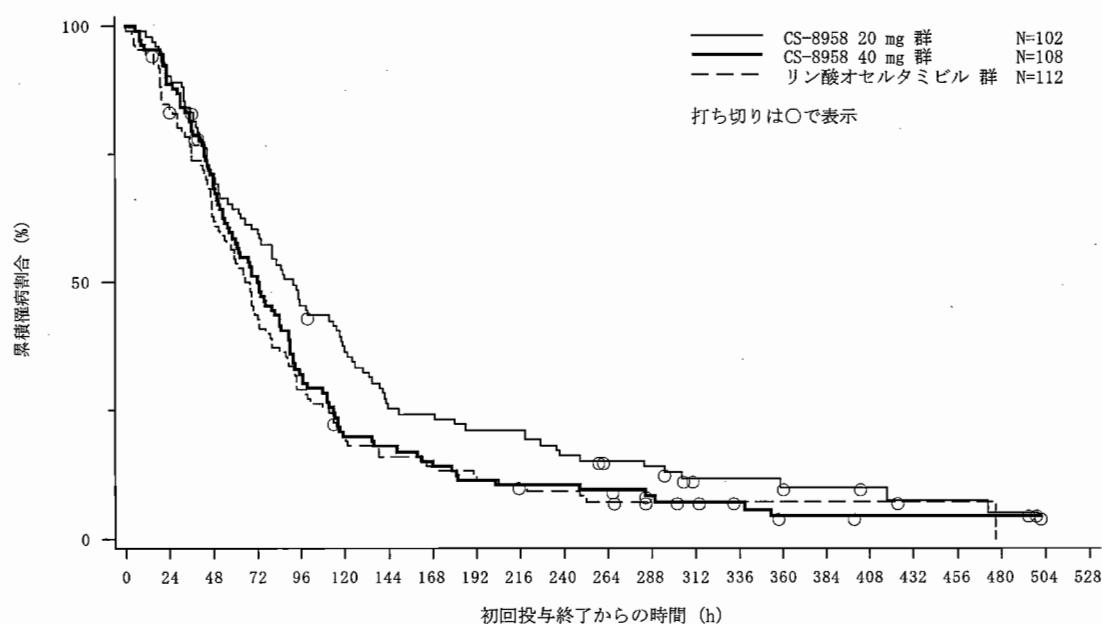


図 2.7.6.10-4 インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット
(ウイルス型・亜型別) FAS : 第 III 相国際共同試験

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 2.7.6.10-14 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

AH1 型

項目	投与群			(h)
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	215	218	212	
算術平均値	95.2	95.0	102.2	
標準偏差	69.4	83.5	86.9	
最小値	0.0	0.0	0.0	
最大値	397.7	478.7	447.3	
中央値 ^{a)}	82.9	74.0	77.5	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	73.0～91.8	69.3～82.0	70.2～93.8	
中央値の差 ^{b)}	5.4	-3.5	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-10.7～11.6	-15.2～6.8	-	
P 値 ^{c)}	0.9145	0.4617	-	

AH3 型

項目	投与群			(h)
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	102	108	112	
算術平均値	125.3	97.6	88.9	
標準偏差	114.4	91.9	86.4	
最小値	0.0	4.8	0.0	
最大値	500.0	501.8	477.0	
中央値 ^{a)}	91.2	72.5	67.5	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	71.6～116.8	57.8～88.6	53.5～76.3	
中央値の差 ^{b)}	23.7	5.0	-	
中央値の差の 95%信頼区間	3.4～38.7	-7.3～19.8	-	
P 値 ^{c)}	0.0141	0.3663	-	

a) カブランマイヤー法により推定

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

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

10.5.4.1.2 体温が平熱に回復するまでの時間（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、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）を図 2.7.6.10-5 に、体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量（FAS）を表 2.7.6.10-15 に示す。

AH1 型では、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 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群は、リン酸オセルタミビル群と同様な推移で回復した。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 57.3 h、CS-8958 40 mg 群で 57.8 h、リン酸オセルタミビル群で 63.3 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で -6.0 (-10.7~4.3) h、CS-8958 40 mg 群で -5.5 (-11.2~3.9) h であり、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった（一般化ウイルコクソン検定）。

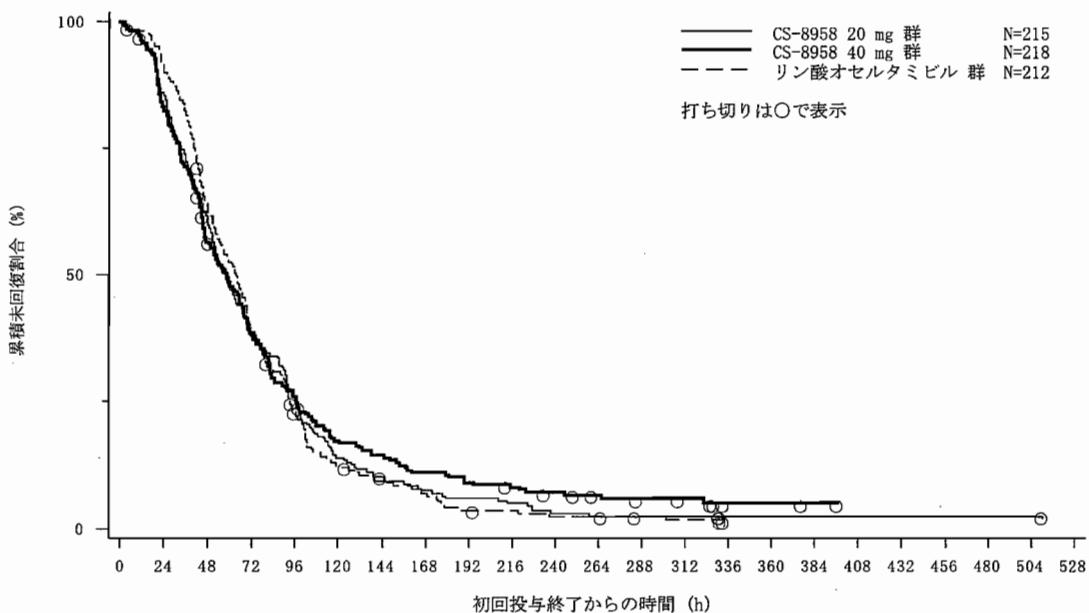
AH3 型では、体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロットで、CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群と同様な推移で回復し、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅かった。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 61.9 h、CS-8958 40 mg 群で 47.4 h、リン酸オセルタミビル群で 42.2 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で 19.7 (6.9~29.5) h、CS-8958 40 mg 群で 5.2 (-1.4~16.3) h であり、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて有意に回復が遅かった（一般化ウイルコクソン検定： $P = 0.0008$ ）。CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった（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

AH1型



AH3型

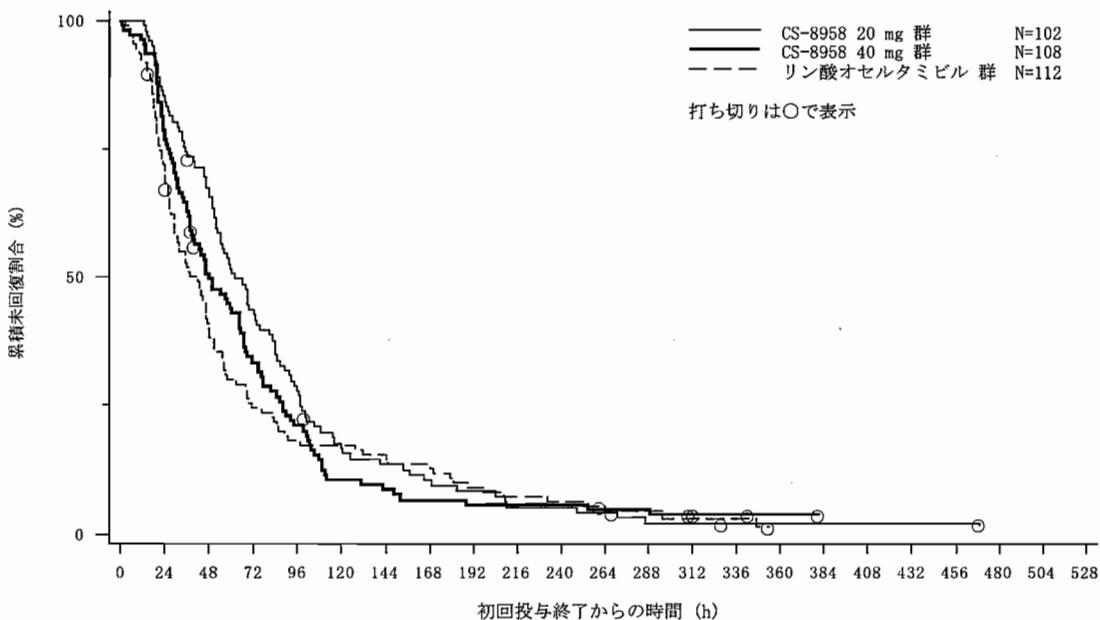


図 2.7.6.10-5 体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロット
(ウイルス型・亜型別) FAS : 第 III 相国際共同試験

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 2.7.6.10-15 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

AH1 型

項目	投与群 (h)		
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群
被験者数	215	218	212
算術平均値	75.3	79.4	73.6
標準偏差	66.1	74.4	53.0
最小値	0.9	2.6	1.1
最大値	509.7	396.0	332.6
中央値 ^{a)}	57.3	57.8	63.3
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	50.8~66.9	46.9~67.2	53.8~68.8
中央値の差 ^{b)}	-6.0	-5.5	-
中央値の差の 95%信頼区間	-10.7~4.3	-11.2~3.9	-
P 値 ^{c)}	0.3720	0.3618	-

AH3 型

項目	投与群 (h)		
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群
被験者数	102	108	112
算術平均値	81.8	69.4	67.0
標準偏差	72.7	70.4	76.1
最小値	12.8	0.8	2.8
最大値	469.0	381.1	353.8
中央値 ^{a)}	61.9	47.4	42.2
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	51.9~75.3	37.3~64.1	29.4~47.4
中央値の差 ^{b)}	19.7	5.2	-
中央値の差の 95%信頼区間	6.9~29.5	-1.4~16.3	-
P 値 ^{c)}	0.0008	0.1026	-

a) カブランマイヤー法により推定

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

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

10.5.4.1.3 ウィルス力価（ウィルス型・亜型別）

・ ウィルス型・亜型別にサブグループ解析した、検査時期ごとのウィルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合（FAS）を表 2.7.6.10-16 に示す。

AH1 型では、Visit 1（治験薬投与前）にウィ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 20 mg 群で 9.3%（20/214）、CS-8958 40 mg 群で 8.7%（19/218）、リン酸オセルタミビル群で 7.1%（15/212）であり、各投与群で同程度であった。

Visit 2 にウィルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は、CS-8958 20 mg 群で 68.1%（145/213）、CS-8958 40 mg 群で 71.8%（155/216）、リン酸オセルタミビル群で 57.1%（121/212）であり、CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった（Fisher の正確検定： $P = 0.0212$ [CS-8958 20 mg 群]、 $P = 0.0017$ [CS-8958 40 mg 群]）。

AH3 型では、Visit 1（治験薬投与前）にウィ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 20 mg 群で 9.8%（10/102）、CS-8958 40 mg 群で 13.0%（14/108）、リン酸オセルタミビル群で 7.1%（8/112）であり、各投与群で同程度であった。

Visit 2 にウィルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合は、CS-8958 20 mg 群で 61.4%（62/101）、CS-8958 40 mg 群で 72.0%（77/107）、リン酸オセルタミビル群で 71.8%（79/110）であり、CS-8958 40 mg 群及びリン酸オセルタミビル群は同程度であった。

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 2.7.6.10-16 ウィルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合
 (ウィルス型・亜型別) FAS : 第 III 相国際共同試験**

AH1 型

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 20 mg 群	214	20	9.3	2.3	-2.9 ~ 7.5	0.4810
	CS-8958 40 mg 群	218	19	8.7	1.6	-3.5 ~ 6.7	0.5938
	リン酸オセル タミビル群	212	15	7.1	-	-	-
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	213	145	68.1	11.0	1.9 ~ 20.1	0.0212
	CS-8958 40 mg 群	216	155	71.8	14.7	5.7 ~ 23.7	0.0017
	リン酸オセル タミビル群	212	121	57.1	-	-	-
Visit 3	CS-8958 20 mg 群	214	213	99.5	1.5	-0.6 ~ 3.6	0.2079
	CS-8958 40 mg 群	212	206	97.2	-0.9	-3.8 ~ 2.0	0.7512
	リン酸オセル タミビル群	206	202	98.1	-	-	-

AH3 型

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 20 mg 群	102	10	9.8	2.7	-4.8 ~ 10.1	0.6232
	CS-8958 40 mg 群	108	14	13.0	5.8	-2.1 ~ 13.7	0.1803
	リン酸オセル タミビル群	112	8	7.1	-	-	-
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	101	62	61.4	-10.4	-23.1 ~ 2.3	0.1431
	CS-8958 40 mg 群	107	77	72.0	0.1	-11.8 ~ 12.1	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	110	79	71.8	-	-	-
Visit 3	CS-8958 20 mg 群	100	99	99.0	-0.1	-2.7 ~ 2.5	1.0000
	CS-8958 40 mg 群	106	105	99.1	0.0	-2.6 ~ 2.5	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	110	109	99.1	-	-	-

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

10.5.5 日本での有効性の解析結果

10.5.5.1 インフルエンザ罹病時間（日本）

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット（日本）(FAS) を図 2.7.6.10-6 に、要約統計量を表 2.7.6.10-17 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

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 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復し、CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて回復が遅い傾向であった。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 79.5 h、CS-8958 40 mg 群で 71.6 h、リン酸オセルタミビル群で 72.1 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95% 信頼区間）は、CS-8958 20 mg 群で 7.4 (-6.1~13.0) h、CS-8958 40 mg 群で -0.5 (-11.2~6.6) h であった。

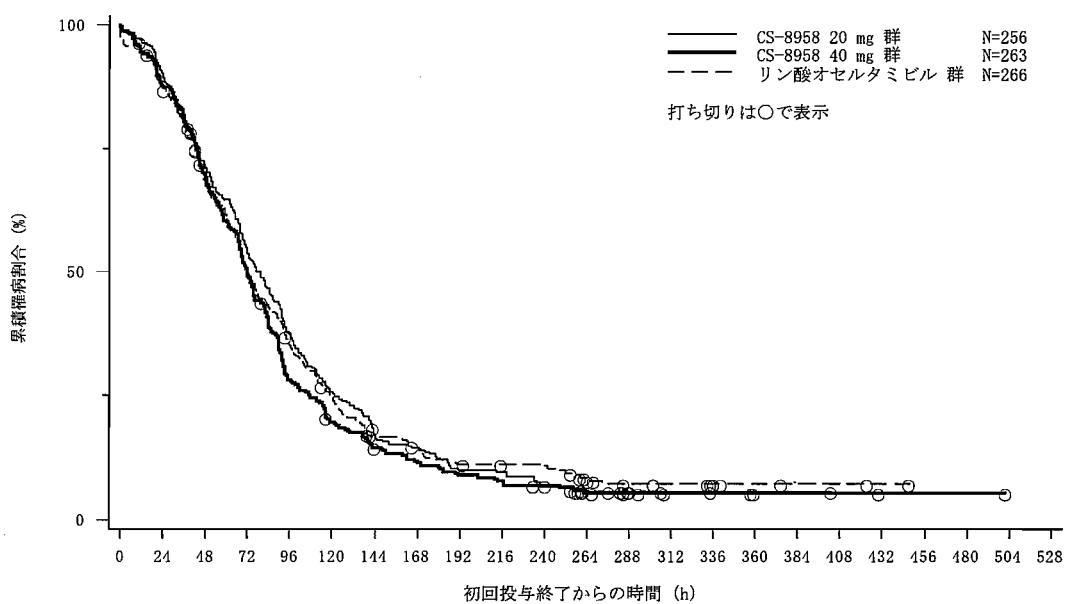


図 2.7.6.10-6 インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット（日本）
FAS：第 III 相国際共同試験

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 2.7.6.10-17 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

項目	投与群			(h)
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	256	263	266	
算術平均値	94.5	88.5	93.3	
標準偏差	71.0	74.9	80.1	
最小値	0.0	0.0	0.0	
最大値	402.6	501.8	447.3	
中央値 ^{a)}	79.5	71.6	72.1	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	70.1～89.5	67.1～79.6	67.5～81.8	
中央値の差 ^{b)}	7.4	-0.5	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-6.1～13.0	-11.2～6.6	-	
P 値 ^{c)}	0.4848	0.5995	-	

a) カプランマイヤー法により推定

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

10.5.5.2 体温が平熱に回復するまでの時間（日本）

体温が平熱に回復するまでの時間(日本)(FAS)のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.10-7 に、要約統計量を表 2.7.6.10-18 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 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群、及びリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復した。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 54.6 h、CS-8958 40 mg 群で 54.2 h、リン酸オセルタミビル群で 54.7 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差(95%信頼区間)は、20 mg 群で -0.1 (-5.1～7.4) h、40 mg 群で -0.5 (-6.4～6.1) h 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(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

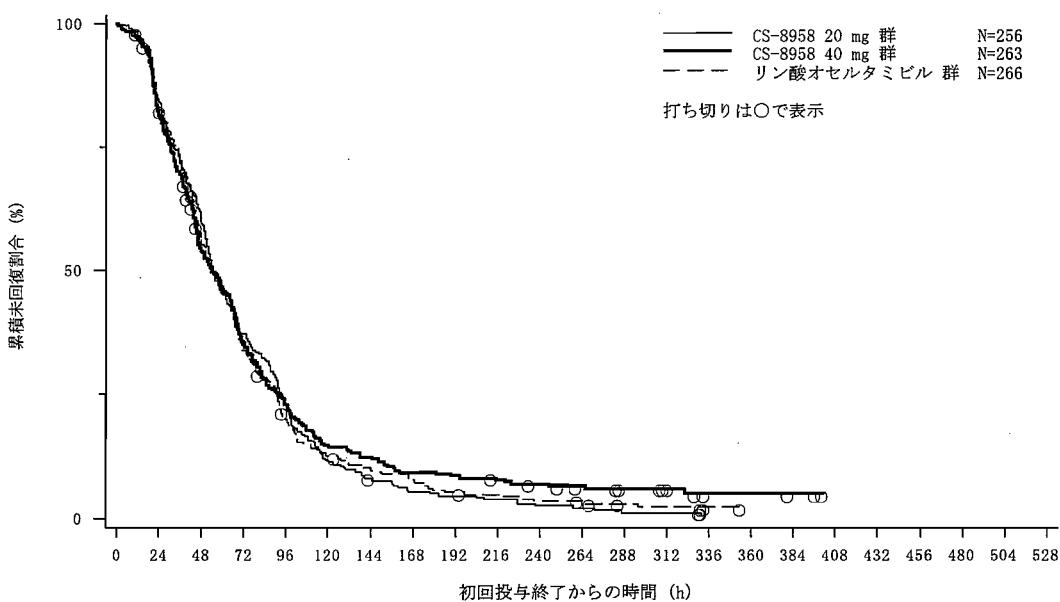


図 2.7.6.10-7 体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロット（日本）
FAS：第 III 相国際共同試験

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

項目	投与群			(h)
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	256	263	266	
算術平均値	71.0	76.7	70.4	
標準偏差	56.3	74.2	59.2	
最小値	0.9	0.8	1.1	
最大値	331.6	400.8	353.8	
中央値 ^{a)}	54.6	54.2	54.7	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	50.9～62.7	46.5～64.5	48.0～64.3	
中央値の差 ^{b)}	-0.1	-0.5	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-5.1～7.4	-6.4～6.1	-	
P 値 ^{c)}	0.7262	0.9470	-	

a) カプランマイヤー法により推定

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

10.5.5.3 ウイルス力価（日本）

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（日本）(FAS) を表 2.7.6.10-19 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

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

20 mg 群で 9.8% (25/255)、CS-8958 40 mg 群で 11.8% (31/263)、リン酸オセルタミビル群で 7.9% (21/266) であり、各投与群で同程度であった。

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 20 mg 群で 66.5% (169/254)、CS-8958 40 mg 群で 72.4% (189/261)、リン酸オセルタミビル群で 60.2% (159/264) であり、CS-8958 40 mg 群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった (Fisher の正確検定 : $P = 0.0041$)。

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

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 20 mg 群	255	25	9.8	1.9	-3.0 ~ 6.8	0.5371
	CS-8958 40 mg 群	263	31	11.8	3.9	-1.2 ~ 9.0	0.1457
	リン酸オセルタミビル群	266	21	7.9	-	-	-
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	254	169	66.5	6.3	-2.0 ~ 14.6	0.1452
	CS-8958 40 mg 群	261	189	72.4	12.2	4.2 ~ 20.2	0.0041
Visit 3	リン酸オセルタミビル群	264	159	60.2	-	-	-
	CS-8958 20 mg 群	255	254	99.6	0.8	-0.7 ~ 2.3	0.6236
	CS-8958 40 mg 群	259	255	98.5	-0.4	-2.4 ~ 1.6	1.0000
	リン酸オセルタミビル群	259	256	98.8	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

10.5.6 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 (IC_{50}) 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。

10.5.6.1 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 976 名 (CS-8958 20 mg 群 320 名、CS-8958 40 mg 群 330 名、リン酸オセルタミビル群 326 名) のうち、874 名 (CS-8958 20 mg 群 279 名、CS-8958 40 mg 群 297 名、リン酸オセルタミビル群 298 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 572 名 (CS-8958 20 mg 群 184 名、CS-8958 40 mg 群 194 名、リン酸オセルタミビル群 194 名)、AH3 型が 299 名 (CS-8958 20 mg 群 93 名、CS-8958 40 mg 群 103 名、リン酸オセルタミビル群 103 名) 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

あり、B型は3名（CS-8958 20 mg群2名、リン酸オセルタミビル群1名）であった。

Visit 1で分離されたウイルスに対するR-125489のIC₅₀（最小値～最大値）は、AH1型で0.45～4.4 nM、AH3型で0.78～4.4 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（3名）では19～24 nMであった。

オセルタミビル活性体のIC₅₀（最小値～最大値）は、AH1型で89～1500 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0.27～1.4 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（3名）では18～25 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、336名（CS-8958 20 mg群112名、CS-8958 40 mg群104名、リン酸オセルタミビル群120名）であった。ウイルス型別には、AH1型が211名（CS-8958 20 mg群71名、CS-8958 40 mg群61名、リン酸オセルタミビル群79名）、AH3型が122名（CS-8958 20 mg群39名、CS-8958 40 mg群43名、リン酸オセルタミビル群40名）であり、B型は3名（CS-8958 20 mg群2名、リン酸オセルタミビル群1名）であった。

Visit 3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、17名（CS-8958 20 mg群7名、CS-8958 40 mg群4名、リン酸オセルタミビル群6名）であり、AH1型が12名（CS-8958 20 mg群6名、CS-8958 40 mg群2名、リン酸オセルタミビル群4名）、AH3型が5名（CS-8958 20 mg群1名、CS-8958 40 mg群2名、リン酸オセルタミビル群2名）であった。

10.5.6.2 ウィルスが耐性化したと疑われる被験者及び耐性ウィ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IC₅₀及びオセルタミビル活性体のIC₅₀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、Visit 1に比べて4倍以上の値を示したものはない。

Visit 1でR-125489のIC₅₀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つた。一方、オセルタミビル活性体のIC₅₀が100 nM以上のウイルスが分離された被験者は、AH1型で572名中571名（CS-8958 20 mg群184名、CS-8958 40 mg群194名、リン酸オセルタミビル群193名）であり、AH3型299名及びB型3名では認められなかつた。

10.5.6.3 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の検体に対して、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。RT-PCR/RFLP法でH274Y変異が確認されなかつた検体のみ、ウイルス遺伝子配列の解析を実施した。

AH1型と判定された被験者のVisit 1の検体（646検体）に対して、H274Yの有無を確認したところ、644検体でH274Y変異が確認された。H274Y変異なしと判定された1検体でウイルス遺伝子配列を解析したところ、H274Y変異は認められなかつた。なお、1検体では測定不能であった。よって、AH1型と判定された被験者のほとんどは、オセルタミビル耐性株に

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

感染していたことが示唆された。

10.6 安全性の結果

10.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.10-20 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.10-21 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 2.7.6.10-22 に示す。

10.6.1.1 有害事象の発現率及び内訳

有害事象の発現率は、CS-8958 20 mg 群で 25.5% (83/326)、CS-8958 40 mg 群で 24.9% (84/337)、CS-8958 投与群全体で 25.2% (167/663)、リン酸オセルタミビル群で 26.8% (90/336) であった。CS-8958 各群の発現率はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。

CS-8958 20 mg 群及びCS-8958 40 mg 群のいずれかで発現率が 1%以上であった有害事象は、下痢 (CS-8958 20mg 群 5.5%、CS-8958 40mg 群 7.7%、リン酸オセルタミビル群 7.7%、以下同順)、悪心 (2.1%、1.2%、1.8%)、浮動性めまい (1.8%、0.9%、0.0%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (1.2%、1.5%、0.6%)、血小板数増加 (1.8%、0.9%、0.3%)、鼻咽頭炎 (0.9%、3.6%、2.4%)、胃腸炎 (0.0%、1.2%、0.0%) であった。その他に、リン酸オセルタミビル群で発現率が 1%以上であった有害事象は、嘔吐 (0.3%、0.3%、2.4%)、口腔ヘルペス (0.9%、0.6%、1.2%)、頭痛 (0.9%、0.3%、1.2%)、及び蕁麻疹 (0.9%、0.6%、1.2%) であった。

下痢、悪心、及び鼻咽頭炎は、CS-8958 全体及びリン酸オセルタミビル群のいずれでも 1%以上に発現した。浮動性めまい、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び血小板数増加は、CS-8958 全体で 1%以上に発現したが、リン酸オセルタミビル群では発現率が低かった。嘔吐は、リン酸オセルタミビル群で 1%以上に発現したが、CS-8958 全体では発現率が低かった。

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 2.7.6.10-20 有害事象発現状況（全実施国）：第 III 相国際共同試験

投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 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	%
評価被験者数	326	-	337	-	663	-	336	-
有害事象（すべて）	83	25.5	84	24.9	167	25.2	90	26.8
有害事象（関連あり）	36	11.0	44	13.1	80	12.1	42	12.5
重篤な有害事象（すべて）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.6
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）	4	1.2	3	0.9	7	1.1	6	1.8
重度の有害事象（関連あり）	2	0.6	1	0.3	3	0.5	1	0.3
有害事象発現による中止（すべて）	4	1.2	3	0.9	7	1.1	1	0.3

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 2.7.6.10-21 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（1/4）

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		CS-8958 全群		リン酸オセル タミビル群	
		評価被験者数	326	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
血液および リンパ系障害	貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
心臓障害	動悸	1	0.3	1	0.3	2	0.3	0	0.0
	頻脈	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	心室性期外収縮	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
胃腸障害	腹部膨満	3	0.9	0	0.0	3	0.5	0	0.0
	腹痛	2	0.6	0	0.0	2	0.3	1	0.3
	下腹部痛	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	上腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	0.9
	口唇炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	齶歯	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	下痢	18	5.5	26	7.7	44	6.6	26	7.7
	腸炎	3	0.9	2	0.6	5	0.8	1	0.3
	鼓腸	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	胃炎	1	0.3	1	0.3	2	0.3	2	0.6
	恶心	7	2.1	4	1.2	11	1.7	6	1.8
	口腔内痛	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	唾液腺痛	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	胃不快感	2	0.6	1	0.3	3	0.5	1	0.3
	口内炎	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	歯痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	嘔吐	1	0.3	1	0.3	2	0.3	8	2.4
全身障害および 投与局所様態	胸部不快感	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	胸痛	1	0.3	1	0.3	2	0.3	2	0.6
	異常感	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	発熱	1	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.3
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.3	1	0.3	2	0.3	0	0.0
	肝障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
免疫系障害	季節性アレルギー	0	0.0	1	0.3	1	0.2	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 2.7.6.10-21 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（2/4）

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		CS-8958 全群		リン酸オセル タミビル群	
		評価被験者数	326	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	1	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.3
	気管支炎	3	0.9	1	0.3	4	0.6	3	0.9
	気管支肺炎	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	胃腸炎	0	0.0	4	1.2	4	0.6	0	0.0
	単純ヘルペス	1	0.3	1	0.3	2	0.3	1	0.3
	麦粒腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	伝染性单核症	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	鼻咽頭炎	3	0.9	12	3.6	15	2.3	8	2.4
	咽頭炎	0	0.0	1	0.3	1	0.2	3	0.9
	肺炎	2	0.6	0	0.0	2	0.3	1	0.3
	鼻炎	1	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.3
	副鼻腔炎	1	0.3	0	0.0	1	0.2	2	0.6
	皮膚感染	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	上気道感染	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	口腔ヘルペス	3	0.9	2	0.6	5	0.8	4	1.2
傷害、中毒および処置合併症	結膜擦過傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	関節捻挫	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	熱傷	0	0.0	1	0.3	1	0.2	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	4	1.2	5	1.5	9	1.4	2	0.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.6	1	0.3	3	0.5	1	0.3
	血中ビリルビン増加	0	0.0	2	0.6	2	0.3	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	血中カリウム増加	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	尿中血陽性	0	0.0	1	0.3	1	0.2	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 2.7.6.10-21 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（3/4）

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		CS-8958 全群		リン酸オセル タミビル群	
		評価被験者数	326	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
臨床検査 (続き)	白血球数減少	0	0.0	2	0.6	2	0.3	1	0.3
	白血球数増加	2	0.6	3	0.9	5	0.8	1	0.3
	血小板数増加	6	1.8	3	0.9	9	1.4	1	0.3
	好酸球百分率増加	1	0.3	2	0.6	3	0.5	1	0.3
	好中球百分率減少	0	0.0	1	0.3	1	0.2	1	0.3
	単球百分率増加	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	リンパ球百分率増加	0	0.0	1	0.3	1	0.2	1	0.3
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
代謝および栄養障害	食欲減退	3	0.9	0	0.0	3	0.5	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.3
	背部痛	2	0.6	0	0.0	2	0.3	0	0.0
	筋痛	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	四肢痛	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	頸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	腱鞘炎	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	筋骨格硬直	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
神経系障害	浮動性めまい	6	1.8	3	0.9	9	1.4	0	0.0
	味覚異常	2	0.6	0	0.0	2	0.3	0	0.0
	頭痛	3	0.9	1	0.3	4	0.6	4	1.2
	第4脳神経麻痺	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	片頭痛	1	0.3	1	0.3	2	0.3	0	0.0
	嗅覚錯誤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	緊張性頭痛	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	ワレンベルグ症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
精神障害	異常な夢	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
腎および尿路障害	夜間頻尿	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	蛋白尿	1	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.3
生殖系および乳房障害	月経前症候群	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	性器出血	1	0.3	0	0.0	1	0.2	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 2.7.6.10-21 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（4/4）

器官別大分類 (SOC)	投与群 基本語 (PT)	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		CS-8958 全群		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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.6
	喀血	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	咽喉頭疼痛	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	アレルギー性鼻炎	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	上気道の炎症	1	0.3	0	0.0	1	0.2	2	0.6
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	そう痒症	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	発疹	1	0.3	0	0.0	1	0.2	2	0.6
	蕁麻疹	3	0.9	2	0.6	5	0.8	4	1.2
血管障害	皮脂欠乏症	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	拡張期高血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	静脈瘤	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0

MedDRA/J ver.11.0

10.6.1.2 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 20 mg 群で 11.0% (36/326)、CS-8958 40 mg 群で 13.1% (44/337)、CS-8958 投与群全体で 12.1% (80/663)、リン酸オセルタミビル群で 12.5% (42/336) であった。CS-8958 各群の発現率はリン酸オセルタミビル群と同程度であった。

CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群のいずれかで発現率が 1%以上であった、因果関係が「関連あり」の有害事象は、下痢 (CS-8958 20mg 群 4.6%、CS-8958 40mg 群 6.5%、リン酸オセルタミビル群 6.5%、以下同順)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (1.2%、0.9%、0.6%) であった。その他に、リン酸オセルタミビル群で発現率が 1%以上であった、因果関係が「関連あり」の有害事象は、恶心 (0.9%、0.9%、1.5%)、及び嘔吐 (0.3%、0.3%、1.5%) であった。

下痢は、CS-8958 全体及びリン酸オセルタミビル群のいずれでも 1%以上に発現した。嘔吐は、リン酸オセルタミビル群で 1%以上に発現したが、CS-8958 全体では発現率が低かった。

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 2.7.6.10-22 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（1/2）

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		CS-8958 全群		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	%
血液および リンパ系障害	貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
心臓障害	動悸	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	心室性期外収縮	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
胃腸障害	腹部膨満	3	0.9	0	0.0	3	0.5	0	0.0
	腹痛	2	0.6	0	0.0	2	0.3	0	0.0
	上腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	下痢	15	4.6	22	6.5	37	5.6	22	6.5
	腸炎	2	0.6	2	0.6	4	0.6	0	0.0
	胃炎	1	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.3
	悪心	3	0.9	3	0.9	6	0.9	5	1.5
	口腔内痛	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	唾液腺痛	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	胃不快感	1	0.3	1	0.3	2	0.3	1	0.3
	口内炎	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	嘔吐	1	0.3	1	0.3	2	0.3	5	1.5
全身障害および 投与局所様態	胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	異常感	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	発熱	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	肝障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
感染症および寄 生虫症	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	胃腸炎	0	0.0	2	0.6	2	0.3	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	4	1.2	3	0.9	7	1.1	2	0.6
	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	2	0.6	0	0.0	2	0.3	1	0.3
	血中ビリルビン増 加	0	0.0	2	0.6	2	0.3	0	0.0
	γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増 加	0	0.0	1	0.3	1	0.2	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 2.7.6.10-22 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 (2/2)

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		CS-8958 全群		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	%
臨床検査 (続き)	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	白血球数減少	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	白血球数増加	1	0.3	1	0.3	2	0.3	0	0.0
	好酸球百分率増加	1	0.3	1	0.3	2	0.3	1	0.3
代謝および栄養障害	食欲減退	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	四肢痛	1	0.3	0	0.0	1	0.2	0	0.0
神経系障害	浮動性めまい	2	0.6	2	0.6	4	0.6	0	0.0
	味覚異常	2	0.6	0	0.0	2	0.3	0	0.0
	頭痛	2	0.6	0	0.0	2	0.3	1	0.3
	嗅覚錯誤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
精神障害	異常な夢	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
腎および尿路障害	夜間頻尿	0	0.0	1	0.3	1	0.2	0	0.0
	蛋白尿	1	0.3	0	0.0	1	0.2	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	発疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	蕁麻疹	1	0.3	1	0.3	2	0.3	1	0.3

MedDRA/J ver.11.0

10.6.1.3 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 群で下痢、急性副鼻腔炎、肺炎、及び蕁麻疹が各 1 名 (0.3%)、CS-8958 40 mg 群で気管支炎、気管支肺炎、及び異常な夢が各 1 名 (0.3%)、リン酸オセルタミビル群で気管支炎が 2 名 (0.6%)、頭痛、ワレンベルグ症候群、上気道の炎症、蕁麻疹が各 1 名 (0.3%) であった。ワレンベルグ症候群を除くすべての有害事象は回復しており、ワレンベルグ症候群は軽快した。

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 20 mg 群で下痢及び蕁麻疹が各 1 名、CS-8958 40 mg 群で異常な夢（症例報告書上の記載：frequent night dream）が 1 名、リン酸オセルタミビル群で気管支炎が 1 名であった。

CS-8958 投与群全体及びリン酸オセルタミビル群ともに 1%以上に発現した、下痢、恶心、及び鼻咽頭炎の重症度分布は、CS-8958 投与群全体とリン酸オセルタミビル群でほぼ同様であった。下痢、恶心は多くが軽度であり、鼻咽頭炎は半数以上が中等度であった。

CS-8958 群全体で 1%以上に発現し、リン酸オセルタミビル群で発現率が低かった有害事象のうち、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血小板数増加は、すべて軽度であつ

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

た。浮動性めまいは、CS-8958 20 mg 群で中等度が 2 名認められたが（軽度は 4 名）、CS-8958 40 mg 群ではすべて軽度（3 名）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。

10.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の発現状況

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 2 名に発現し、その内訳は、肺炎 1 名（リン酸オセルタミビル群）及びワレンベルグ症候群 1 名（リン酸オセルタミビル群）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。CS-8958 投与群では、有害事象の評価対象外である Visit 4 以降に発現した細菌性腸炎が 1 名（CS-8958 20 mg 群）報告された以外には、重篤な有害事象は発現しなかった。細菌性腸炎は、薬剤治療により発現 4 日後に回復した。発現日は、CS-8958 服用日から 16 日後であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。なお、CS-8958 40 mg 群の 1 名で、治験薬を服用した後に妊娠していることが判明し、出産まで追跡調査することとした。

10.6.3 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、リン酸オセルタミビル群とともに、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、リン酸オセルタミビル群とともに、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除去して、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異常値はなく、また、重度の有害事象と判定された臨床検査異常もなかった。

10.6.4 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。

10.7 結論

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間で、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群の中央値の差の 95% 信頼区間の上限は 18 時間未満であり、CS-8958 はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であることが検証された。また、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短く、用量反応関係が示された。

安全性については、有害事象の発現率はいずれも各投与群で同程度であり、CS-8958 各群はリン酸オセルタミビルと比べて、安全性に大きな問題はなく、また、CS-8958 20 mg 群と

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

CS-8958 40 mg 群の安全性に大きな違いは認められなかった。

以上より、CS-8958 はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬であり、40 mg が至適臨床用量と考えられた。

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

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復投与試験—

資料番号 5.3.5.1-4

11.1 治験方法

11.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 治験方法の概略：第 II 相反復投与試験（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 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った。 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付けを検討した。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	[REDACTED]
治験期間	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日（最初の被験者の同意取得日）～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]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 1) インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、治験責任医師又は治験分担医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者 2) 同意取得時の体温が、37.5°C以上（腋窩）の患者 3) 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〕、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が最初に発現してから、36時間以内の患者 4) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者 2. 除外基準 1) 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（肺炎、気管支炎、耳炎、副鼻腔炎など）が疑われる患者（二次感染を含む） 2) 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〕、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗、鼻症状、喉の痛み、咳）が認められた患者（インフルエンザウイルス感染症発症日時以降は除く） 3) 慢性の呼吸器疾患（慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息など）を有する患者 4) 慢性の腎機能障害を有する患者 5) リン酸オセルタミビル又はザナミビル水和物に対し過敏症の既往を有する患者 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など）の患者 7) アルコール又はその他の薬物依存の既往を有する患者 8) 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 9) CS-8958 の治験に過去に参加した患者 10) 同意取得前12週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者 11) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者

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 2.7.6.11-1 治験方法の概略：第Ⅱ相反復投与試験（2/4）

対象（続き）	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當と判断した患者
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、2群並行群間二重盲検比較試験（ダブルダミー法） <ol style="list-style-type: none"> 1. 用法・用量 <ol style="list-style-type: none"> 1) CS-8958 : 1回 20 mg 又はプラセボを 1日 1回吸入投与 2) リン酸オセルタミビル : 1回 75 mg（オセルタミビルとして）又はプラセボを 1日 2回経口投与 2. 投与期間 <ol style="list-style-type: none"> 1) CS-8958 : 2 日間 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 : 140 名 (CS-8958 群 : 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) : 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 (per protocol set: PPS) : 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)
治験薬	CS-8958 [] mg [] : CS-8958 を [] mg 含有する [] (ロット番号 08958[]H[]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 08958[]H[]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 08958[]S[]T03)
投与方法	1. 被験薬 (CS-8958) 及びそのプラセボ CS-8958 群には CS-8958 [] mg [] 個を、リン酸オセルタミビル群には CS-8958 プラセボ [] 個を、専用の吸入用容器（吸入器 A*）を用いて 1 日 1 回 2 日間吸入投与した。 2. 対照薬（リン酸オセルタミビル）及びそのプラセボ CS-8958 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	同意取得時から Visit 4 来院時までに、発熱やインフルエンザ症状が激しく、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できることとした。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 を目安とし、1 日最大 1500 mg を限度とした。
評価項目	1. 有効性 1) 主要評価項目 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 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。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。

* : 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 2.7.6.11-1 治験方法の概略：第Ⅱ相反復投与試験（3/4）

評価項目（続き）	2) 副次評価項目
	i) 体温が平熱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°C 以下）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。
	ii) 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。
	iii) 全インフルエンザ症状の改善割合 Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに、168 時間後までの、全インフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善した被験者の累積割合を評価した。
	iv) 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°C 以下）まで回復した被験者の累積割合を評価した。
	v) 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。
	vi) 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 2.7.6.11-2 参照
統計解析手法	有効性の主要な解析対象集団は PPS としたが、主要評価項目及び副次評価項目では FAS を対象とした解析も行った。安全性の解析対象は安全性解析対象集団とした。 仮説検定の有意水準は両側 5% とした。
1. 有効性	<p>1) 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間</p> <p>i) 主解析 CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差（CS-8958 群 - リン酸オセルタミビル群）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。また、リン酸オセルタミビル群を対照群として、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。 なお、治験終了時又は中止時まですべての症状の改善が 21.5 時間以上継続することが確認できなかった場合は、患者日記採用範囲内の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。</p> <p>ii) 副次解析 Cox 回帰を用い、CS-8958 群のリン酸オセルタミビル群に対するハザード比及びその 95% 信頼区間を算出した。また、主要評価項目に影響を与えると考えられる背景因子を共変量として、同様の解析を行った。</p>
2) 副次評価項目	<p>i) 体温が平熱に回復するまでの時間 CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群との中央値の差を算出し、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。また、リン酸オセルタミビル群を対照群として、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、体温が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、主要評価項目の副次解析と同様の解析を実施した。</p> <p>ii) 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 群とリン酸オセルタミビル群との平均値の差及びその 95% 信頼区間を算出した。</p>

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 2.7.6.11-1 治験方法の概略：第 II 相反復投与試験（4/4）

統計解析手法 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> iii) 全インフルエンザ症状の改善割合 全インフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に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 群とリン酸オセルタミビル群との累積回復割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。 iv) 体温の平熱への回復割合 体温が平熱まで回復した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 群とリン酸オセルタミビル群との累積回復割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。 v) 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。CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群と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て、ウイルコクソンの順位和検定を行った。 vi) ウィルス力価 ウィルス力価は対数変換値を用い、群別に検査時期ごとに要約統計量を算出した。検出限界値未満（1.5 未満）の場合は 1.5 として扱った。 各検査時期のウィルス力価に対し、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た。リン酸オセルタミビル群を対照群として、Fisher の正確検定を行い、検出限界値未満となる割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。 Visit 1 のウィルス力価を共変量とした共分散分析を用いて、CS-8958 群の Visit 2 のウィルス力価をリン酸オセルタミビル群と比較した。
3) その他の解析	<ul style="list-style-type: none"> i) 全身系症状の改善時間、呼吸器系症状の改善時間、インフルエンザ各症状の改善時間、インフルエンザ各症状スコアの AUC の要約統計量を群別に算出し群間で比較した。 ii) Visit 1 の投与終了後各時点の体温、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、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。 iv) ウィルス抗体価の比（Visit 5 のウィルス抗体価／Visit 1 のウィルス抗体価）を群別に集計した。
2. 安全性	
1) 有害事象	<p>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。重篤な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。</p>
2) 臨床検査値	<p>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、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。尿検査について、投与前と投与後とのクロス頻度表を作成した。さらに、臨床検査値の正異判定について、投与前後のシフトテーブルを作成した。</p>
3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）	<p>投与群ごとに、血圧（収縮期、拡張期）及び脈拍数について、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を作成した。</p>

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 2.7.6.11-2 評価スケジュール：第II相反復投与試験

時 期	治験薬評価期間 a)								抗体検査
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	~	Day 15	
	Visit 1 投与前		Visit 2			Visit 3		Visit 4	Visit 5
項目	投与後								
同意取得 被験者背景 被験者登録	● ● ●								
治験薬投与 CS-8958 リン酸オセルタミビル		● ●	● ^{b)} ●						
服薬状況		●		●			●		● ^{d)}
血圧/脈拍数	●							●	
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	● ● ●			●			●		●
患者日記 インフルエンザ症状 体温		● ^{e)} (4) ● ^{e)} (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● ^{f)} (4)
有害事象		◀							▶

() 内は1日あたりの回数

a) 治験薬評価期間中に中止となった場合、Visit 4 に規定された検査を実施した。また、被験者の協力が得られる限り、Visit 5 (Day 22) に規定された検査についても実施した。

b) 朝食後 (12:00まで) に投与を行った。

c) 初回投与が 17:00 以降の被験者は Day 6 朝食後まで投与を行った。

d) Visit 3 来院時に治験薬投与が終了していなかった場合に実施した。

e) 帰宅後から測定・観察を開始した。

f) 来院時まで測定・観察を行った。

11.1.2 被験者数の設定根拠

本治験は、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との相対的な位置付けを検討することを目的とした。目標被験者数は、仮に CS-8958 の効果がプラセボと同程度であった場合、リン酸オセルタミビルとの効果の差を有意差をもって検出できる被験者数として設定した。プラセボとリン酸オセルタミビルの効果の差の見積もりは、リン酸オセルタミビルのこれまでの臨床試験成績から、概ね 30~36 時間程度であると推測した。

第 II 相単回投与試験の結果、インフルエンザ罹病時間の分布は対数正規分布のあてはまりがよく、リン酸オセルタミビル群のインフルエンザ罹病時間の対数変換後の平均値は 4.42(実測の中央値として 83 時間)、標準偏差は 0.88 であった。よって、リン酸オセルタミビル群の対数変換後の平均値を 4.4、標準偏差を 0.9、1.0、1.1 とし、CS-8958 がリン酸オセルタミビ

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

ルに対して36時間劣ると仮定した場合の検出力を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（表2.7.6.11-3）。

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

1群あたりの被験者数	対数変換後の標準偏差		
	0.9	1.0	1.1
60名	84.0%	78.6%	74.2%
70名	89.0%	84.7%	79.2%
80名	92.2%	89.1%	84.3%

この結果、各群の対数変換後の標準偏差を1.0とした場合、1群70名で80%の検出力を満たすため、目標被験者数を各群70名（2群で計140名）と設定した。

11.1.3 用法・用量の設定根拠

CS-8958の用法・用量は、1回20mgの1日1回、2日間吸入投与とした。第II相単回投与試験の結果から、CS-8958 20 mg 単回吸入投与はインフルエンザ感染症治療に有効と考えられた。一方、CS-8958 20 mg 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。体温の平熱への回復割合は、初回投与から24時間後ではリン酸オセルタミビル群とCS-8958 20 mg 群の間に差はなかったが、48時間後ではリン酸オセルタミビル群が上回った。したがって、体温の平熱への回復割合に差が認められる初回吸入から48時間より前にCS-8958の2回目の吸入を行うことで解熱時間の短縮が期待できると考えた。

リン酸オセルタミビルの用法・用量は、市販カプセル剤の承認用法・用量である1回75mg（オセルタミビルとして）、1日2回5日間経口投与に設定した。

11.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図2.7.6.11-1に示す。

同意を取得したすべての被験者187名を無作為化した。無作為化された187名（CS-8958群93名、リン酸オセルタミビル群94名）のうち、183名（CS-8958群90名、リン酸オセルタミビル群93名）が治験を完了した。

中止被験者数は4名（CS-8958群3名、リン酸オセルタミビル群1名）であった。中止理由の内訳は、「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群2名、リン酸オセルタミビル群1名）、「併用禁止薬を処方する必要が生じた」が1名（CS-8958群）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

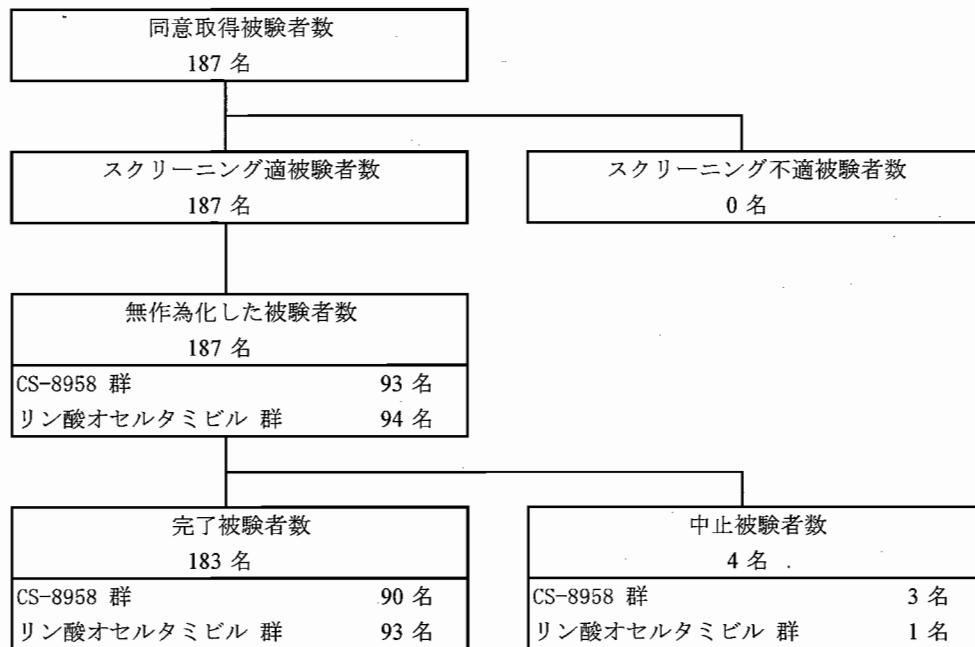


図 2.7.6.11-1 被験者の内訳：第Ⅱ相反復投与試験

11.3 解析対象

無作為化した 187 名 (CS-8958 群 93 名、リントセルタミビル群 94 名) すべてを FAS に採用した。

FAS に採用した 187 名のうち、164 名 (CS-8958 群 84 名、リントセルタミビル群 80 名) を PPS に採用した。PPS から除外した被験者は 23 名 (CS-8958 群 9 名、リントセルタミビル群 14 名) で、主な除外理由の内訳は「用法・用量違反」が 10 名 (CS-8958 群 7 名、リントセルタミビル群 3 名)、「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 8 名 (CS-8958 群 2 名、リントセルタミビル群 6 名)、「併用薬・併用療法違反」が 7 名 (CS-8958 群 2 名、リントセルタミビル群 5 名)、「選択基準・除外基準違反」が 1 名 (CS-8958 群) であった（重複あり）。

11.4 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 2.7.6.11-4 及び表 2.7.6.11-5 に示す。

主な人口統計学的及び他の基準値に投与群間で偏りは認められなかった。なお、インフルエンザウイルスの型は、AH1 型が CS-8958 群で 67%、リントセルタミビル群で 75%、AH3 型がそれぞれ 33%、25% であった。B 型はいずれの投与群にも含まれていなかった。

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 2.7.6.11-4 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

項目	投与群	CS-8958 群		リン酸オセルタミビル群	
		評価被験者数	84	被験者数	80
年齢（歳）	20～29	37	44.0	34	42.5
	30～39	22	26.2	30	37.5
	40～49	19	22.6	13	16.3
	50～59	5	6.0	0	0.0
	60～	1	1.2	3	3.8
性別	男	48	57.1	40	50.0
	女	36	42.9	40	50.0
喫煙習慣の有無	なし	55	65.5	55	68.8
	あり	29	34.5	25	31.3
開始時体温	38.5°C 未満	43	51.2	40	50.0
	38.5°C 以上	41	48.8	40	50.0
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	7	8.3	5	6.3
	12 時間以上～24 時間未満	33	39.3	31	38.8
	24 時間以上～36 時間未満	43	51.2	44	55.0
	36 時間以上	1	1.2	0	0.0
インフルエンザワクチン接種の有無	なし	69	82.1	69	86.3
	あり	15	17.9	11	13.8
ウイルス感染の判定	陰性	0	0.0	0	0.0
	陽性	84	100.0	80	100.0
ウイルス型の判定	陰性	0	0.0	0	0.0
	AH1 型	56	66.7	60	75.0
	AH3 型	28	33.3	20	25.0
	B 型	0	0.0	0	0.0
	混合型	0	0.0	0	0.0
入院・外来	入院	0	0.0	0	0.0
	外来	84	100.0	80	100.0
合併症	なし	51	60.7	56	70.0
	あり	33	39.3	24	30.0
既往歴	なし	74	88.1	70	87.5
	あり	10	11.9	10	12.5

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 2.7.6.11-5 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**

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 群	84	33.6	10.2	31.0	20	62
	リン酸オセルタミビル群	80	33.0	10.4	31.5	20	72
開始時インフルエンザ総症状スコア	CS-8958 群	84	11.8	3.0	12.0	5	19
	リン酸オセルタミビル群	80	12.1	3.1	12.0	4	19
開始時体温（°C）	CS-8958 群	84	38.51	0.67	38.40	37.5	40.3
	リン酸オセルタミビル群	80	38.54	0.71	38.45	37.5	40.7
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（h）	CS-8958 群	84	23.67	7.39	24.45	3.5	36.0
	リン酸オセルタミビル群	80	24.28	7.32	25.05	4.3	35.7
CS-8958 又はそのプロセボの 1 回目と 2 回目の投与間隔（h）	CS-8958 群	84	19.23	3.39	19.35	12.6	24.9
	リン酸オセルタミビル群	80	18.50	3.41	19.50	9.8	23.8

11.5 有効性の結果

11.5.1 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間

11.5.1.1 主要評価項目の主解析

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（PPS）を解析項目として、投与群ごとのカプランマイヤープロットを図 2.7.6.11-2 に、要約統計量を表 2.7.6.11-6 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は、CS-8958 群でリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向が認められた。インフルエンザ罹病時間の中央値は、CS-8958 群で 86.0 h、リン酸オセルタミビル群で 87.4 h であった。CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群における中央値の差（95%信頼区間）は -1.4 (-27.6~7.3) h であり、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群でインフルエンザ罹病時間は同程度であった。

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

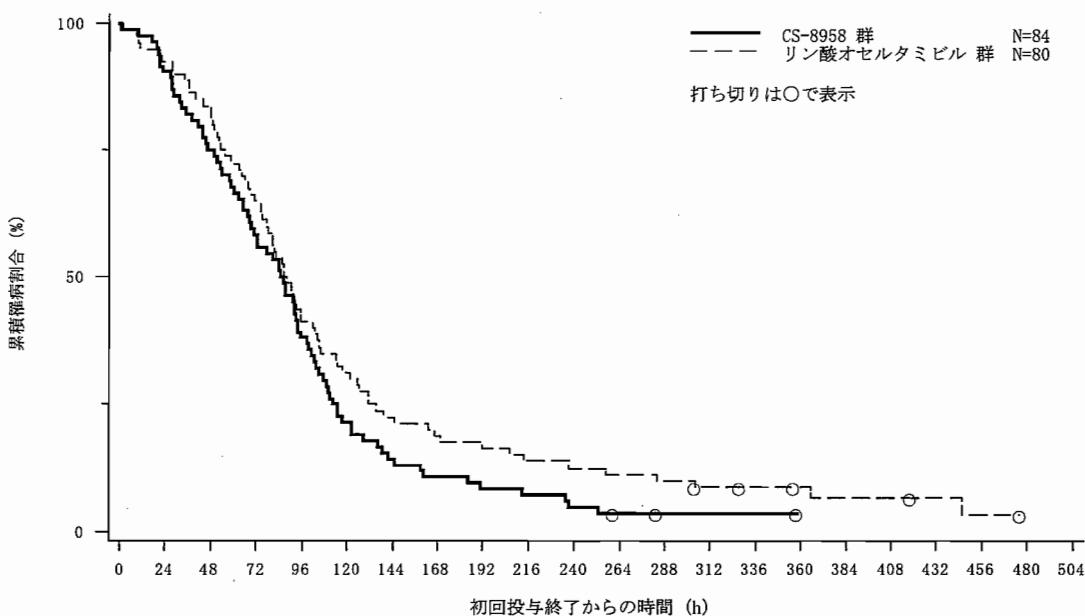


表 2.7.6.11-6 インフルエンザ罹病時間の要約統計量 PPS : 第 II 相反復投与試験
 (h)

項目	投与群	
	CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群
被験者数	84	80
算術平均値	94.1	120.1
標準偏差	66.3	103.3
最小値	0.7	1.2
最大値	357.8	475.7
中央値 ^{a)}	86.0	87.4
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	69.2~93.5	77.1~103.1
中央値の差 ^{b)}	-1.4	-
中央値の差の 95%信頼区間	-27.6~7.3	-
P 値 ^{c)}	0.2652	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 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

11.5.1.2 主要評価項目の副次解析

1) インフルエンザ罹病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)

CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群のインフルエンザ罹病時間 (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 2.7.6.11-7 に示す。盲検下レビューの結果をもとに、共変量としてウイルス型、開始時インフルエンザ総症状スコア、喫煙習慣の有無、性別、イ

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

ンフルエンザワクチン接種の有無を選択した。

共変量で調整した CS-8958 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、1.081（0.775～1.508）であった。CS-8958 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 2.7.6.11-7 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

投与群		ハザード比		95%信頼区間		P 値	
		CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群	1.081	0.775		
ウイルス型	AH3 型	1.135	-	0.800	～	1.611	0.4763
	AH1 型	-	-	-	-	-	-
開始時インフルエンザ総症状スコア ^{a)}		0.892	-	0.843	～	0.944	< 0.0001
喫煙習慣の有無	あり	1.385	-	0.983	～	1.952	0.0628
	なし	-	-	-	-	-	-
性別	男	1.377	-	0.989	～	1.917	0.0583
	女	-	-	-	-	-	-
インフルエンザワクチ ン接種の有無	あり	1.407	-	0.906	～	2.184	0.1285
	なし	-	-	-	-	-	-

a) 連続量

11.5.2 副次評価項目

11.5.2.1 体温が平熱に回復するまでの時間

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

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 2.7.6.11-3 に、要約統計量を表 2.7.6.11-8 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 群及びリン酸オセルタミビル群は同様な推移で回復した。中央値は、CS-8958 群で 60.9 h、リン酸オセルタミビル群で 65.9 h であった。CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群における中央値の差（95%信頼区間）は-5.0（-16.1～7.0）h であり、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で体温が平熱に回復するまでの時間は同程度であった。

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

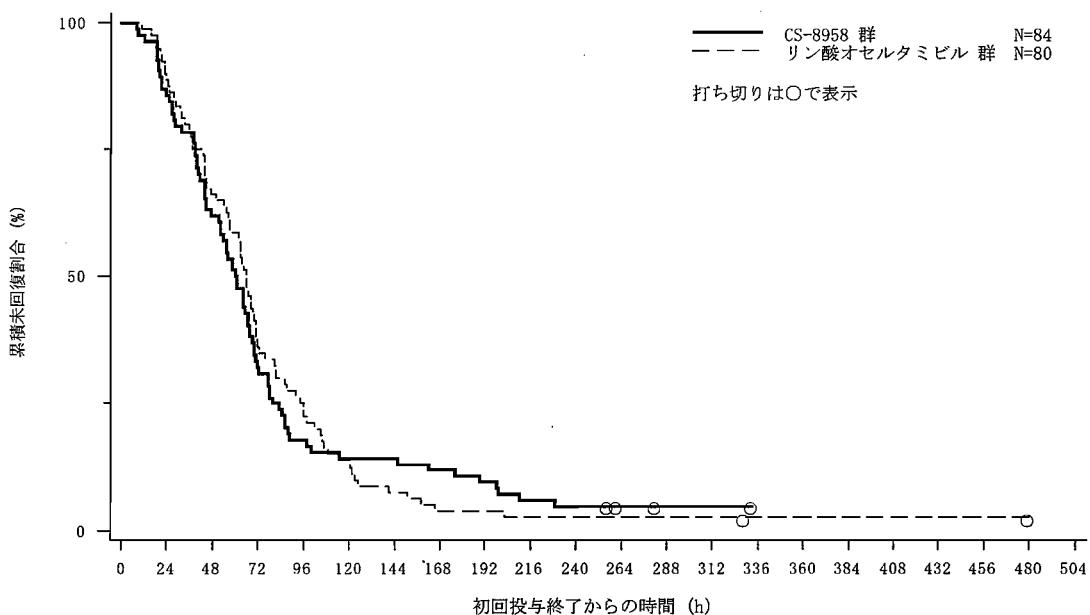


図 2.7.6.11-3 体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロット PPS
: 第 II 相反復投与試験

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
(h)

項目	投与群	
	CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群
被験者数	84	80
算術平均値	76.9	77.2
標準偏差	66.1	66.1
最小値	8.0	10.6
最大値	332.3	479.1
中央値 ^{a)}	60.9	65.9
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	51.9~67.3	56.9~70.7
中央値の差 ^{b)}	-5.0	-
中央値の差の 95%信頼区間	-16.1~7.0	-
P 値 ^{c)}	0.4439	-

a) カプランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 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

11.5.2.2 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 2.7.6.11-9 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 群で 680.0、リン酸オセルタミビル群で 785.0 であった。CS-8958 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、-105.0 (-311.0~5.0) であり、統計的に有意ではないものの、CS-8958 群でリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ総症状スコアの AUC は低い値を示した。

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 2.7.6.11-9 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

項目	投与群		(h × スコア)
	CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	84	80	
算術平均値	794.0	1047.5	
標準偏差	789.7	965.5	
最小値	3	4	
最大値	5795	5319	
中央値	680.0	785.0	
中央値の差 ^{a)}	-105.0	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-311.0～5.0	-	
P 値 ^{b)}	0.0608	-	

a) (CS-8958 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

11.5.2.3 ウィルス力価

ウィルス力価 (PPS) を解析項目として、検査時期ごとのウィ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 2.7.6.11-10 に示す。

Visit 1 にウィルス力価が検出限界未満であった被験者の割合は、CS-8958 群で 14.3% (12/84)、リン酸オセルタミビル群で 7.5% (6/80) であり、有意差はないものの CS-8958 群でオセルタミビル群と比べて高値であった。

Visit 2 にウィルス力価が検出限界未満であった被験者の割合は、CS-8958 群で 75.0% (63/84)、リン酸オセルタミビル群で 67.5% (54/80) であり、有意差はないものの CS-8958 群でリン酸オセルタミビル群と比べて高値であった。

表 2.7.6.11-10 ウィルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合
(ウィルス培養検査時期ごと) PPS : 第 II 相反復投与試験

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

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

2.7.6 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

11.5.3 その他の評価項目

11.5.3.1 レスキュー薬の服薬状況

レスキュー薬であるアセトアミノフェンの服薬状況(総服薬量及び観察日ごとの服薬割合)

(PPS)を、表 2.7.6.11-11 に示す。

CS-8958 群はリン酸オセルタミビル群に比べて、アセトアミノフェンの総服薬量が少ない被験者の割合が多かった。また、CS-8958 群はリン酸オセルタミビル群に比べて、いずれの観察日でも、アセトアミノフェンを服薬した被験者の割合が低かった。

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

アセトアミノフェンの総服薬量

投与群		CS-8958 群		リン酸オセルタミビル群		
評価被験者数		84		80		
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 (%)
0	37	44.0	44.0	24	30.0	30.0
0 < ≤ 1	33	39.3	83.3	39	48.8	78.8
1 < ≤ 2	12	14.3	97.6	10	12.5	91.3
2 < ≤ 3	2	2.4	100.0	4	5.0	96.3
3 < ≤ 4	0	0.0	100.0	0	0.0	96.3
4 < ≤ 5	0	0.0	100.0	0	0.0	96.3
5 <	0	0.0	100.0	3	3.8	100.0
中央値		0.30		0.40		
中央値の差 ^{a)}		-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 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 群		リン酸オセルタミビル群	
評価被験者数		84		80	
観察日	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)	
Day 1	41	48.8	46	57.5	
Day 2	24	28.6	27	33.8	
Day 3	10	11.9	15	18.8	
Day 4	3	3.6	12	15.0	
Day 5	1	1.2	7	8.8	
Day 6	2	2.4	5	6.3	

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

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

11.5.4 サブグループ解析

11.5.4.1 ウイルス型・亜型別の解析

11.5.4.1.1 インフルエンザ罹病時間

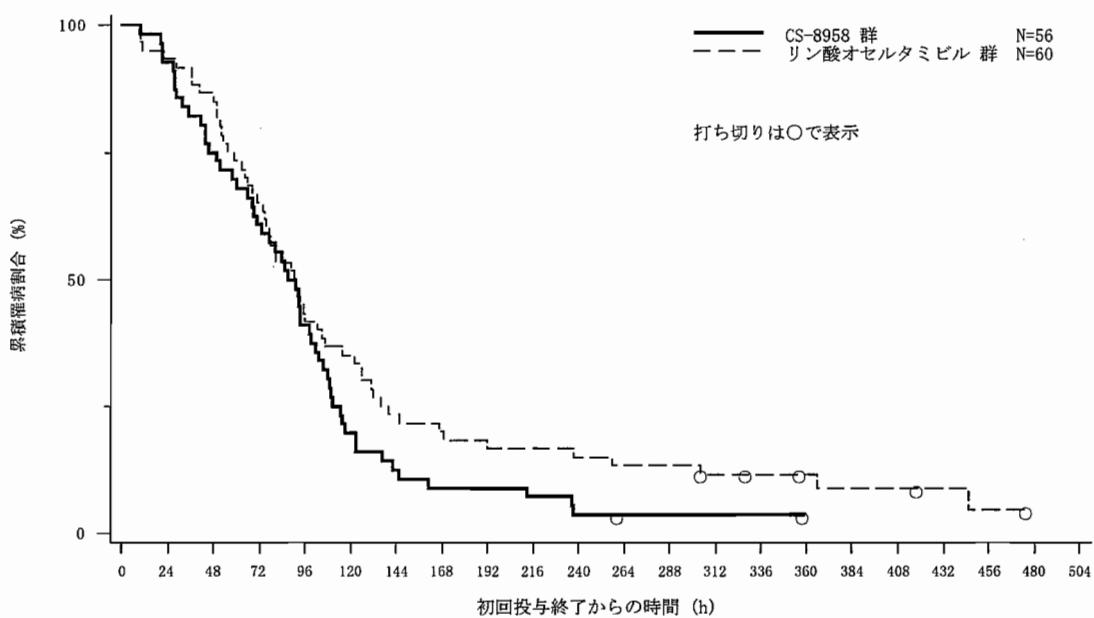
ウイルス型・亜型別にサブグループ解析した、インフルエンザ罹病時間（PPS）のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.11-4 に、要約統計量を表 2.7.6.11-12 に示す。

AH1 型では、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 群でリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向が認められた。中央値は、CS-8958 群で 89.1 h、リン酸オセルタミビル群で 90.8 h であった。CS-8958 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、-1.7 (-32.3~10.2) h であり、CS-8958 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（一般化ウイルコクソン検定）。

AH3 型では、インフルエンザ罹病時間は CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で同程度であった。中央値は、CS-8958 群で 78.2 h、リン酸オセルタミビル群で 86.2 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、-8.1 (-35.1~28.1) h であり、CS-8958 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（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

AH1型



AH3型

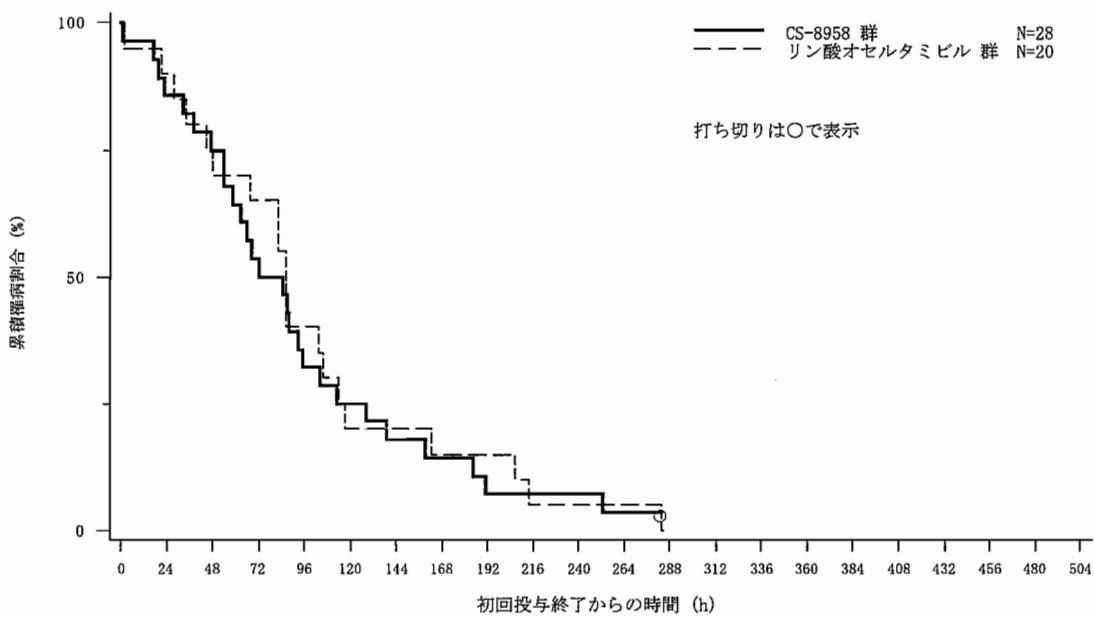


図 2.7.6.11-4 インフルエンザ罹病時間のカプランマイヤープロット
 (ウイルス型・亜型別) PPS : 第Ⅱ相反復投与試験

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 2.7.6.11-12 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

AH1 型

項目	投与群		(h)
	CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	56	60	
算術平均値	94.5	127.2	
標準偏差	65.5	111.6	
最小値	9.8	8.6	
最大値	357.8	475.7	
中央値 ^{a)}	89.1	90.8	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	69.2～101.5	74.6～106.1	
中央値の差 ^{b)}	-1.7	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-32.3～10.2	-	
P 値 ^{c)}	0.2958	-	

AH3 型

項目	投与群		(h)
	CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	28	20	
算術平均値	93.2	98.7	
標準偏差	69.0	71.2	
最小値	0.7	1.2	
最大値	283.3	283.8	
中央値 ^{a)}	78.2	86.2	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	58.3～95.1	48.0～114.1	
中央値の差 ^{b)}	-8.1	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-35.1～28.1	-	
P 値 ^{c)}	0.7477	-	

a) カブランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 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

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

11.5.4.1.2 体温が平熱に回復するまでの時間（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、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 2.7.6.11-5 に、要約統計量を表 2.7.6.11-13 に示す。

AH1 型では、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、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 群で 62.9 h、リン酸オセルタミビル群で 67.8 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、-5.0 (-15.5~12.5) h であり、CS-8958 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（一般化ウイルコクソン検定）。

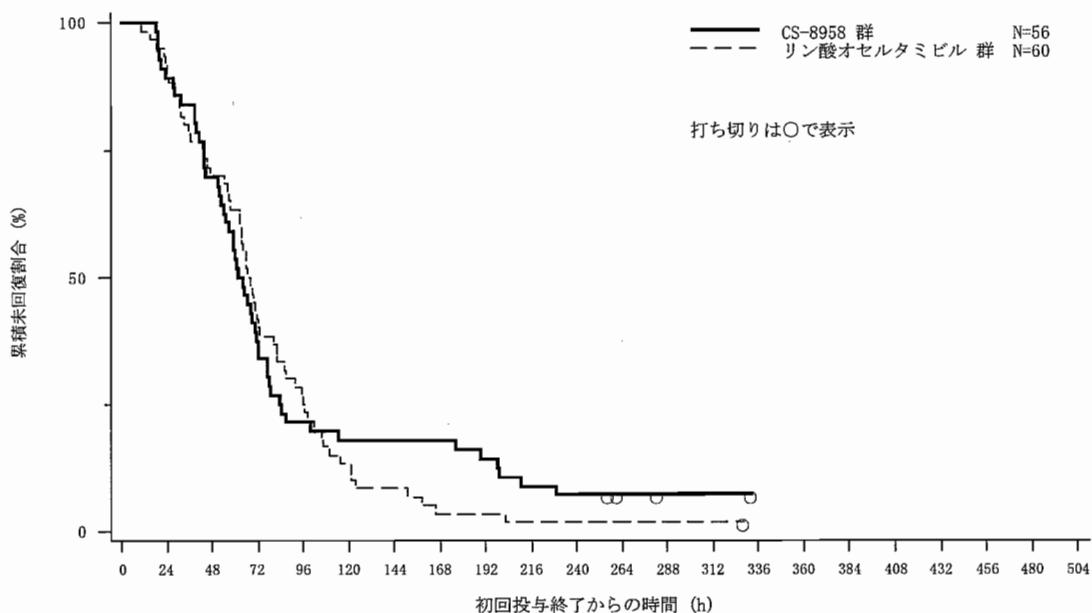
AH3 型では、体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロットで、CS-8958 群はリン酸オセルタミビル群と同様な推移で回復した。中央値は、CS-8958 群で 46.1 h、リン酸オセルタミビル群で 53.0 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差（95%信頼区間）は、-6.9 (-26.8~16.8) h であり、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群との間に有意差はなかった（一般化ウイルコクソン検定）。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

AH1型



AH3型

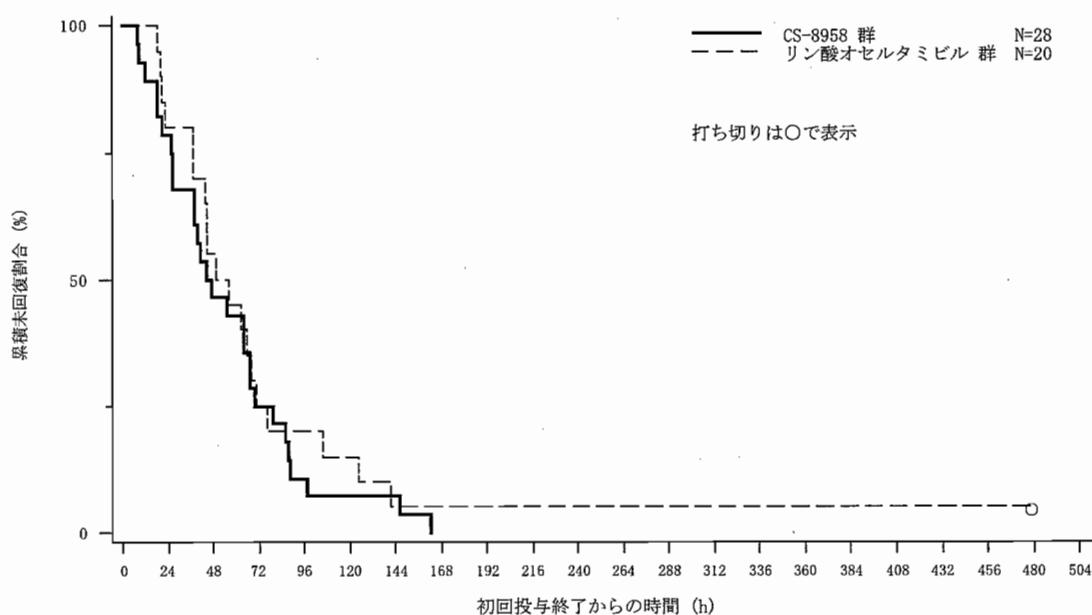


図 2.7.6.11-5 体温が平熱に回復するまでの時間のカプランマイヤープロット

(ウイルス型・亜型別) PPS：第Ⅱ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

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

AH1 型

項目	投与群		(h)
	CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	56	60	
算術平均値	87.6	76.4	
標準偏差	74.3	51.4	
最小値	18.7	10.6	
最大値	332.3	328.0	
中央値 ^{a)}	62.9	67.8	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	54.1～71.9	62.4～80.6	
中央値の差 ^{b)}	-5.0	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-15.5～12.5	-	
P 値 ^{c)}	0.7549	-	

AH3 型

項目	投与群		(h)
	CS-8958 群	リン酸オセルタミビル群	
被験者数	28	20	
算術平均値	55.5	79.5	
標準偏差	38.4	99.8	
最小値	8.0	18.7	
最大値	162.4	479.1	
中央値 ^{a)}	46.1	53.0	
中央値の 95%信頼区間 ^{a)}	37.9～67.2	37.4～70.6	
中央値の差 ^{b)}	-6.9	-	
中央値の差の 95%信頼区間	-26.8～16.8	-	
P 値 ^{c)}	0.5282	-	

a) カブランマイヤー法により推定

b) (CS-8958 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

11.5.4.1.3 ウィルス力価

ウィルス型・亜型別にサブグループ解析した、検査時期ごとのウィ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 2.7.6.11-14 に示す。

AH1 型では、Visit 1 (治験薬投与前) にウィ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 群で 8.9% (5/56)、リン酸オセルタミビル群で 8.3% (5/60) であり、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ノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

Visit 2 に検出限界値未満となった被験者の割合は、CS-8958 群で 73.2% (41/56)、リン酸オセルタミビル群で 65.0% (39/60) であり、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で同程度であった。

AH3 型では、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 群で 25.0% (7/28)、リン酸オセルタミビル群で 5.0% (1/20) であり、統計的に有意ではないものの、CS-8958 群で高い傾向にあった。

Visit 2 に検出限界値未満となった被験者の割合は、CS-8958 群で 78.6% (22/28)、リン酸オセルタミビル群で 75.0% (15/20) であり、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で同程度であった。

表 2.7.6.11-14 ウィルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合
(ウィルス型・亜型別) PPS : 第 II 相反復投与試験

AH1 型

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 群	56	5	8.9	0.6	-9.6~10.8	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	60	5	8.3	-	-	-
Visit 2	CS-8958 群	56	41	73.2	8.2	-8.5~25.0	0.4227
	リン酸オセル タミビル群	60	39	65.0	-	-	-
Visit 3	CS-8958 群	56	56	100.0	-	-	-
	リン酸オセル タミビル群	60	60	100.0	-	-	-

AH3 型

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 群	28	7	25.0	20.0	1.3~38.7	0.1159
	リン酸オセル タミビル群	20	1	5.0	-	-	-
Visit 2	CS-8958 群	28	22	78.6	3.6	-20.7~27.9	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	20	15	75.0	-	-	-
Visit 3	CS-8958 群	28	28	100.0	5.0	-4.6~14.6	0.4167
	リン酸オセル タミビル群	20	19	95.0	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (CS-8958 群 - リン酸オセルタミビル群) として算出

c) リン酸オセルタミビル群を対照群とした Fisher の正確検定

2.7.6 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

11.5.5 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(IC_{50})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。

11.5.5.1 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 179 名(CS-8958 群 91 名、リン酸オセルタミビル群 88 名)のうち、158 名(CS-8958 群 78 名、リン酸オセルタミビル群 80 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 108 名(CS-8958 群 52 名、リン酸オセルタミビル群 56 名)、AH3 型が 50 名(CS-8958 群 26 名、リン酸オセルタミビル群 24 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 0.74～3.0 nM、AH3 型で 1.2～3.0 nM であり、AH1 型及び AH3 型のいずれについても R-125489 の IC_{50} が高値を示したウイルスは分離されなかった。

オセルタミビル活性体の IC_{50} (最小値～最大値)は、AH1 型で 240～1400 nM であり、AH1 型ではすべての分離ウイルスでオセルタミビル活性体の IC_{50} は高値を示した。AH3 型では 0.29～1.1 nM であり、オセルタミビル活性体の IC_{50} が高値を示したウイルスは分離されなかった。

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、52 名(CS-8958 群 22 名、リン酸オセルタミビル群 30 名)であった。ウイルス型別には、AH1 型が 32 名(CS-8958 群 12 名、リン酸オセルタミビル群 20 名)、AH3 型が 20 名(CS-8958 群 10 名、リン酸オセルタミビル群 10 名)であった。

Visit 3 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、AH3 型で 1 名(CS-8958 群)であった。

11.5.5.2 ウィ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 群及びリン酸オセルタミビル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 108 名(CS-8958 群 52 名、リン酸オセルタミビル群 56 名)であり、すべて AH1 型であった。

11.5.5.3 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 の検体に対して、RT-PCR/RFLP 法²⁾を用い

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

てオセルタミビル耐性で知られるアミノ酸変異 H274Y の有無を検討した。

AH1 型と判定された被験者の Visit 1 の検体（123 検体）に対して、H274Y 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 型と判定された全被験者は、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。

11.6 安全性の結果

11.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.11-15 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.11-16 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 2.7.6.11-17 に示す。

11.6.1.1 有害事象の発現率及び内訳

有害事象の発現率は、CS-8958 群で 20.4% (19/93)、リン酸オセルタミビル群で 22.3% (21/94) であった。

CS-8958 群で 2 件以上発現した有害事象は頭痛 4.3% (4/93) 及び口内炎 2.2% (2/93) であった。リン酸オセルタミビル群で 2 件以上発現した有害事象は、下痢 3.2% (3/94)、咳嗽 3.2% (3/94)、恶心 2.1% (2/94)、胃腸炎 2.1% (2/94)、鼻咽頭炎 2.1% (2/94)、白血球数増加 2.1% (2/94)、及び頭痛 2.1% (2/94) であった。有害事象の発現率に、CS-8958 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。

表 2.7.6.11-15 有害事象発現状況：第 II 相反復投与試験

投与群	CS-8958 群		リン酸オセルタミビル群	
	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	93	-	94	-
有害事象（すべて）	19	20.4	21	22.3
有害事象（関連あり）	6	6.5	7	7.4
重篤な有害事象（すべて）	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象（関連あり）	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（すべて）	2	2.2	1	1.1
重度の有害事象（関連あり）	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止（すべて）	2	2.2	1	1.1

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 2.7.6.11-16 事象別の有害事象発現状況：第II相反復投与試験

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 群		リン酸オセルタミビル群	
		評価被験者数	93	被験者数	%
耳および迷路障害	耳管狭窄	0	0.0	1	1.1
胃腸障害	便秘	0	0.0	1	1.1
	下痢	1	1.1	3	3.2
	胃炎	1	1.1	1	1.1
	過敏性腸症候群	1	1.1	0	0.0
	悪心	0	0.0	2	2.1
	口内炎	2	2.2	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	1	1.1
	口の錯覚	1	1.1	0	0.0
全身障害および投与局所様態	疲労	1	1.1	0	0.0
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1.1	0	0.0
感染症および寄生虫症	気管支炎	1	1.1	1	1.1
	胃腸炎	1	1.1	2	2.1
	鼻咽頭炎	0	0.0	2	2.1
	咽頭炎	1	1.1	0	0.0
	扁桃炎	1	1.1	0	0.0
	口腔ヘルペス	1	1.1	1	1.1
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	1	1.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.1	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	1.1
	尿中ブドウ糖陽性	1	1.1	0	0.0
	白血球数増加	1	1.1	2	2.1
筋骨格系および結合組織障害	筋痛	1	1.1	0	0.0
	変形性脊椎炎	1	1.1	0	0.0
神経系障害	頭痛	4	4.3	2	2.1
精神障害	不眠症	0	0.0	1	1.1
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	0.0	1	1.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0.0	3	3.2
	鼻出血	0	0.0	1	1.1
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1	1.1	0	0.0

MedDRA/J ver.11.0

11.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象の発現率及び内訳

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現率は、CS-8958 群で 6.5% (6/93)、リン酸オセルタミビル群で 7.4% (7/94) であった。

CS-8958 群で発現した「関連あり」の有害事象は、下痢、口内炎、口の錯覚、肝機能異常、尿中ブドウ糖陽性、及び蕁麻疹が各 1 名 (1.1%) 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

リン酸オセルタミビル群で発現した「関連あり」の有害事象は、下痢 3 名（3.2%）、白血球数增加 2 名（2.1%）、嘔吐、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、不眠症、及び咳嗽が各 1 名（1.1%）であった。

「関連あり」の有害事象の発現率に、CS-8958 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。

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

器官別大分類 (SOC)	投与群 評価被験者数	CS-8958 群		リン酸オセルタミビル群	
		基本語 (PT)	被験者数 %	被験者数 %	被験者数 %
胃腸障害	下痢	1	1.1	3	3.2
	口内炎	1	1.1	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	1	1.1
	口の錯感覚	1	1.1	0	0.0
肝胆道系障害	肝機能異常	1	1.1	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	1	1.1
	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	1.1
	尿中ブドウ糖陽性	1	1.1	0	0.0
	白血球数増加	0	0.0	2	2.1
	不眠症	0	0.0	1	1.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0.0	1	1.1
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	1	1.1	0	0.0

MedDRA/J ver.11.0

11.6.1.3 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 群で気管支炎及び扁桃炎が各 1 名（1.1%）、リン酸オセルタミビル群で気管支炎が 1 名（1.1%）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

治験責任医師が中等度と判定した有害事象は、CS-8958 群で口内炎及び頭痛が各 2 名（2.2%）、胃炎、過敏性腸症候群、胃腸炎、咽頭炎、口腔ヘルペス、変形性脊椎炎、及び蕁麻疹が各 1 名（1.1%）、リン酸オセルタミビル群で悪心、胃腸炎、及び咳嗽が各 2 名（2.1%）、便秘、下痢、胃炎、嘔吐、口腔ヘルペス、頭痛、及び月経困難症が各 1 名（1.1%）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 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。

11.6.2 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。

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

11.6.3 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 群、リン酸オセルタミビル群とともに、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 群、リン酸オセルタミビル群とともに、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除去して、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異常値はなく、また、重度の有害事象と判定された臨床検査異常もなかった。

11.6.4 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。

11.7 結論

インフルエンザウイルス感染症患者に、CS-8958 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与、又はリン酸オセルタミビル 75 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与したとき、主要評価項目に設定した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は、CS-8958 群でリン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向が認められた。インフルエンザ罹病時間の中央値は、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で同程度であった。また、体温が平熱に回復するまでの時間の中央値は、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群で同程度であった。

有害事象の発現率は、CS-8958 群とリン酸オセルタミビル群とで同程度であり、安全性に大きな違いは認められなかった。

以上より、CS-8958 20 mg の 1 日 1 回、2 日間吸入投与は、インフルエンザウイルス感染症に対して有効かつ安全な用法・用量であることが示唆された。