

## 12. CS-8958 小児対象第 II/III 相試験

—小児（9 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症を対象としたリン酸オセルタミビルとの無作為化二重盲検比較試験—

..... 資料番号 5.3.5.1-5

## 12.1 治験方法

## 12.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.12-1 に示す。

表 2.7.6.12-1 治験方法の概略：9 歳以下対象試験（1/5）

治験の目的	小児（9 歳以下）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg、40 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討するために、リン酸オセルタミビルを対照とした 3 群の無作為化二重盲検比較試験を実施した。 有効性については、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目とし、リン酸オセルタミビルと比較することで CS-8958 の有効性を検討した。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。 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 治験実施医療機関	
治験期間	2008 年 12 月 1 日（最初の被験者の同意取得日）～2009 年 3 月 11 日（最終観察日）
対象	<p>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。</p> <p>1 選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 同意取得時の体温が、38.0°C 以上（腋窩）の患者</li> <li>3) 同意取得の時点で、何らかのインフルエンザ症状（発熱〔感〕、鼻症状、咳など）が最初に発現してから 36 時間以内の患者</li> <li>4) 最終の治験薬投与時の年齢が 9 歳以下の患者</li> <li>5) 専用のデバイスを用いた吸入が可能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</li> </ol> <p>2. 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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（中耳炎、副鼻腔炎、肺炎・気管支炎など）が疑われる患者（二次感染を含む）</li> <li>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〕、鼻症状、咳など）が認められた患者（インフルエンザウイルス感染症発症日時以降は除く）</li> <li>3) 慢性の呼吸器疾患（喘息など）患者、心疾患患者、神経疾患（てんかんなど）患者、腎機能障害患者、代謝性疾患（糖尿病など）患者、免疫機能低下患者、あるいはその他の重篤な合併症を有し、治療中又は治療が必要と判断される患者</li> <li>4) 同意取得前 1 年以内に痙攣の既往を有する患者</li> <li>5) 痙攣重積又は重度の意識障害の既往を有する患者</li> <li>6) インフルエンザ脳炎・脳症の既往を有する患者</li> <li>7) インフルエンザ脳炎・脳症が疑われる患者</li> <li>8) 過去にインフルエンザウイルス感染症罹患時に異常言動・異常行動を認めた患者</li> </ol>

## 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 2.7.6.12-1 治験方法の概略：9歳以下対象試験（2/5）

対象（続き）	<p>9) 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</p> <p>10) 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</p> <p>11) 薬物依存の既往を有する患者</p> <p>12) 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</p> <p>13) CS-8958の治験に過去に参加した患者</p> <p>14) 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</p> <p>15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者（来院の遵守又は被験者の管理が困難と予想される場合など）</p>
治験デザイン	<p>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）</p> <p>1. 用法・用量：</p> <p>1) CS-8958：1回20 mg、40 mg、又はプラセボを1日1回吸入投与</p> <p>2) リン酸オセルタミビル：1回2 mg/kg（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（ただし、体重が37.5 kg以上の患者では、1回75 mg [オセルタミビルとして]）</p> <p>2. 投与期間：</p> <p>1) CS-8958：単回投与</p> <p>2) リン酸オセルタミビル：5日間</p>
被験者数	<p>1. 計画時</p> <p>目標登録被験者数：180名（CS-8958 20 mg群：60名、CS-8958 40 mg群：60名、リン酸オセルタミビル群：60名）</p> <p>2. 解析時</p> <p>最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）：184名 （CS-8958 20 mg群：61名、CS-8958 40 mg群：61名、リン酸オセルタミビル群：62名）</p> <p>治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）：166名 （CS-8958 20 mg群：54名、CS-8958 40 mg群：60名、リン酸オセルタミビル群：52名）</p> <p>安全性解析対象集団：185名 （CS-8958 20 mg群：61名、CS-8958 40 mg群：62名、リン酸オセルタミビル群：62名）</p>
治験薬	<p>CS-8958 ■ mg ■■■■■：</p> <p>CS-8958を■ mg含有する■■■■■（ロット番号08958■■■H■■T02）</p> <p>CS-8958 プラセボ ■■■■■：</p> <p>CS-8958 ■ mg ■■■■■と識別不能なプラセボ（ロット番号08958■■■H■■T01）</p> <p>リン酸オセルタミビルドライシロップ剤：</p> <p>1 g中にオセルタミビルとして30 mg含有する顆粒（ロット番号K■■■■■）</p> <p>リン酸オセルタミビルプラセボ：</p> <p>リン酸オセルタミビルドライシロップ剤と外観上識別不能な顆粒（ロット番号08958■■■S■■T05）</p>
投与方法	<p>1. 被験薬（CS-8958）及びそのプラセボ</p> <p>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。</p> <p>2. 対照薬（リン酸オセルタミビル）及びそのプラセボ</p> <p>CS-8958 20 mg 及び 40 mg 群にはリン酸オセルタミビルプラセボを、リン酸オセルタミビル群にはリン酸オセルタミビルドライシロップ剤を、ドライシロップ剤として1回66.7 mg/kg（オセルタミビルとして2 mg/kg）、1日2回5日間経口投与した。ただし、体重が37.5 kg以上の患者では、投与量をドライシロップ剤として1回2.5 g（オセルタミビルとして75 mg）とした。</p>

\*：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 2.7.6.12-1 治験方法の概略：9歳以下対象試験（3/5）

レスキュー薬	同意取得時から Day 15 又は治験中止時まで、発熱やインフルエンザ症状が激しく、代諾者又は被験者がやむを得ずその治療を必要とした場合は、レスキュー薬としてアセトアミノフェンを使用してもよいこととした。ただし、アセトアミノフェンの使用は緊急回避の目的に限定し、その用法・用量は添付文書を遵守した。
評価項目	<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（体温の基準：37.4°C 以下） Visit 1 の投与終了時刻から、咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.4°C 以下となつて、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間を評価した。 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) インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.2°C 以下、36.9°C 以下） 体温の基準を 37.2°C 以下及び 36.9°C 以下として、「1) 主要評価項目」と同様に評価した。</p> <p>ii) 咳及び鼻症状の改善時間 Visit 1 の投与終了時刻から、咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善して、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間を評価した。</p> <p>iii) 体温が回復するまでの時間 （体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） Visit 1 の投与終了時刻から、体温が 37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下となつて、それが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間を評価した。</p> <p>iv) 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>v) 全インフルエンザ症状の改善割合 （体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに 144 時間後までの、咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」かつ体温が 37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下に改善した被験者の累積割合を評価した。</p> <p>vi) 咳及び鼻症状の改善割合 Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに 144 時間後までの、咳及び鼻症状がいずれも「なし」又は「軽度」に改善した被験者の累積割合を評価した。</p> <p>vii) 体温の回復割合（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに 120 時間後までの、体温が 37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下に回復した被験者の累積割合を評価した。</p> <p>viii) インフルエンザ総症状スコアの AUC 咳及び鼻症状の改善時間内を対象として、咳及び鼻症状のスコアの合計と測定時刻をもとに、台形法でインフルエンザ総症状スコアの AUC を算出し評価した。</p> <p>ix) 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<sub>50</sub>/mL）。また、各検査時期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。</p> <p>x) インフルエンザウイルス感染症の二次感染の発現割合 Day 3 以降に発現して抗菌剤などによる治療を要し、担当医師がインフルエンザ感染症の二次感染と判断した事象（中耳炎、副鼻腔炎、肺炎・気管支炎など）の発現割合を算出した。</p> <p>2. 安全性 有害事象、臨床検査値</p>
評価スケジュール	表 2.7.6.12-2 参照

表 2.7.6.12-1 治験方法の概略：9 歳以下対象試験（4/5）

統計解析手法	<p>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> <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 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全インフルエンザ症状（咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」、かつ体温が 37.4°C 以下）の改善が 21.5 時間以上継続することが確認できなかった場合は、患者日記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 ・ 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> <p>2) 副次評価項目</p> <p>i) インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.2°C 以下、36.9°C 以下） 主要評価項目の主解析及び副次解析と同じ解析を実施した。</p> <p>ii) 咳及び鼻症状の改善時間 主要評価項目の主解析及び副次解析と同じ解析を実施した。</p> <p>iii) 体温が回復するまでの時間（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） 主要評価項目の主解析及び副次解析と同じ解析を実施した。</p> <p>iv) 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>v) 全インフルエンザ症状の改善割合（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） 各時点で全インフルエンザ症状（咳及び鼻症状の 2 症状並びに体温）が改善した被験者の累積割合をカプランマイヤー法を用いて群別に推定した。また、CS-8958 各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>vi) 咳及び鼻症状の改善割合 全インフルエンザ症状の改善割合と同じ解析を実施した。</p> <p>vii) 体温の回復割合（体温の基準：37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下） 各時点で体温が 37.4°C 以下、37.2°C 以下、36.9°C 以下に回復した被験者の累積割合をカプランマイヤー法を用いて群別に推定した。また、CS-8958 各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>viii) 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>
--------	---

表 2.7.6.12-1 治験方法の概略：9歳以下対象試験（5/5）

統計解析手法 (続き)	<p>ix) 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 (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、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>x) インフルエンザウイルス感染症の二次感染の発現割合          発現割合を群別に集計した。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、発現割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。</p> <p>3) その他の評価項目</p> <p>i) インフルエンザ各症状の改善時間及びインフルエンザ各症状スコアの AUC を解析項目として、群別に要約統計量を算出し群間で比較した。</p> <p>ii) 初回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、総服薬日数、総服薬回数、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 4 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> <p>2. 安全性</p> <p>1) 有害事象が発現した被験者数及びその発現率を、投与群ごとに因果関係（すべて / 関連あり）別に示した。重篤な有害事象、重度の有害事象、有害事象発現による中止も同様に集計した。また、有害事象の各事象が発現した被験者数及びその発現率を、投与群ごとに因果関係別及び重症度別・因果関係別に示した。</p> <p>2) 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。また、尿検査を解析項目として、投与前と投与後の正異判定のクロス頻度表を作成した。</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 2.7.6.12-2 治験スケジュール<sup>a)</sup>：9歳以下対象試験

項目	時期	Day 1		Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	～	Day 15	Day 22
		Visit 1			Visit 2			Visit 3			Visit 4
		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		●	●	●	●	●	● <sup>b)</sup>			
	服薬状況		●		●			●			● <sup>c)</sup>
	二次感染の確認										●
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		● <sup>d)</sup> (4)	● (4)	● (4)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	
	体温		● <sup>d)</sup> (4)	● (4)	● (4)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	
	有害事象		←								→

( ) 内は1日あたりの回数

- a) Visit 3 以前に中止となった場合は Visit 3 に規定された検査を、Visit 3 より後に中止となった場合は Visit 4 に規定された検査を実施した。
- b) Visit 1 の治験薬投与終了時刻が 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。

12.1.2 被験者数の設定根拠

目標被験者数は、以下の安全性、有効性の観点から、1群 60 名、計 180 名と設定した。

- 1) 有害事象発現率に対する検出率(少なくとも1名で認められる確率)を算出した結果、CS-8958 全投与群として 120 名の場合、発現率 3%の有害事象を 95%以上の確率で、発現率 2%の有害事象を 90%以上の確率で検出可能である。
- 2) リン酸オセルタミビルドライシロップ剤のこれまでの小児を対象とした臨床試験成績を参考とし、小児でのリン酸オセルタミビルとプラセボとの効果の差は 36 時間であると推測した。CS-8958 とリン酸オセルタミビルの効果が同じと仮定した場合に、中央値の差の 95%信頼区間の上限が 36 時間未満となる確率を表 2.7.6.12-3 に示す。

表 2.7.6.12-3 差の 95%信頼区間の上限が 36 時間未満となる確率：9 歳以下対象試験

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
50 名	77.5%	70.6%	65.6%
60 名	83.6%	78.6%	73.9%
70 名	89.2%	84.2%	80.5%

第 II 相単回投与試験の結果から、CS-8958 群及びリン酸オセルタミビル群のインフルエンザ罹病時間に対数正規分布を仮定した。対数変換後の平均値を 4.4、標準偏差を 0.9~1.1 として、同一の対数正規分布を仮定した 2 群のデータを 10000 回のモンテカルロシミュレーションで発生させた。1 つの群に 36 時間を加え、有意水準両側 5% で一般化ウイルコクソン検定を行い、有意差の得られる確率として算出した。

以上から、各群 60 名 (3 群で計 180 名) の場合、リン酸オセルタミビルと比較して CS-8958 の有効性を評価できると考えた。

### 12.1.3 用法・用量の設定根拠

小児領域の吸入療法では、指示どおりの適正な呼吸法が十分守られないなどの理由から、成人と比較して薬剤の吸入が不十分となる可能性が否定できない。また、耐性化ウイルス発現の防止を考慮することも重要である。これらの点から、安全性に問題のない範囲で、可能な限り高用量での投与を計画することが必要であると考えた。CS-8958 と同じノイラミニダーゼ阻害剤で吸入剤であるザナミビル水和物、及び吸入喘息治療薬であるブデソニドに関して、成人と小児に同一用量を吸入投与したところ、血漿中濃度は成人と小児で同程度であったことが報告されている<sup>3)</sup>。また、ザナミビル水和物は成人と小児では同一用量で承認され、使用されている。そこで本治験の用法・用量は、成人の第 III 相試験と同一の用法・用量である 20 又は 40 mg の単回吸入投与に設定した。

なお、第 II 相単回投与試験では 20 mg までの単回投与の安全性が確認されており、第 I 相単回投与試験では 120 mg まで、第 I 相反復投与試験では 40 mg × 5 回までの忍容性が確認された。また、幼若ラットを用いた単回吸入毒性試験、4 週間反復投与毒性試験で、成熟動物と比較して毒性の増強や幼若動物に特異的な毒性学的変化は認められなかった。以上より、小児に対して成人と同一の用法・用量を設定することは妥当であると判断した。

リン酸オセルタミビルの用法・用量は、市販ドライシロップ剤の承認用法・用量に準じ、オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg (最高用量はオセルタミビルとして 1 回 75 mg)、1 日 2 回 5 日間経口投与に設定した。

## 12.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.12-1 に示す。

同意を取得した 187 名のうち、スクリーニングで不適であった 1 名を除いた 186 名 (CS-8958 20 mg 群 62 名、CS-8958 40 mg 群 62 名、リン酸オセルタミビル群 62 名) を無作為化した。

無作為化した 186 名のうち、178 名 (CS-8958 20 mg 群 57 名、CS-8958 40 mg 群 61 名、リン酸オセルタミビル群 60 名) が治験を完了した。

## 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

中止被験者数は 8 名（CS-8958 20 mg 群 5 名、CS-8958 40 mg 群 1 名、リン酸オセルタミビル群 2 名）であった。中止理由は、「代諾者または被験者から中止の申し出があった」が 2 名（CS-8958 20 mg 群 1 名、CS-8958 40 mg 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 3 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 1 名（CS-8958 20 mg 群）、「その他、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断したため」が 2 名（CS-8958 20 mg 群）であった。なお、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ため中止した被験者 2 名の中止理由は、1 名は来院予定日を遵守せず、リン酸オセルタミビルの未服薬も多かったため被験者として不適当と判断したためであり、1 名は割り付けられた薬剤番号と異なるリン酸オセルタミビル又はそのプラセボの治験薬の投与が判明したためであった。なお、割り付けられた薬剤番号と異なるリン酸オセルタミビル又はそのプラセボの治験薬の投与が判明した被験者は、投与 1 日目に判明したため、当日中止した。

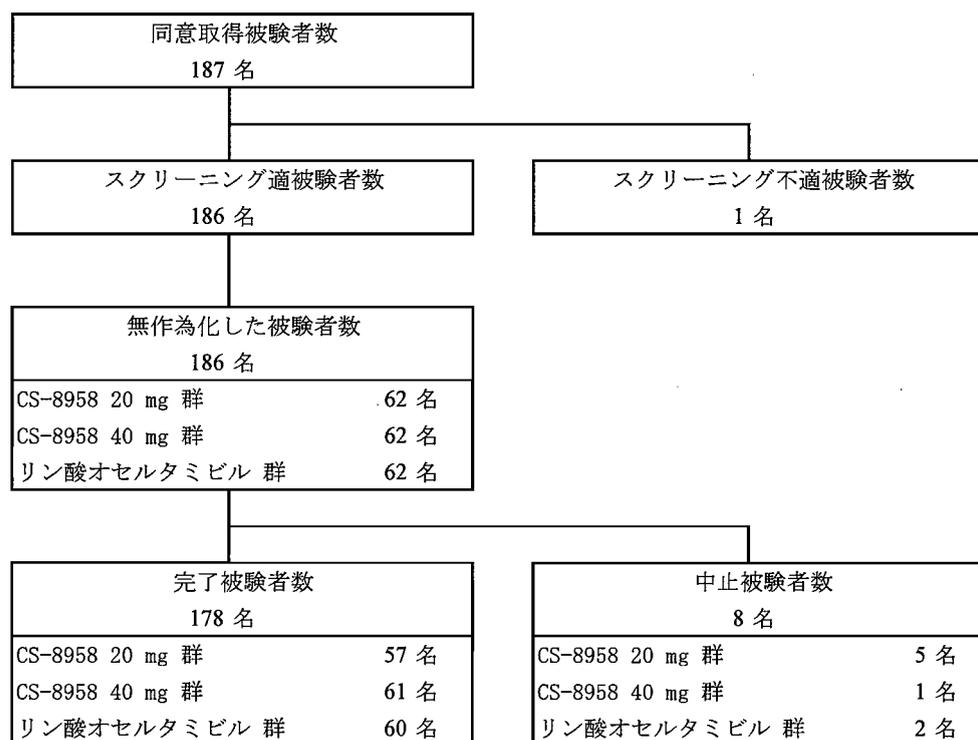


図 2.7.6.12-1 被験者の内訳：9 歳以下対象試験

## 12.3 解析対象

無作為化した 186 名（CS-8958 20 mg 群 62 名、CS-8958 40 mg 群 62 名、リン酸オセルタミビル群 62 名）のうち、184 名（CS-8958 20 mg 群 61 名、CS-8958 40 mg 群 61 名、リン酸オセルタミビル群 62 名）を FAS に採用した。FAS から除外した被験者 2 名の除外理由は、治験

薬投与なし1名(CS-8958 20 mg 群)、利用できるインフルエンザ症状データなし1名(CS-8958 40 mg 群)であった。

FASに採用した184名のうち、166名(CS-8958 20 mg 群 54名、CS-8958 40 mg 群 60名、リン酸オセルタミビル群 52名)をPPSに採用した。PPSから除外した被験者は18名(CS-8958 20 mg 群 7名、CS-8958 40 mg 群 1名、リン酸オセルタミビル群 10名)で、除外理由の内訳は「選択基準・除外基準違反」が4名、「用法・用量違反」が10名、「併用薬・併用療法違反」が2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、ウイルス培養検査、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4名、「割り付けられた薬剤番号と異なるリン酸オセルタミビル又はそのプラセボの治験薬を投与」が1名であった。

割り付けられた薬剤番号と異なるリン酸オセルタミビル又はそのプラセボの治験薬を投与した1名は、CS-8958 20 mg が割り付けられたとおりに投与され、さらにリン酸オセルタミビルが誤って投与された。当該被験者は、FASでは割り付けられた薬剤番号の投与群(CS-8958 20 mg 群)として採用し、PPSでは除外した。耐性化ウイルスの検討では割り付けられた薬剤番号の投与群(CS-8958 20 mg 群)として採用した。

無作為化された186名から、1回も治験薬が投与されなかった1名(CS-8958 20 mg 群)を除外し、185名(CS-8958 20 mg 群：61名、CS-8958 40 mg 群：62名、リン酸オセルタミビル群：62名)を安全性解析対象集団に採用した。なお、CS-8958 20 mg が割り付けられたとおりに投与され、さらにリン酸オセルタミビルが誤って投与された被験者は、割り付けられた薬剤番号の投与群(CS-8958 20 mg 群)として採用した。

## 12.4 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2.7.6.12-4及び表2.7.6.12-5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(FAS)は、AH1型が52~66%、AH3型が18~26%、B型が15~16%、陰性はリン酸オセルタミビル群のみで6%であり、混合型はいずれの群にも含まれなかった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタノ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.12-4 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS : 9 歳以下対象試験

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	61		61		62	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
年齢	5 歳以下	11	18.0	10	16.4	16	25.8
	6～7 歳	25	41.0	34	55.7	23	37.1
	8～9 歳	25	41.0	17	27.9	23	37.1
性別	男	36	59.0	32	52.5	34	54.8
	女	25	41.0	29	47.5	28	45.2
体重	20 kg 未満	15	24.6	19	31.1	16	25.8
	20～<30 kg	41	67.2	37	60.7	37	59.7
	30～<40 kg	4	6.6	4	6.6	9	14.5
	40 kg 以上	1	1.6	1	1.6	0	0.0
開始時体温	38.5℃未満	21	34.4	17	27.9	28	45.2
	38.5℃以上	40	65.6	44	72.1	34	54.8
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	15	24.6	12	19.7	15	24.2
	12 時間以上～ 24 時間未満	33	54.1	36	59.0	28	45.2
	24 時間以上～ 36 時間未満	12	19.7	12	19.7	17	27.4
	36 時間以上	1	1.6	1	1.6	2	3.2
インフルエンザワクチン 接種の有無(20 年 月～)	なし	31	50.8	27	44.3	40	64.5
	あり	30	49.2	34	55.7	22	35.5
ウイルス感染の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	4	6.5
	陽性	61	100.0	61	100.0	58	93.5
ウイルス型の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	4	6.5
	AH1 型	40	65.6	40	65.6	32	51.6
	AH3 型	12	19.7	11	18.0	16	25.8
	B 型	9	14.8	10	16.4	10	16.1
	混合型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
入院・外来	入院	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外来	61	100.0	61	100.0	62	100.0
合併症	なし	50	82.0	51	83.6	51	82.3
	あり	11	18.0	10	16.4	11	17.7
既往歴	なし	16	26.2	17	27.9	11	17.7
	あり	45	73.8	44	72.1	51	82.3

## 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 2.7.6.12-5 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (定量値) FAS : 9 歳以下対象試験

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	61	6.9	1.5	7.0	4	9
	CS-8958 40 mg 群	61	6.8	1.4	7.0	3	9
	リン酸オセルタミビル群	62	6.7	1.5	7.0	3	9
身長 (cm)	CS-8958 20 mg 群	61	120.83	9.43	121.50	101.2	138.0
	CS-8958 40 mg 群	61	120.72	9.39	119.50	98.8	147.0
	リン酸オセルタミビル群	62	121.60	10.44	122.70	94.3	142.0
体重 (kg)	CS-8958 20 mg 群	61	23.12	4.93	22.80	14.5	44.6
	CS-8958 40 mg 群	61	23.09	5.40	22.00	16.2	46.3
	リン酸オセルタミビル群	62	23.68	5.23	22.60	13.2	36.2
開始時インフルエンザ総症状スコア	CS-8958 20 mg 群	61	2.7	1.3	2.0	0	6
	CS-8958 40 mg 群	61	2.2	1.3	2.0	0	6
	リン酸オセルタミビル群	62	2.6	1.3	2.0	0	6
開始時体温 (°C)	CS-8958 20 mg 群	61	38.84	0.65	38.80	38.0	40.9
	CS-8958 40 mg 群	61	38.86	0.54	38.70	38.1	40.1
	リン酸オセルタミビル群	62	38.63	0.53	38.60	38.0	40.1
インフルエンザ発症から投与終了までの時間 (h)	CS-8958 20 mg 群	61	18.19	8.13	19.00	2.4	37.0
	CS-8958 40 mg 群	61	18.19	7.74	18.80	1.5	36.6
	リン酸オセルタミビル群	62	19.09	8.50	19.80	2.6	37.8

## 12.5 有効性の結果

## 12.5.1 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間

## 12.5.1.1 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 (体温の基準：37.4°C 以下) (FAS) の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.12-2 に、投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.12-6 に示す。

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群は、リン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向であった。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 56.4 h、CS-8958 40 mg 群で 55.4 h、リン酸オセルタミビル群で 87.3 h であった。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、CS-8958 20 mg 群で -31.0 (-50.3~-5.5) h、CS-8958 40 mg 群で -31.9 (-43.4~0.5) h であった。CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短かった (一般化ウイコクソン検定： $P=0.0099$ )。また、CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて、有意差は認められないものの、インフルエンザ罹病時間が短かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

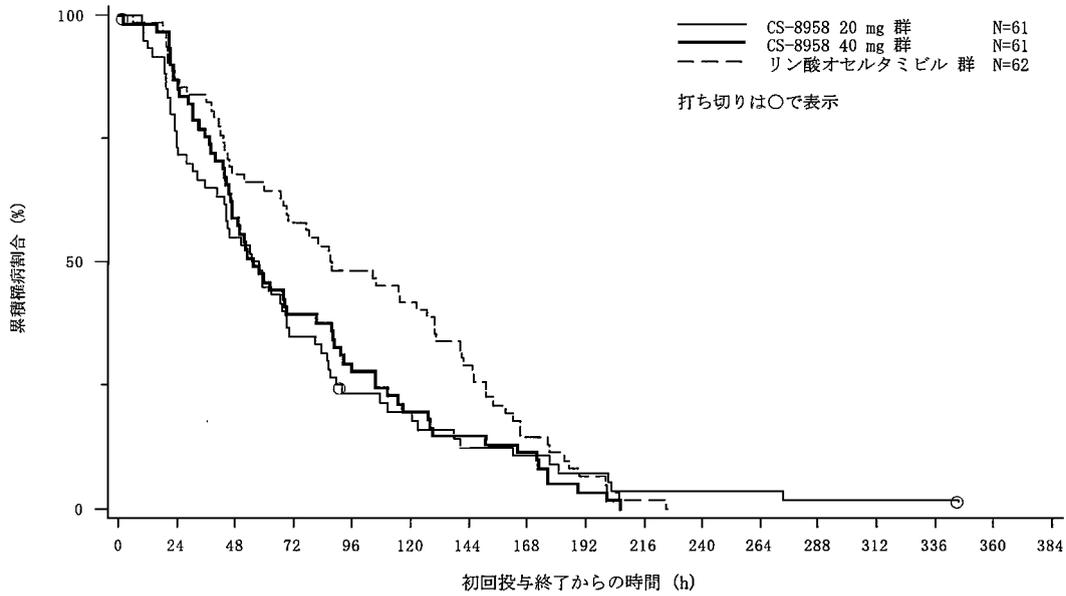


図 2.7.6.12-2 インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下）の  
カプランマイヤープロット FAS：9歳以下対象試験

表 2.7.6.12-6 インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4℃以下）の要約統計量 FAS  
：9歳以下対象試験

(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	61	61	62
算術平均値	72.4	76.2	99.1
標準偏差	66.6	53.4	61.0
最小値	1.5	2.0	5.8
最大値	345.1	206.3	225.1
中央値 <sup>a)</sup>	56.4	55.4	87.3
中央値の95%信頼区間 <sup>a)</sup>	43.7~69.2	46.3~81.3	67.9~129.7
中央値の差 <sup>b)</sup>	-31.0	-31.9	-
中央値の差の95%信頼区間	-50.3~-5.5	-43.4~0.5	-
P値 <sup>c)</sup>	0.0099	0.0591	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## 12.5.1.2 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（体温の基準：37.4°C 以下）（FAS）を、ウイルス型、開始時インフルエンザ総症状スコア、開始時体温、性別、及びインフルエンザワクチン接種の有無を共変量とした Cox 回帰を用いて比較した結果を表 2.7.6.12-7 に示す。

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 1.699（1.145～2.520）、CS-8958 40 mg 群で 1.476（1.003～2.171）であった。CS-8958 各群は、リン酸オセルタミビル群に比べて有意に回復が早かった（CS-8958 20 mg 群： $P=0.0084$ 、CS-8958 40 mg 群： $P=0.0483$ ）。

表 2.7.6.12-7 インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4°C 以下）  
FAS（共変量で調整した Cox 回帰）：9 歳以下対象試験

		ハザード比	95%信頼区間	P 値
投与群	CS-8958 20 mg 群	1.699	1.145～2.520	0.0084
	CS-8958 40 mg 群	1.476	1.003～2.171	0.0483
	リン酸オセルタミビル群	-	-	-
ウイルス型	AH3 型	0.853	0.579～1.256	0.4207
	B 型	0.539	0.345～0.841	0.0066
	陰性	0.906	0.322～2.546	0.8514
	AH1 型	-	-	-
開始時インフルエンザ総症状スコア <sup>a)</sup>		0.840	0.753～0.937	0.0018
開始時体温	38.5°C 以上	0.718	0.515～1.001	0.0504
	38.5°C 未満	-	-	-
性別	男	1.627	1.186～2.231	0.0025
	女	-	-	-
インフルエンザワクチン接種の有無	あり	0.741	0.536～1.026	0.0710
	なし	-	-	-

a) 連続量

2) インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4°C 以下）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（体温の基準：37.4°C 以下）（FAS）を解析項目として、CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群とを比較した結果を表 2.7.6.12-8 に示す。

CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 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-1.0（-9.0～22.4）h であり、CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群との間に有意差はなかった。

表 2.7.6.12-8 インフルエンザ罹病時間（体温の基準：37.4°C 以下）

FAS（CS-8958 各用量間の比較）：9 歳以下対象試験

(h)

CS-8958 40 mg 群 の中央値 <sup>a)</sup>	CS-8958 20 mg 群 の中央値 <sup>a)</sup>	中央値の差 <sup>b)</sup>	中央値の差の 95%信頼区間	P 値 <sup>c)</sup>
55.4	56.4	-1.0	-9.0~22.4	0.3720

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

## 12.5.2 副次評価項目

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

インフルエンザ罹病時間（体温の基準：36.9°C 以下）（FAS）のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.12-3 に、投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.12-9 に示す。

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群は、リン酸オセルタミビル群に比べて早く回復する傾向であった。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 69.1 h、CS-8958 40 mg 群で 81.3 h、リン酸オセルタミビル群で 110.3 h であった。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、CS-8958 20 mg 群で -41.2（-48.5~-4.7）h、CS-8958 40 mg 群で -29.0（-45.4~-1.5）h であった。CS-8958 各群は、リン酸オセルタミビル群と比較してインフルエンザ罹病時間が有意に短かった（CS-8958 20 mg 群： $P = 0.0178$ 、CS-8958 40 mg 群： $P = 0.0329$ ）。

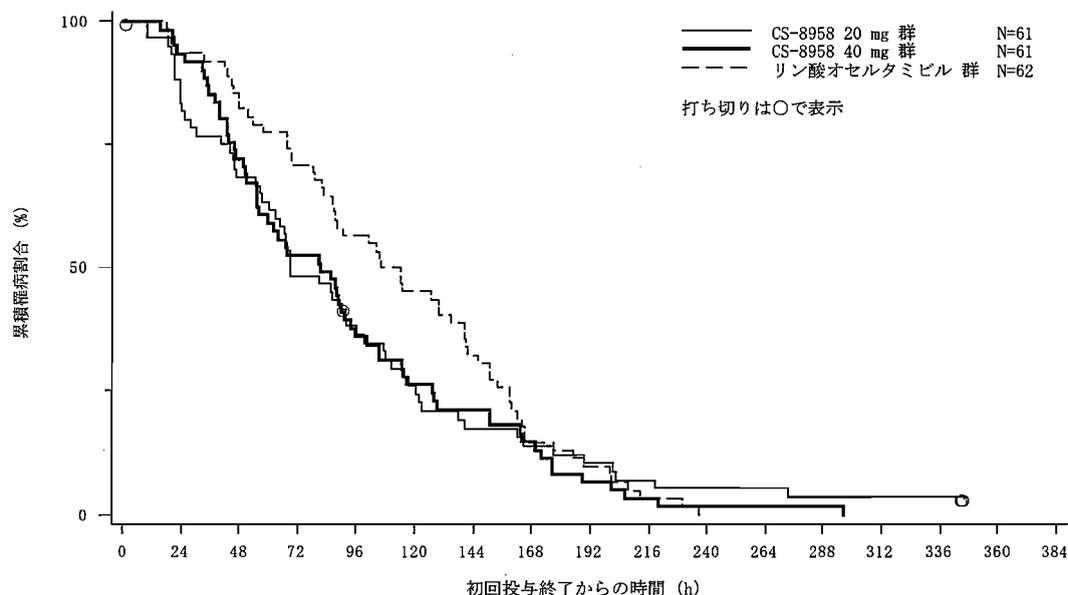


図 2.7.6.12-3 インフルエンザ罹病時間（体温の基準：36.9°C 以下）の

Kaplan-Meier プロット FAS：9 歳以下対象試験

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.12-9 インフルエンザ罹病時間の要約統計量（体温の基準：36.9°C 以下）

FAS：9 歳以下対象試験

(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	61	61	62
算術平均値	91.6	92.4	113.0
標準偏差	75.0	60.0	57.3
最小値	1.5	15.2	18.3
最大値	345.8	296.5	236.6
中央値 <sup>a)</sup>	69.1	81.3	110.3
中央値の95%信頼区間 <sup>a)</sup>	60.5~96.5	56.0~94.0	86.8~140.3
中央値の差 <sup>b)</sup>	-41.2	-29.0	-
中央値の差の95%信頼区間	-48.5~-4.7	-45.4~-1.5	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.0178	0.0329	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## 12.5.2.2 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間

## 1) 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間のリン酸オセルタミビルとの比較

体温が 37.4°C 以下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 2.7.6.12-4 に、投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.12-10 に示す。

体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットで、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 33.5 h、CS-8958 40 mg 群で 38.1 h、リン酸オセルタミビル群で 40.9 h であった。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、CS-8958 20 mg 群で -7.4（-16.0~1.7）h、CS-8958 40 mg 群で -2.8（-13.2~3.2）h であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との間で体温が回復するまでの時間は同程度であった。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

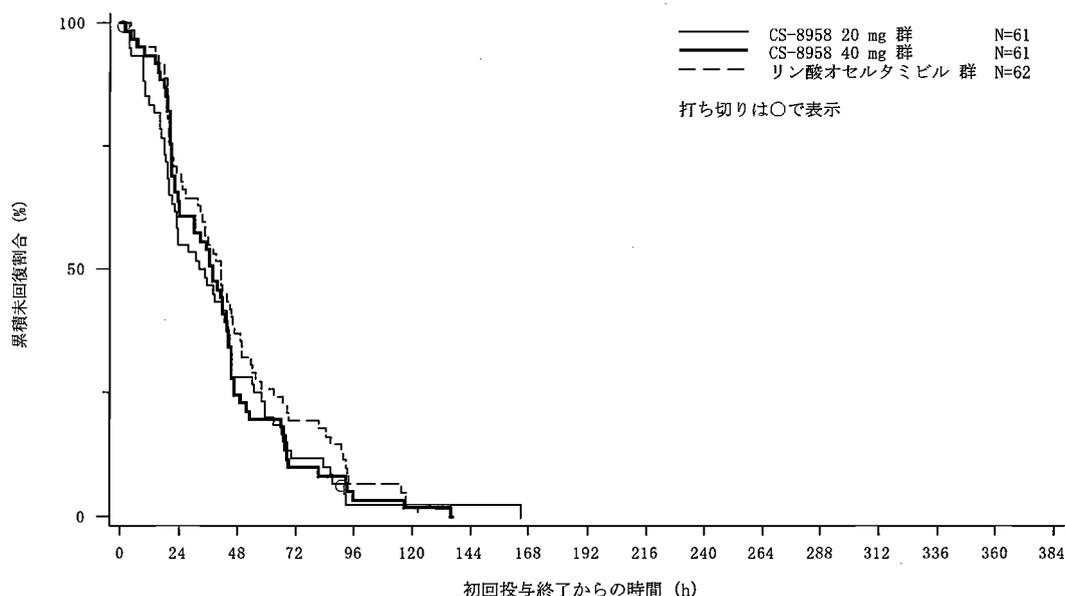


図 2.7.6.12-4 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット  
FAS : 9 歳以下対象試験

表 2.7.6.12-10 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の要約統計量 FAS  
: 9 歳以下対象試験

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	61	61	62
算術平均値	38.7	40.9	46.7
標準偏差	30.2	27.0	30.5
最小値	1.5	2.0	4.3
最大値	164.6	136.3	122.7
中央値 <sup>a)</sup>	33.5	38.1	40.9
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	22.5~43.8	24.4~43.5	33.0~46.4
中央値の差 <sup>b)</sup>	-7.4	-2.8	-
中央値の差の 95%信頼区間	-16.0~1.7	-13.2~3.2	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.1281	0.4229	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

### 2) 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の CS-8958 用量間の比較

体温が 37.4°C 以下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 2.7.6.12-11 に示す。

CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群との体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の中央

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

値の差 (CS-8958 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 群) (95%信頼区間) は、4.6 (-4.9~10.8) h であり、CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群の間に有意差はなかった。

表 2.7.6.12-11 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間 FAS : 9 歳以下対象試験 (h)

CS-8958 40 mg 群 の中央値 <sup>a)</sup>	CS-8958 20 mg 群 の中央値 <sup>a)</sup>	中央値の差 <sup>b)</sup>	中央値の差の 95%信頼区間	P 値 <sup>c)</sup>
38.1	33.5	4.6	-4.9~10.8	0.4398

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

12.5.2.3 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間 (FAS) の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.12-5 に、投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.12-12 に示す。

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

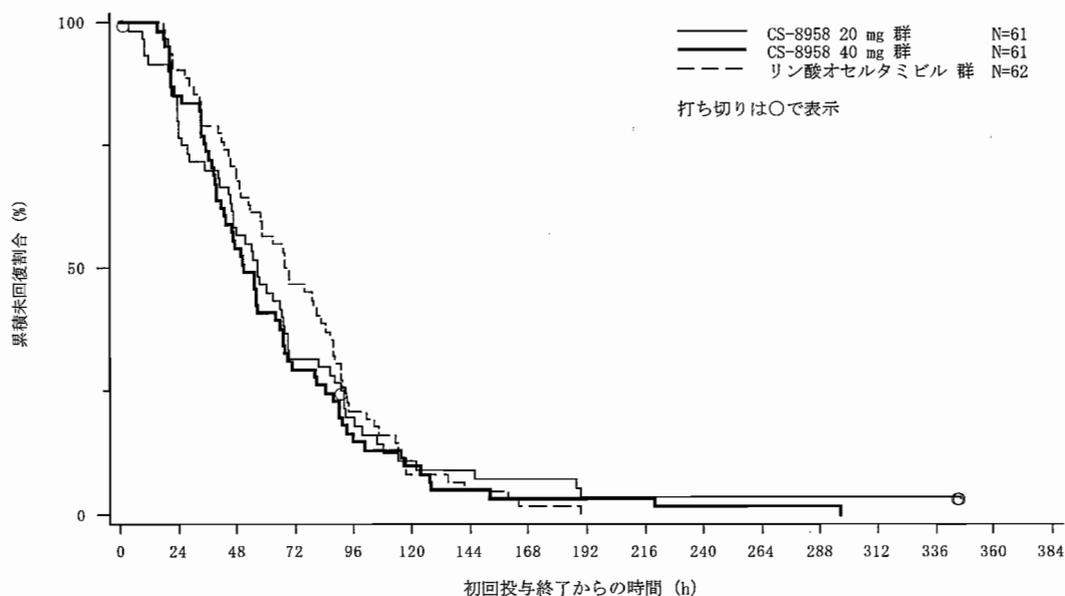


図 2.7.6.12-5 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット  
FAS : 9 歳以下対象試験

## 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 2.7.6.12-12 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の要約統計量 FAS  
: 9 歳以下対象試験

(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	61	61	62
算術平均値	69.3	65.3	72.6
標準偏差	65.2	48.6	38.6
最小値	1.5	15.2	18.3
最大値	345.8	296.5	189.7
中央値 <sup>a)</sup>	56.4	50.9	68.9
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	45.7~67.7	42.9~66.0	53.3~84.6
中央値の差 <sup>b)</sup>	-12.5	-18.0	-
中央値の差の 95%信頼区間	-23.7~3.6	-24.2~1.7	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.1616	0.0997	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## 12.5.2.4 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 2.7.6.12-13 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 57.0、CS-8958 40 mg 群で 67.0、リン酸オセルタミビル群で 72.0 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、CS-8958 20 mg 群で -15.0 (-58.0~3.0)、CS-8958 40 mg 群で -5.0 (-54.0~9.0) であった。CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて、統計的に有意ではないものの、インフルエンザ総症状スコアの AUC は小さかった。

表 2.7.6.12-13 インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 FAS  
 : 9 歳以下対象試験

(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	61	61	62
算術平均値	139.5	145.6	189.0
標準偏差	203.7	187.7	222.4
最小値	0	0	0
最大値	833	725	865
中央値	57.0	67.0	72.0
中央値の差 <sup>a)</sup>	-15.0	-5.0	-
中央値の差の 95%信頼区間	-58.0~3.0	-54.0~9.0	-
P 値 <sup>b)</sup>	0.2018	0.3455	-

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

b) リン酸オセルタミビル投与群を対照群としたウイルコクソンの順位和検定

#### 12.5.2.5 ウイルス力価

ウイルス力価 (FAS) を解析項目として、検査時期ごとのウイルス力価のボックスプロットを図 2.7.6.12-6 に、検査時期ごとのウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合を表 2.7.6.12-14 に示す。

ウイルス力価のボックスプロットで、いずれの投与群でも Visit 1 (治験薬投与前) に比べて Visit 2 でウイルス力価は低下し、Visit 3 では多くの被験者で検出限界値未満となった。Visit 1 のウイルス力価の分布は各投与群で同様であった。Visit 2 では、いずれの投与群でも被験者の半数程度が検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示したが、75%点 (第 3 四分位値) は、CS-8958 各投与群でリン酸オセルタミビル群に比べて低く、算術平均値も 75%点と同様の傾向であった。これらの結果より、Visit 2 のウイルス力価は CS-8958 各群の方がリン酸オセルタミビル群より低い値であることが示唆された。

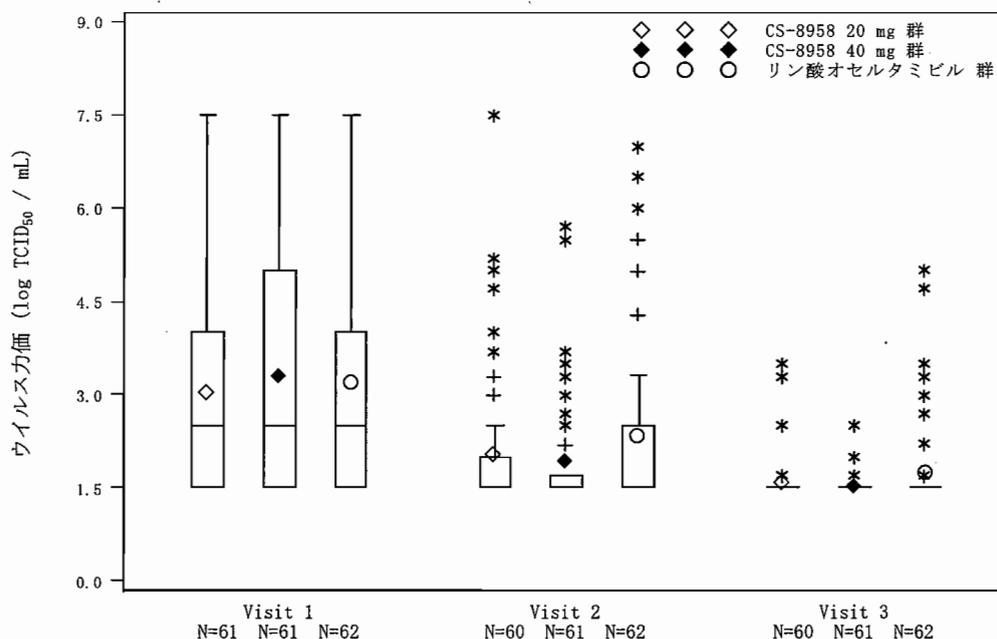
ウイルス力価が検出限界値未満であった被験者の割合は、Visit 1 (治験薬投与前) では、CS-8958 20 mg 群で 16.4% (10/61)、CS-8958 40 mg 群で 9.8% (6/61)、リン酸オセルタミビル群で 9.7% (6/62) であり、各投与群で同程度であった。

Visit 2 では、CS-8958 20 mg 群で 48.3% (29/60)、CS-8958 40 mg 群で 57.4% (35/61)、リン酸オセルタミビル群で 53.2% (33/62) であり、各投与群で差は認められなかったが、Visit 3 では、CS-8958 20 mg 群で 93.3% (56/60)、CS-8958 40 mg 群で 86.9% (53/61)、リン酸オセルタミビル群で 79.0% (49/62) であり、CS-8958 20 mg 群ではリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった (Fisher の正確検定 :  $P = 0.0346$ )。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg



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

図 2.7.6.12-6 ウイルス力価のボックスプロット（ウイルス培養検査時期ごと） FAS  
： 9 歳以下対象試験

## 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 2.7.6.12-14 ウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合  
(ウイルス培養検査時期ごと) FAS : 9 歳以下対象試験

検査 時期	投与群	評価 被験 者数	算術平 均值 <sup>a)</sup>	中央 値 <sup>a)</sup>	検出限 界値未 満被験 者数 <sup>b)</sup>	検出限 界値未 満の割 合 (%)	割合 の差 <sup>c)</sup>	差の 95% 信頼区間	P 値 <sup>d)</sup>	(log TCID <sub>50</sub> /mL)
Visit 1	CS-8958 20 mg 群	61	3.03	2.50	10	16.4	6.7	-5.1~18.6	0.2963	
	CS-8958 40 mg 群	61	3.31	2.50	6	9.8	0.2	-10.3~10.6	1.0000	
	リン酸オセル タミビル群	62	3.19	2.50	6	9.7	-	-	-	
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	60	2.03	1.50	29	48.3	-4.9	-22.6~12.8	0.7173	
	CS-8958 40 mg 群	61	1.94	1.50	35	57.4	4.2	-13.4~21.7	0.7179	
	リン酸オセル タミビル群	62	2.34	1.50	33	53.2	-	-	-	
Visit 3	CS-8958 20 mg 群	60	1.58	1.50	56	93.3	14.3	2.4~26.2	0.0346	
	CS-8958 40 mg 群	61	1.54	1.50	53	86.9	7.9	-5.4~21.1	0.3384	
	リン酸オセル タミビル群	62	1.75	1.50	49	79.0	-	-	-	

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

b) 1.5 未満が検出限界値

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

d) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした Fisher の正確検定

## 12.5.2.6 インフルエンザウイルス感染症の二次感染の発現割合

Day 3 以降に発現して抗菌剤などによる治療を要し、担当医師がインフルエンザ感染症の二次感染と判断した事象の発現割合 (FAS) を投与群ごとに表 2.7.6.12-15 に示す。

二次感染の発現割合は、CS-8958 20 mg 群で 6.7% (4/60)、CS-8958 40 mg 群で 6.6% (4/61)、リン酸オセルタミビル群で 8.1% (5/62) であった。また、CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群との発現割合の差 (95%信頼区間) は、CS-8958 20 mg 群で -1.4 (-10.7~7.9) %、CS-8958 40 mg 群で -1.5 (-10.7~7.7) % であった。CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群で二次感染の発現割合は同程度であった。

なお、二次感染についても有害事象として取り扱った。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.12-15 二次感染の発現割合 FAS : 9 歳以下対象試験

投与群	評価 被験 者数	発現 被験 者数	発現 割合 (%)	割合 の差 <sup>a)</sup>	差の 95%信頼区間	P 値 <sup>b)</sup>	
総発現被験者 <sup>c)</sup>	CS-8958 20 mg 群	60	4	6.7	-1.4	-10.7~7.9	1.0000
	CS-8958 40 mg 群	61	4	6.6	-1.5	-10.7~7.7	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	62	5	8.1	-	-	-
中耳炎	CS-8958 20 mg 群	60	1	1.7	1.7	-1.6~4.9	0.4918
	CS-8958 40 mg 群	61	0	0.0	0.0	-	-
	リン酸オセル タミビル群	62	0	0.0	-	-	-
副鼻腔炎	CS-8958 20 mg 群	60	0	0.0	-4.8	-10.2~0.5	0.2440
	CS-8958 40 mg 群	61	0	0.0	-4.8	-10.2~0.5	0.2439
	リン酸オセル タミビル群	62	3	4.8	-	-	-
肺炎・気管支炎	CS-8958 20 mg 群	60	1	1.7	-1.6	-7.0~3.9	1.0000
	CS-8958 40 mg 群	61	1	1.6	-1.6	-7.0~3.8	1.0000
	リン酸オセル タミビル群	62	2	3.2	-	-	-
その他	CS-8958 20 mg 群	60	2	3.3	1.7	-3.8~7.2	0.6157
	CS-8958 40 mg 群	61	3	4.9	3.3	-3.0~9.6	0.3647
	リン酸オセル タミビル群	62	1	1.6	-	-	-

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

b) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした Fisher の正確検定

c) 中耳炎、副鼻腔炎、肺炎・気管支炎、その他のいずれか一つ以上の二次感染が発現

### 12.5.3 その他の評価項目

#### 12.5.3.1 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 2.7.6.12-16 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、総服薬日数、及び総服薬回数は、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 2.7.6.12-16 レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） FAS

: 9 歳以下対象試験

## 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	61			61			62		
総服薬量 (mg/kg)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)	被験者数	割合 (%)	累積割合 (%)
0	32	52.5	52.5	36	59.0	59.0	34	54.8	54.8
0< ≤10	9	14.8	67.2	11	18.0	77.0	8	12.9	67.7
10< ≤20	9	14.8	82.0	9	14.8	91.8	13	21.0	88.7
20< ≤30	8	13.1	95.1	3	4.9	96.7	4	6.5	95.2
30< ≤40	3	4.9	100.0	2	3.3	100.0	0	0.0	95.2
40<	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0	3	4.8	100.0
中央値	0.00			0.00			0.00		
中央値の差 <sup>a)</sup>	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投与群) として算出

## アセトアミノフェンの観察日ごとの服薬割合

投与群	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	61		61		62	
観察日	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)
Day 1	26	42.6	21	34.4	23	37.1
Day 2	8	13.1	8	13.1	14	22.6
Day 3	3	4.9	0	0.0	4	6.5
Day 4	2	3.3	3	4.9	0	0.0
Day 5	0	0.0	0	0.0	2	3.2
Day 6	0	0.0	0	0.0	1	1.6

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

## 12.5.4 サブグループ解析

## 12.5.4.1 ウイルス型別の解析

## 12.5.4.1.1 インフルエンザ罹病時間

ウイルス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 Kaplan-Meier プロット (FAS) を図 2.7.6.12-7~図 2.7.6.12-9 に、インフルエンザ罹病時間の要約統計量 (FAS) を表 2.7.6.12-17 に示す。

AH1 型では、インフルエンザ罹病期間(体温の基準: 37.4°C 以下)の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 44.3 h、CS-8958 40 mg 群で 49.6 h、リン酸オセルタミビル群で 110.5 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差 (95%信頼区間) は、CS-8958 20 mg 群で -66.2 (-81.2~

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

-18.5) h、CS-8958 40 mg 群で-60.9 (-71.0~-10.2) hであった。CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べてインフルエンザ罹病時間が有意に短かった (一般化ウイルコクソン検定:  $P=0.0012$  [CS-8958 20 mg 群]、 $P=0.0079$  [CS-8958 40 mg 群])。

AH3 型では、インフルエンザ罹病時間(体温の基準:37.4°C 以下)の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 70.4 h、CS-8958 40 mg 群で 88.6 h、リン酸オセルタミビル群で 44.3 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差(95%信頼区間)は、CS-8958 20 mg 群で 26.2(-24.8~51.2)h、CS-8958 40 mg 群で 44.4 (-14.8~68.5) h であった。CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて、統計的に有意ではないものの、インフルエンザ罹病時間が長かった。

B 型では、インフルエンザ罹病時間(体温の基準:37.4°C 以下)の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 83.5 h、CS-8958 40 mg 群で 77.6 h、リン酸オセルタミビル群で 127.8 h であった。リン酸オセルタミビル群との中央値の差(95%信頼区間)は、CS-8958 20 mg 群で-44.3 (-93.8~36.1) h、CS-8958 40 mg 群で-50.2 (-104.4~10.4) h であった。CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて、統計的に有意ではないものの、インフルエンザ罹病時間が短かった。

AH1 型

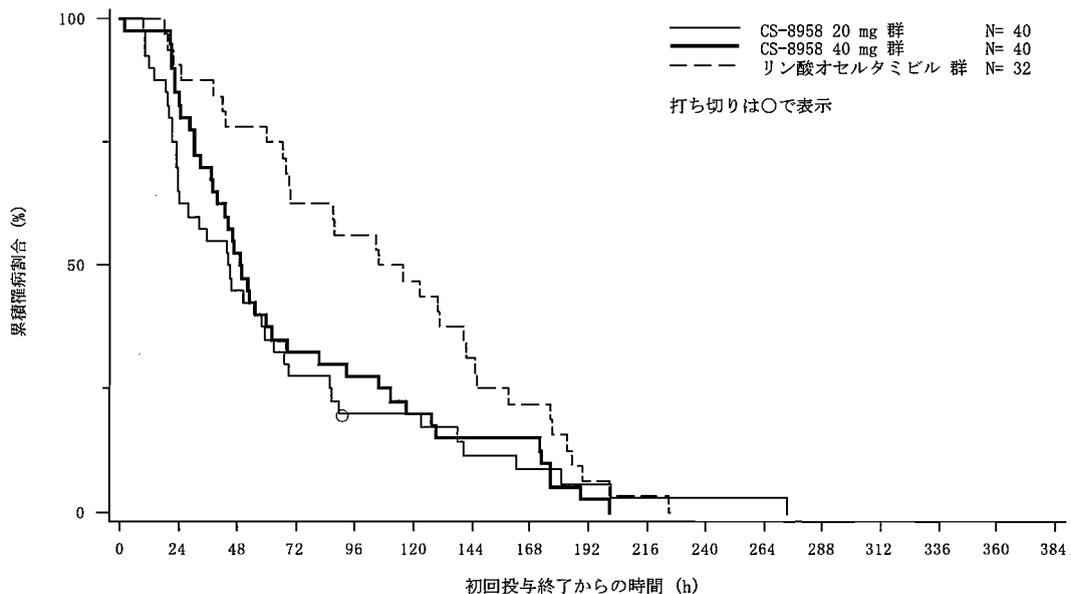


図 2.7.6.12-7 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS: 9 歳以下対象試験 (1)

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

AH3 型

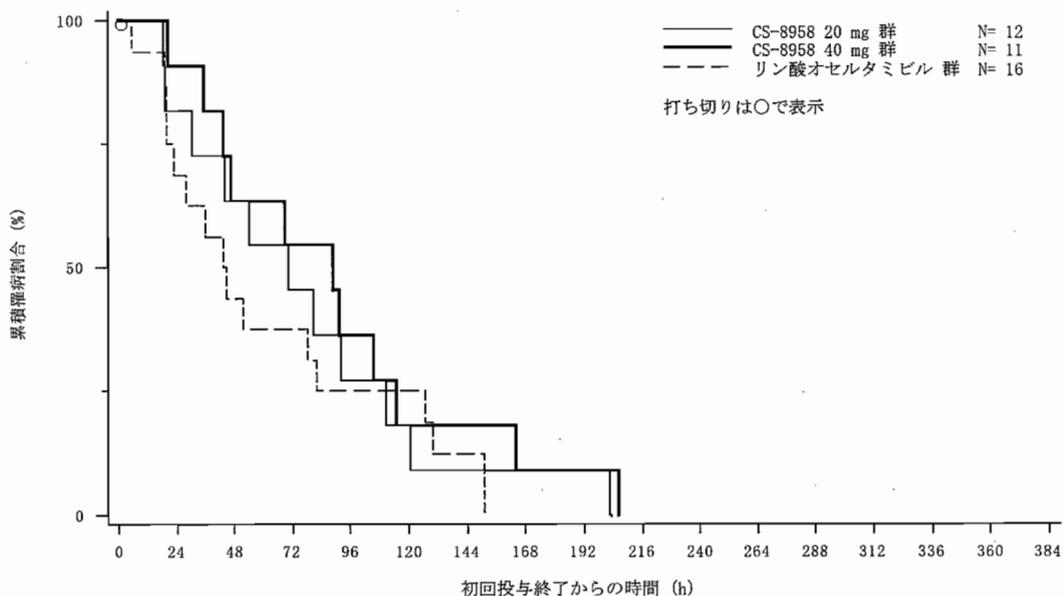


図 2.7.6.12-8 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット  
(ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (2)

B 型

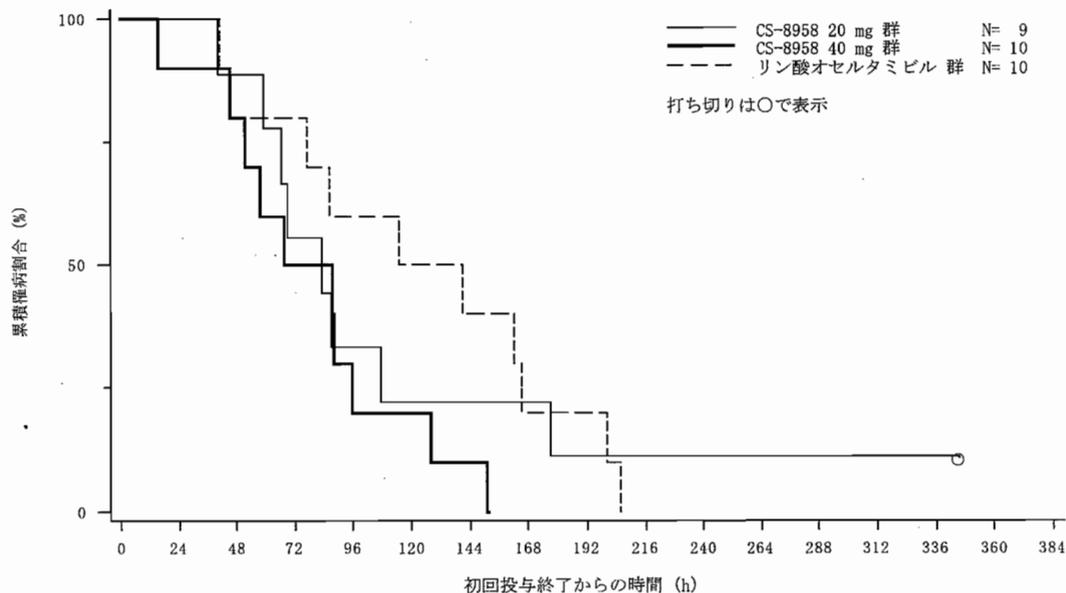


図 2.7.6.12-9 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット  
(ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (3)

## 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 2.7.6.12-17 インフルエンザ罹病時間の要約統計量（ウイルス型別） FAS  
： 9 歳以下対象試験（1/2）

AH1 型

(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	40	40	32
算術平均値	63.5	71.9	109.1
標準偏差	59.9	55.8	60.2
最小値	9.4	2.0	18.3
最大値	273.3	200.7	225.1
中央値 <sup>a)</sup>	44.3	49.6	110.5
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	24.3~58.9	39.7~62.1	68.8~141.9
中央値の差 <sup>b)</sup>	-66.2	-60.9	-
中央値の差の 95%信頼区間	-81.2~-18.5	-71.0~-10.2	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.0012	0.0079	-

AH3 型

(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	12	11	16
算術平均値	70.5	89.6	63.2
標準偏差	56.3	56.8	50.3
最小値	1.5	20.3	5.8
最大値	202.8	206.3	151.2
中央値 <sup>a)</sup>	70.4	88.6	44.3
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	30.3~110.9	43.5~114.9	22.9~82.1
中央値の差 <sup>b)</sup>	26.2	44.4	-
中央値の差の 95%信頼区間	-24.8~51.2	-14.8~68.5	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.5918	0.1680	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与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 2.7.6.12-17 インフルエンザ罹病時間の要約統計量（ウイルス型別） FAS  
: 9 歳以下対象試験（2/2）

B 型

(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	9	10	10
算術平均値	115.0	78.9	123.9
標準偏差	94.7	40.2	60.3
最小値	40.2	15.2	40.8
最大値	345.1	151.2	205.6
中央値 <sup>a)</sup>	83.5	77.6	127.8
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	66.6~107.8	51.8~95.8	77.1~165.3
中央値の差 <sup>b)</sup>	-44.3	-50.2	-
中央値の差の 95%信頼区間	-93.8~36.1	-104.4~10.4	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.4134	0.1477	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## 12.5.4.1.2 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間（ウイルス型別）

ウイルス型別にサブグループ解析した、体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット (FAS) を図 2.7.6.12-10~図 2.7.6.12-12 に、体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の要約統計量 (FAS) を表 2.7.6.12-18 に示す。

AH1 型では、体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 23.8 h、CS-8958 40 mg 群で 30.5 h、リン酸オセルタミビル群で 49.3 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 -25.5 (-30.4~-4.4) h、CS-8958 40 mg 群で -18.8 (-27.7~-0.5) h であった。CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群に比べて体温が回復するまでの時間が有意に短かった (一般化ウイルコクソン検定:  $P = 0.0063$  [CS-8958 20 mg 群]、 $P = 0.0341$  [CS-8958 40 mg 群])。

AH3 型では、体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の中央値は、CS-8958 20 mg 群で 34.5 h、CS-8958 40 mg 群で 42.9 h、リン酸オセルタミビル群で 21.3 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 13.2 (-10.2~35.0) h、CS-8958 40 mg 群で 21.6 (1.3~25.8) h であった。CS-8958 20 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて、有意差は認められないものの、体温が回復するまでの時間が長かった。CS-8958 40 mg 群はリン酸オセルタミビル群に比べて、有意に体温が回復するまでの時間が長かった (一般化ウイルコクソン検定:  $P = 0.0181$ )。

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型では、体温が37.4°C以下に回復するまでの時間の中央値は、CS-8958 20 mg群で59.0 h、CS-8958 40 mg群で48.6 h、リン酸オセルタミビル群で45.6 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13.4 (-27.6~37.5) h、CS-8958 40 mg群で3.0 (-31.0~26.3) hであった。CS-8958 20 mg群はリン酸オセルタミビル群に比べて、有意差は認められないものの、体温が回復するまでの時間が長かった。CS-8958 40 mg群とリン酸オセルタミビル群は同程度であった。

AH1 型

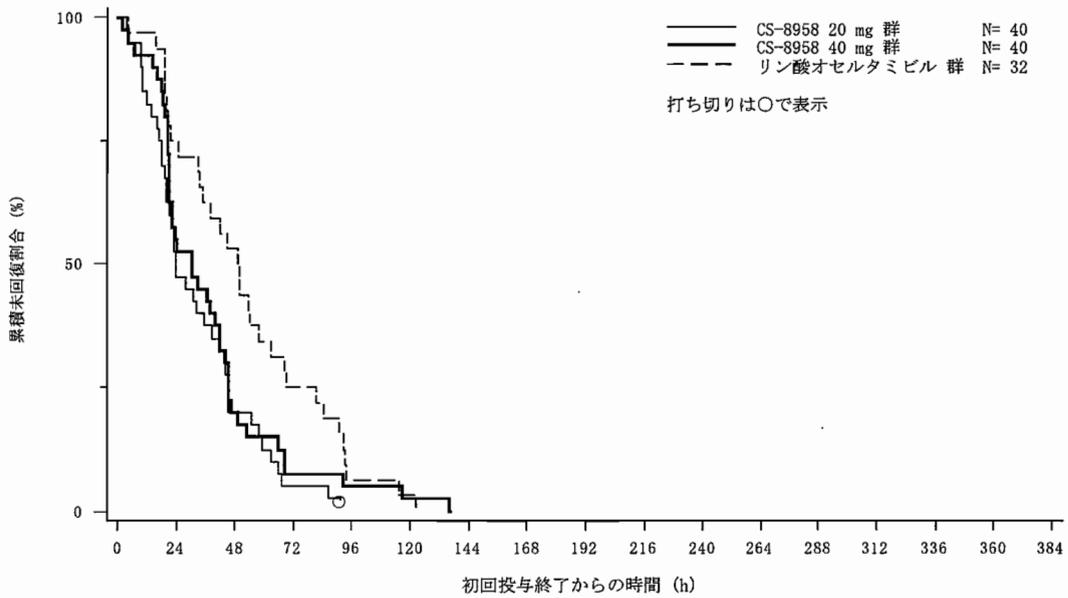


図 2.7.6.12-10 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (1)

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

AH3 型

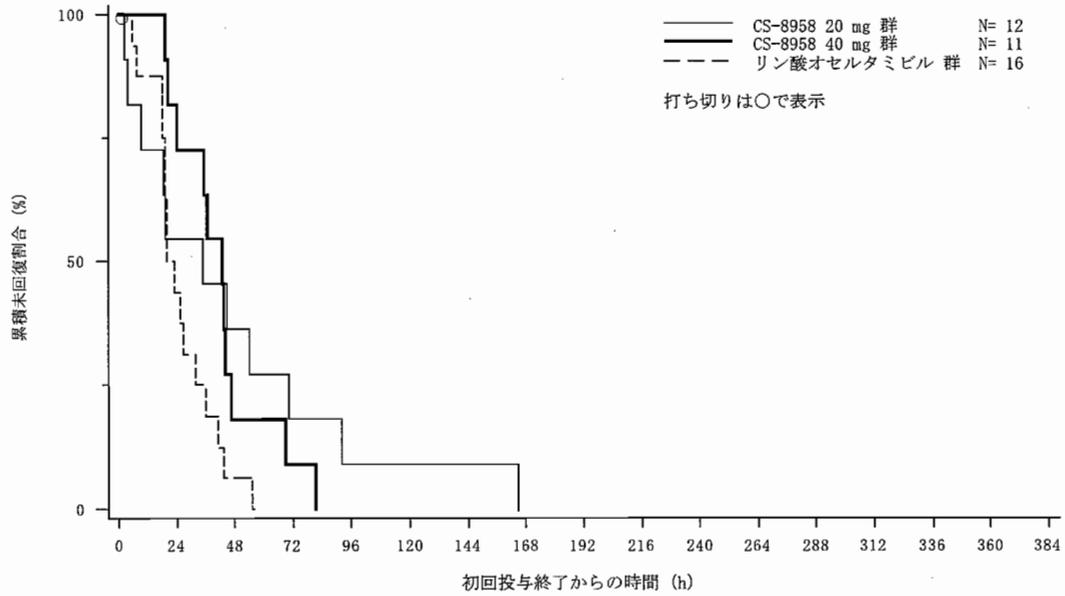


図 2.7.6.12-11 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (2)

B 型

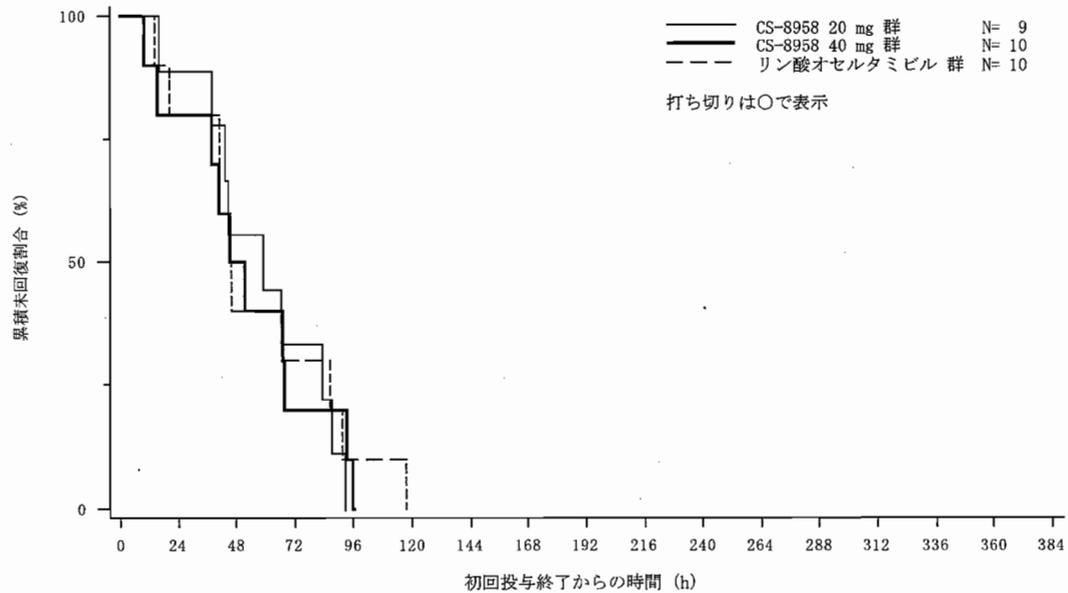


図 2.7.6.12-12 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの Kaplan-Meier プロット (ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (3)

## 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 2.7.6.12-18 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の要約統計量  
(ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (1/2)

## AH1 型

(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	40	40	32
算術平均値	32.8	37.7	52.4
標準偏差	21.9	28.1	31.2
最小値	3.5	2.0	4.3
最大値	90.9	136.3	122.7
中央値 <sup>a)</sup>	23.8	30.5	49.3
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	20.1~38.3	21.4~41.6	33.5~62.8
中央値の差 <sup>b)</sup>	-25.5	-18.8	-
中央値の差の 95%信頼区間	-30.4~-4.4	-27.7~-0.5	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.0063	0.0341	-

## AH3 型

(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	12	11	16
算術平均値	43.0	42.1	25.6
標準偏差	48.0	19.1	13.1
最小値	1.5	19.2	5.8
最大値	164.6	81.3	55.5
中央値 <sup>a)</sup>	34.5	42.9	21.3
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	9.6~70.4	24.3~46.3	19.3~31.6
中央値の差 <sup>b)</sup>	13.2	21.6	-
中央値の差の 95%信頼区間	-10.2~35.0	1.3~25.8	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.5515	0.0181	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

表 2.7.6.13-18 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間の要約統計量  
(ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (2/2)

B 型

(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	9	10	10
算術平均値	59.0	52.5	57.0
標準偏差	25.7	29.0	32.9
最小値	16.1	10.0	14.5
最大値	92.6	95.8	117.4
中央値 <sup>a)</sup>	59.0	48.6	45.6
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	43.6~83.5	38.1~67.7	40.8~86.5
中央値の差 <sup>b)</sup>	13.4	3.0	-
中央値の差の 95%信頼区間	-27.6~37.5	-31.0~26.3	-
P 値 <sup>c)</sup>	0.8719	0.9106	-

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投与群) として算出

c) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

#### 12.5.4.1.3 ウイルス力価 (ウイルス型別)

ウイルス型・亜型別にサブグループ解析した、検査時期ごとのウイルス力価のボックスプロット (FAS) を図 2.7.6.12-13~15 に、検査時期ごとのウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合 (FAS) を表 2.7.6.12-19 に示す。

AH1 型では、ウイルス力価のボックスプロットで、いずれの投与群でも Visit 1 (治験薬投与前) に比べて Visit 2 でウイルス力価は低下し、Visit 2 及び Visit 3 では多くの被験者で検出限界値未満となった。Visit 1 のウイルス力価の分布は各投与群で同様であった。Visit 2 及び Visit 3 では、いずれの投与群でも被験者の半数以上で検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示し、算術平均値も同様の傾向であった。

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、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 56.4% (22/39)、CS-8958 40 mg 群で 62.5% (25/40)、リン酸オセルタミビル群で 56.3% (18/32) であり、各投与群で同程度であった。また、Visit 3 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 100.0% (40/40)、CS-8958 40 mg 群で 90.0% (36/40)、リン酸オセルタミビル群で 75.0% (24/32) であり、CS-8958 20 mg 群でリン酸オセルタミビル群に比べて有意に高かった (Fisher の正確検定 :  $P = 0.0009$ )。

AH3 型では、ウイルス力価のボックスプロットで、いずれの投与群でも Visit 1 (治験薬投与前) に比べて Visit 2 でウイルス力価は低下し、Visit 3 では多くの被験者で検出限界値未満

となった。Visit 1 のウイルス力価の分布は各投与群で同様であった。Visit 2 では、いずれの投与群でも被験者の半数程度で検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示したが、75%点（第3四分位値）は、CS-8958 各投与群でリン酸オセルタミビル群に比べて高く、算術平均値も75%点と同様の傾向であった。

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、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 41.7% (5/12)、CS-8958 40 mg 群で 63.6% (7/11)、リン酸オセルタミビル群で 75.0% (12/16) であり、CS-8958 40 mg 群とリン酸オセルタミビル群は同程度であった。また、Visit 3 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 90.9% (10/11)、CS-8958 40 mg 群で 90.9% (10/11)、リン酸オセルタミビル群で 100.0% (16/16) であり、各投与群で同程度であった。

B 型では、ウイルス力価のボックスプロットで、いずれの投与群でも Visit 1（治験薬投与前）に比べて Visit 2 でウイルス力価は低下し、Visit 3 では多くの被験者で検出限界値未満となった。Visit 1 のウイルス力価の分布は各投与群で同様であった。Visit 2 では、中央値、75%点（第3四分位値）、及び算術平均値は、CS-8958 各投与群でリン酸オセルタミビル群に比べて低い値であった。

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は、いずれの投与群でも認められなかった。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 22.2% (2/9)、CS-8958 40 mg 群で 30.0% (3/10)、リン酸オセルタミビル群で 10.0% (1/10) であった。また、Visit 3 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 66.7% (6/9)、CS-8958 40 mg 群で 70.7% (7/10)、リン酸オセルタミビル群で 60.0% (6/10) 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

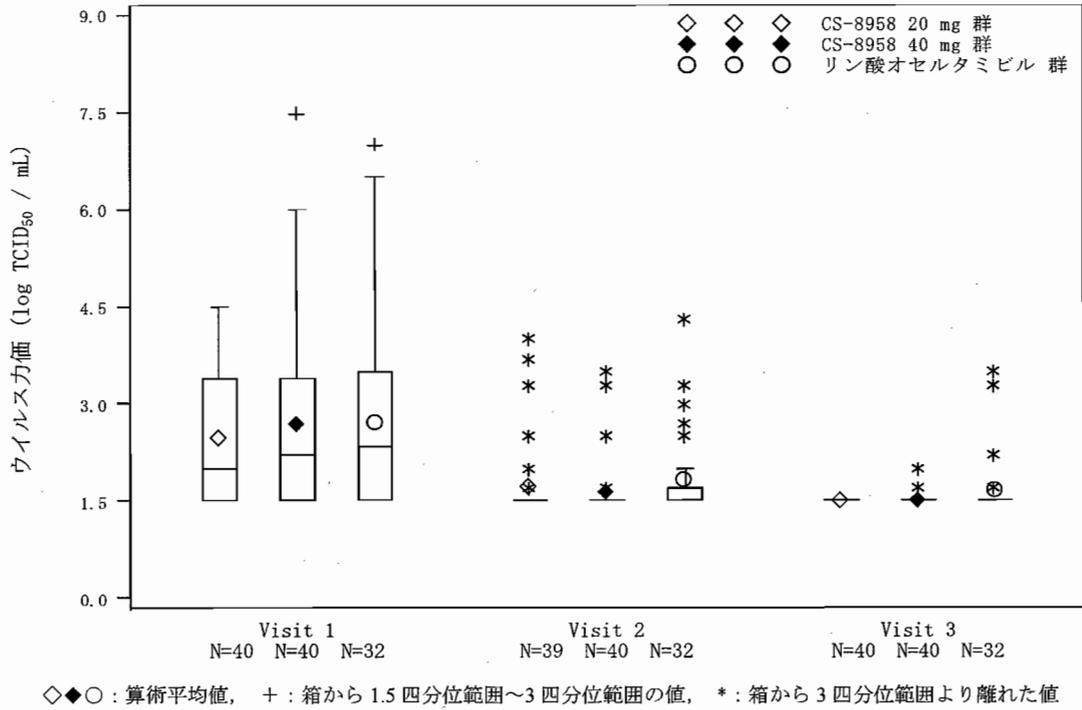


図 2.7.6.12-13 ウイルスカ価のボックスプロット (AH1 型) (ウイルス培養検査時期ごと)  
 FAS : 9 歳以下対象試験

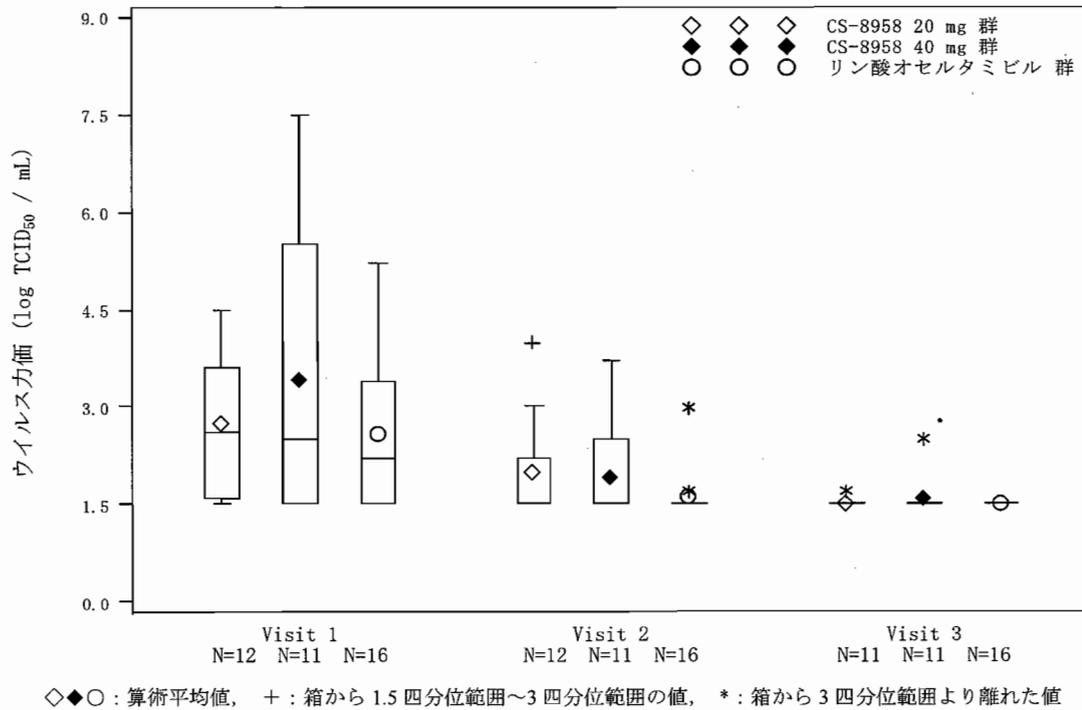
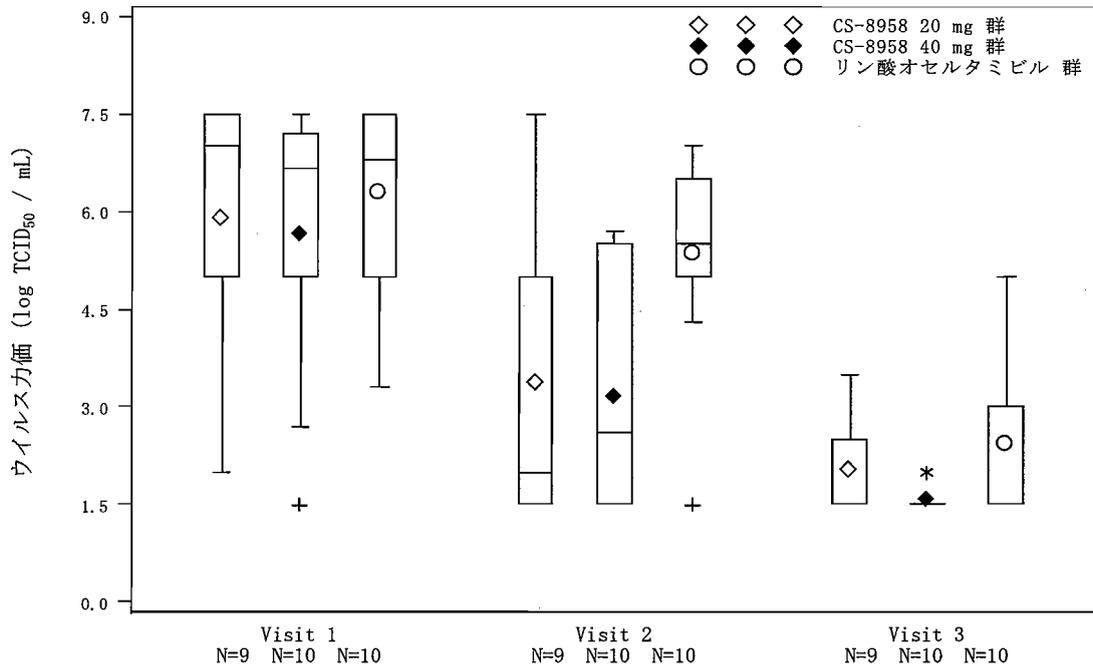


図 2.7.6.12-14 ウイルスカ価のボックスプロット (AH3 型) (ウイルス培養検査時期ごと)  
 FAS : 9 歳以下対象試験



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

図 2.7.6.12-15 ウイルスカ価のボックスプロット (B 型) (ウイルス培養検査時期ごと)  
FAS : 9 歳以下対象試験

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.12-19 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合  
(ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (1/2)

AH1 型					(log TCID <sub>50</sub> /mL)				
検査時期	投与群	評価被験者数	算術平均値 <sup>a)</sup>	中央値 <sup>a)</sup>	検出限界値未満被験者数 <sup>b)</sup>	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 <sup>c)</sup>	差の 95% 信頼区間	P 値 <sup>d)</sup>
Visit 1	CS-8958 20 mg 群	40	2.47	2.00	8	20.0	7.5	-9.4~24.4	0.5292
	CS-8958 40 mg 群	40	2.69	2.20	3	7.5	-5.0	-19.1~9.1	0.6923
	リン酸オセルタミビル群	32	2.73	2.35	4	12.5	-	-	-
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	39	1.73	1.50	22	56.4	0.2	-23.0~23.3	1.0000
	CS-8958 40 mg 群	40	1.64	1.50	25	62.5	6.3	-16.6~29.1	0.6348
	リン酸オセルタミビル群	32	1.83	1.50	18	56.3	-	-	-
Visit 3	CS-8958 20 mg 群	40	1.50	1.50	40	100.0	25.0	10.0~40.0	0.0009
	CS-8958 40 mg 群	40	1.52	1.50	36	90.0	15.0	-2.6~32.6	0.1168
	リン酸オセルタミビル群	32	1.67	1.50	24	75.0	-	-	-

AH3 型					(log TCID <sub>50</sub> /mL)				
検査時期	投与群	評価被験者数	算術平均値 <sup>a)</sup>	中央値 <sup>a)</sup>	検出限界値未満被験者数 <sup>b)</sup>	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 <sup>c)</sup>	差の 95% 信頼区間	P 値 <sup>d)</sup>
Visit 1	CS-8958 20 mg 群	12	2.74	2.60	2	16.7	10.4	-13.8~34.6	0.5604
	CS-8958 40 mg 群	11	3.42	2.50	3	27.3	21.0	-7.8~49.9	0.2729
	リン酸オセルタミビル群	16	2.59	2.20	1	6.3	-	-	-
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	12	1.99	1.50	5	41.7	-33.3	-68.4~1.7	0.1212
	CS-8958 40 mg 群	11	1.92	1.50	7	63.6	-11.4	-46.8~24.1	0.6754
	リン酸オセルタミビル群	16	1.61	1.50	12	75.0	-	-	-
Visit 3	CS-8958 20 mg 群	11	1.52	1.50	10	90.9	-9.1	-26.1~7.9	0.4074
	CS-8958 40 mg 群	11	1.59	1.50	10	90.9	-9.1	-26.1~7.9	0.4074
	リン酸オセルタミビル群	16	1.50	1.50	16	100.0	-	-	-

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

b) 1.5 未満が検出限界値

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

d) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした Fisher の正確検定

表 2.7.6.12-19 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合  
(ウイルス型別) FAS : 9 歳以下対象試験 (2/2)

B 型		(log TCID <sub>50</sub> /mL)							
検査時期	投与群	評価被験者数	算術平均値 <sup>a)</sup>	中央値 <sup>a)</sup>	検出限界値未満被験者数 <sup>b)</sup>	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 <sup>c)</sup>	差の 95% 信頼区間	P 値 <sup>d)</sup>
Visit 1	CS-8958 20 mg 群	9	5.91	7.00	0	0.0	0.0	-	-
	CS-8958 40 mg 群	10	5.66	6.65	0	0.0	0.0	-	-
	リン酸オセルタミビル群	10	6.31	6.80	0	0.0	-	-	-
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	9	3.38	2.00	2	22.2	12.2	-20.7~45.1	0.5820
	CS-8958 40 mg 群	10	3.18	2.60	3	30.0	20.0	-13.9~53.9	0.5820
	リン酸オセルタミビル群	10	5.38	5.50	1	10.0	-	-	-
Visit 3	CS-8958 20 mg 群	9	2.03	1.50	6	66.7	6.7	-36.6~49.9	1.0000
	CS-8958 40 mg 群	10	1.60	1.50	7	70.0	10.0	-31.6~51.6	1.0000
	リン酸オセルタミビル群	10	2.44	1.50	6	60.0	-	-	-

- a) 検出限界値未満 (1.5 未満) の場合は 1.5 として扱って算出した。  
 b) 1.5 未満が検出限界値  
 c) (CS-8958 投与群 - リン酸オセルタミビル投与群) として算出  
 d) リン酸オセルタミビル投与群を対照群とした Fisher の正確検定

### 12.5.5 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<sub>50</sub>) 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。

#### 12.5.5.1 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 180 名 (CS-8958 20 mg 群 61 名、CS-8958 40 mg 群 61 名、リン酸オセルタミビル群 58 名) のうち 161 名 (CS-8958 20 mg 群 52 名、CS-8958 40 mg 群 55 名、リン酸オセルタミビル群 54 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 95 名 (CS-8958 20 mg 群 32 名、CS-8958 40 mg 群 35 名、リン酸オセルタミビル群 28 名)、AH3 型が 37 名 (CS-8958 20 mg 群 11 名、CS-8958 40 mg 群 10 名、リン酸オセルタミビル群 16 名) であり、B 型は 29 名 (CS-8958 20 mg 群 9 名、CS-8958 40 mg 群 10 名、リン酸オセルタミビル群 10 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<sub>50</sub> (最小値~最大値) は、AH1 型で

0.81~3.6 nM、AH3 型で 1.2~3.0 nM、B 型で 11~26 nM であり、AH1 型、AH3 型及び B 型のいずれについても R-125489 の IC<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> (最小値~最大値) は、AH1 型で 210~1200 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<sub>50</sub> は高値を示した。AH3 型では 0.29~0.92 nM、B 型では 12~53 nM であり、オセルタミビル活性体の IC<sub>50</sub> 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、95 名 (CS-8958 20 mg 群 32 名、CS-8958 40 mg 群 33 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 49 名 (CS-8958 20 mg 群 16 名、CS-8958 40 mg 群 17 名、リン酸オセルタミビル群 16 名)、AH3 型が 23 名 (CS-8958 20 mg 群 9 名、CS-8958 40 mg 群 8 名、リン酸オセルタミビル群 6 名) であり、B 型は 23 名 (CS-8958 20 mg 群 7 名、CS-8958 40 mg 群 8 名、リン酸オセルタミビル群 8 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、29 名 (CS-8958 20 mg 群 7 名、CS-8958 40 mg 群 7 名、リン酸オセルタミビル群 15 名) であり、AH1 型が 12 名 (CS-8958 20 mg 群 1 名、CS-8958 40 mg 群 3 名、リン酸オセルタミビル群 8 名)、AH3 型が 6 名 (CS-8958 20 mg 群 3 名、CS-8958 40 mg 群 1 名、リン酸オセルタミビル群 2 名)、B 型が 11 名 (CS-8958 20 mg 群 3 名、CS-8958 40 mg 群 3 名、リン酸オセルタミビル群 5 名) であった。

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

Visit 2 又は Visit 3 で分離されたウイルスに対する R-125489 の IC<sub>50</sub> 及びオセルタミビル活性体の IC<sub>50</sub> 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かった。

Visit 1 で R-125489 の IC<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> が 100 nM 以上のウイルスが分離された被験者は、AH1 型で 95 名すべてであり、AH3 型 37 名及び B 型 29 名では認められなかった。

#### 12.5.5.3 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 (112 名) の Visit 1 検体に対して、RT-PCR/RFLP 法<sup>2)</sup>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 の有無を検討した。

AH1 型と判定された被験者の Visit 1 検体 (112 検体) に対して、変異 H274Y の有無を確認したところ、108 検体で H274Y 変異が確認された。なお、4 検体は測定不能であった。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感染していたことが示唆された。

## 12.6 安全性の結果

## 12.6.1 有害事象の分析

## 12.6.1.1 有害事象の発現率及び内訳

有害事象発現状況を表 2.7.6.12-20 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.12-21 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 2.7.6.12-22 に示す。

有害事象の発現率は、CS-8958 20 mg 群で 34.4% (21/61)、CS-8958 40 mg 群で 24.2% (15/62)、CS-8958 群全体で 29.3% (36/123)、リン酸オセルタミビル群で 38.7% (24/62) 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 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 20 mg 群 6.6% [4 名]、CS-8958 40 mg 群 3.2% [2 名]、リン酸オセルタミビル群 1.6% [1 名]、以下同順)、嘔吐 (4.9% [3 名]、3.2% [2 名]、6.5% [4 名])、気管支炎 (4.9% [3 名]、1.6% [1 名]、6.5% [4 名])、胃腸炎 (6.6% [4 名]、1.6% [1 名]、3.2% [2 名])、鼻咽頭炎 (1.6% [1 名]、3.2% [2 名]、1.6% [1 名])、上気道の炎症 (4.9% [3 名]、6.5% [4 名]、6.5% [4 名])、及び発疹 (0.0% [0 名]、3.2% [2 名]、0.0% [0 名]) であった。

表 2.7.6.12-20 有害事象発現状況：9 歳以下対象試験

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	61	-	62	-	123	-	62	-
有害事象 (すべて)	21	34.4	15	24.2	36	29.3	24	38.7
有害事象 (関連あり)	5	8.2	3	4.8	8	6.5	4	6.5
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)	1	1.6	0	0.0	1	0.8	2	3.2
重度の有害事象 (関連あり)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止 (すべて)	1	1.6	0	0.0	1	0.8	2	3.2

## 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 2.7.6.12-21 事象別の有害事象発現状況：9歳以下対象試験（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	61	62	62	123	62	62	
	基本語 (PT)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	便秘	1	1.6	0	0.0	1	0.8	1	1.6
	下痢	4	6.6	2	3.2	6	4.9	1	1.6
	悪心	1	1.6	1	1.6	2	1.6	0	0.0
	口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	嘔吐	3	4.9	2	3.2	5	4.1	4	6.5
全身障害および 投与局所様態	顔面痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
感染症および寄 生虫症	急性副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	気管支炎	3	4.9	1	1.6	4	3.3	4	6.5
	胃腸炎	4	6.6	1	1.6	5	4.1	2	3.2
	インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	鼻咽頭炎	1	1.6	2	3.2	3	2.4	1	1.6
	中耳炎	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	爪囲炎	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	耳下腺炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	咽頭炎	1	1.6	1	1.6	2	1.6	1	1.6
	鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2
	扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	臨床検査	アラニン・アミノ トランスフェラー ゼ増加	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0
アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加		1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
γ-グルタミルト ランスフェラーゼ 増加		1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
尿中蛋白陽性		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
神経系障害	頭痛	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	泣き	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
精神障害	譫妄	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	異常行動	0	0.0	1	1.6	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 2.7.6.12-21 事象別の有害事象発現状況：9歳以下対象試験（2/2）

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	
		被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%
	評価被験者数	61		62		123		62	
呼吸器、胸郭お よび縦隔障害	喘息	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	鼻出血	1	1.6	0	0.0	1	0.8	2	3.2
	上気道の炎症	3	4.9	4	6.5	7	5.7	4	6.5
皮膚および皮下 組織障害	皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
	湿疹	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	1.6
	発疹	0	0.0	2	3.2	2	1.6	0	0.0
	蕁麻疹	0	0.0	1	1.6	1	0.8	0	0.0

MedDRA/J ver.11.0

12.6.1.2 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 8.2% (5/61)、CS-8958 40 mg 群で 4.8% (3/62)、CS-8958 群全体で 6.5% (8/123)、リン酸オセルタミビル群で 6.5% (4/62) 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 のいずれかの投与群で 3%以上発現した因果関係が「関連あり」の有害事象は、下痢 (CS-8958 20 mg 群 4.9% [3 名]、CS-8958 40 mg 群 1.6% [1 名]、リン酸オセルタミビル群 1.6% [1 名]、以下同順)、嘔吐 (3.3% [2 名]、1.6% [1 名]、3.2% [2 名]) であった。その他に、リン酸オセルタミビル群における因果関係が「関連あり」の有害事象で、発現率が 3%以上の事象はなかった。CS-8958 の用量増加に伴って特定の事象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 2.7.6.12-22 事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：9歳以下対象試験

器官別大分類 (SOC)	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	
		被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%	被験 者数	%
	評価被験者数	61		62		123		62	
胃腸障害	下痢	3	4.9	1	1.6	4	3.3	1	1.6
	嘔吐	2	3.3	1	1.6	3	2.4	2	3.2
感染症および寄 生虫症	胃腸炎	0	0.0	1	1.6	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	1.6	0	0.0	1	0.8	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	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	γ-グルタミルト ランスフェラーゼ 増加	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6
精神障害	泣き	1	1.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0
皮膚および皮下 組織障害	蕁麻疹	0	0.0	1	1.6	1	0.8	0	0.0

MedDRA/J ver.11.0

### 12.6.1.3 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 群で気管支炎が1名 (1.6%)、リン酸オセルタミビル群でインフルエンザが2名 (3.2%) であり、CS-8958 40 mg 群では重度の有害事象を発現した被験者は認められなかった。いずれの重度の有害事象も因果関係は否定された。なお、インフルエンザの2名はいずれも再感染であった。

有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度であり、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。

### 12.6.2 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。類薬の添付文書で注意喚起されている異常行動・言動に関連する事象として、器官別大分類で精神障害に分類される有害事象が3名 (CS-8958 20 mg 群2名、CS-8958 40 mg 群1名) に発現した。その内訳は、異常行動 (CS-8958 40 mg 群)、泣き (CS-8958 20 mg 群)、及び譫妄 (CS-8958 20 mg 群) がそれぞれ1名であった。泣きについては、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。いずれの事象も重症度は軽度であり、重篤な異常な行動 (事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動等) はなかった。リン酸オセルタミビルの臨床的安全性が検討された、厚生労働省平成21年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全

対策調査会（平成 21 年 6 月 16 日開催）<sup>4)</sup> で、異常行動はインフルエンザウイルス感染症自体に伴い発現する可能性があることが報告されている。また、リン酸オセルタミビル服用者及び非服用者ともに 10%程度の患者に異常行動・言動が発現したことが報告されている。本治験で認められた精神障害に分類される有害事象は、本調査会で報告されたインフルエンザウイルス感染症自体に伴い発現する異常行動と比較して重症度の悪化や発現率の増加する傾向は認められなかった。

### 12.6.3 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もに、Visit 3 の検査値（平均値）が Visit 1 と比較して、臨床的に特記すべき特定の方向への変動の傾向は認められなかった。

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。

## 12.7 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 各群はリン酸オセルタミビル群と比較してインフルエンザ罹病時間が短く、小児（9 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症に対する CS-8958 の有効性が確認された。また、CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群とのインフルエンザ罹病時間は同程度であり、用量間で有効性の違いは認められなかった。

CS-8958 各群とリン酸オセルタミビル群で、有害事象の発現率に大きな差はなかった。CS-8958 各群はリン酸オセルタミビル群と比べて、安全性に大きな問題はなく、また、CS-8958 20 mg 群と 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 20 mg、CS-8958 40 mg いずれも小児（9 歳以下）のインフルエンザウイルス感染症に対して有効な治療薬と考えられた。

## 13. CS-8958 第 III 相試験

—未成年（10 歳代）のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした無作為化二重盲検比較試験—

..... 資料番号 5.3.5.1-6

## 13.1 治験方法

## 13.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1 治験方法の概略：10 歳代対象試験（1/4）

治験の目的	未成年（10 歳代）の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象として、CS-8958 20 mg 又は 40 mg を単回吸入投与したときの安全性及び有効性を検討するために、無作為化二重盲検比較試験を行った。 安全性についてはインフルエンザ異常行動・言動を含む有害事象の発現率などを検討した。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て検討した。
治験責任医師名 治験実施医療機関	
治験期間	20 年 月 日（最初の被験者の同意取得日）～20 年 月 日（最終観察日）
対象	<p>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。</p> <p>1. 選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 同意取得時の体温が、37.5℃ 以上（腋窩）の患者</li> <li>3) 同意取得の時点で、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</li> <li>4) 同意取得時の年齢が 10 歳以上、19 歳以下の患者</li> <li>5) 専用のデバイスを用いた吸入が可能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</li> </ol> <p>2. 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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（中耳炎、副鼻腔炎、肺炎・気管支炎など）が疑われる患者（二次感染を含む）</li> <li>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）</li> <li>3) 慢性の呼吸器疾患（喘息など）患者、心疾患患者、神経疾患（てんかんなど）患者、腎機能障害患者、代謝性疾患（糖尿病など）患者、免疫機能低下患者、あるいはその他の重篤な合併症を有し、治療中又は治療が必要と判断される患者</li> <li>4) 同意取得前 1 年以内に痙攣の既往を有する患者</li> <li>5) 痙攣重積又は重度の意識障害の既往を有する患者</li> <li>6) インフルエンザ脳炎・脳症の既往を有する患者</li> <li>7) インフルエンザ脳炎・脳症が疑われる患者</li> <li>8) 過去にインフルエンザウイルス感染症罹患時に異常言動・異常行動を認めた患者</li> <li>9) 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</li> <li>10) 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</li> <li>11) 薬物依存の既往を有する患者</li> </ol>

## 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 2.7.6.13-1 治験方法の概略：10歳代対象試験（2/4）

対象（続き）	12) 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 13) CS-8958 の治験に過去に参加した患者 14) 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 15) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中に妊娠を希望する患者 16) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不相当と判断した患者（来院の遵守又は被験者の管理が困難と予想される場合など）
治験デザイン	多施設共同、無作為化、非対照、2 群並行群間二重盲検比較試験 1. 用法・用量 CS-8958 20 mg、40 mg、又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与 2. 投与期間 単回投与
被験者数	1. 計画時 目標被験者数：120 名（CS-8958 20 mg 群：60 名、CS-8958 40 mg 群：60 名） 2. 解析時 最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）：120 名 （CS-8958 20 mg 群：64 名、CS-8958 40 mg 群：56 名） 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）：112 名 （CS-8958 20 mg 群：61 名、CS-8958 40 mg 群：51 名） 安全性解析対象集団：120 名 （CS-8958 20 mg 群：64 名、CS-8958 40 mg 群：56 名）
治験薬	CS-8958 $\blacksquare$ mg $\blacksquare$ : CS-8958 を $\blacksquare$ mg 含有する $\blacksquare$ (ロット番号 08958 $\blacksquare$ H $\blacksquare$ T02) CS-8958 プラセボ $\blacksquare$ : CS-8958 $\blacksquare$ mg $\blacksquare$ と識別不能なプラセボ (ロット番号 08958 $\blacksquare$ H $\blacksquare$ T01)
投与方法	CS-8958 20 mg 群には CS-8958 $\blacksquare$ mg $\blacksquare$ 個及び CS-8958 プラセボ $\blacksquare$ 個を、CS-8958 40 mg 群には CS-8958 $\blacksquare$ mg $\blacksquare$ 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。
レスキュー薬	同意取得時から Day 15 又は治験中止時まで、発熱やインフルエンザ症状が激しく、代諾者又は被験者がやむを得ずその治療を必要とした場合は、レスキュー薬としてアセトアミノフェンを使用してもよいこととした。ただし、アセトアミノフェンの使用は緊急回避の目的に限定し、その用法・用量は添付文書を遵守した。
評価項目	1. 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。 2) 副次評価項目： i) 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間 Visit 1 の投与終了時刻から、体温が 36.9°C 以下となって、それが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間を評価した。 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。

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.13-1 治験方法の概略：10 歳代対象試験（3/4）

評価項目（続き）	<p>iv) 体温の 36.9°C 以下への回復割合 Visit 1 の投与終了時刻から 24 時間ごとに、120 時間後までの体温が 36.9°C 以下に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<sub>50</sub>/mL）。また、各検査時期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。</p>												
2. 安全性	<p>有害事象（インフルエンザ異常行動・言動を含む）、臨床検査値 インフルエンザ異常行動・言動は、代諾者が、Visit 1 投与終了後から Visit 3 前日までの間、以下の項目を観察し、記録した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザ異常行動・言動発現の有無</li> <li>・インフルエンザ異常行動・言動の分類（複数選択可能）</li> </ul>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>分類</th> <th>具体的例示</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動</td> <td>飛び降り、飛び出し 他人へ危害を与える可能性のある行動</td> </tr> <tr> <td>B 幻視・幻覚・感覚の混乱</td> <td>存在しないものが見える、目の前にあるものが見えない、よく知っている人を間違える・身体の感覚が正しく認識できない、自分のいる状況が把握できない</td> </tr> <tr> <td>C うわごと・歌を唄う・無意味な動き</td> <td>状況にそぐわない言葉を言う、話す内容がばらばらで筋道が通らない、話そうとする言葉が出ない 大声で叫ぶ、奇声をあげる、突然歌を唄う、舌を何度も出す、うわごと</td> </tr> <tr> <td>D おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応</td> <td>理由なくおびえる、泣く、怒る、笑う、暴れる 無表情、反応が鈍い、視点が定まらない</td> </tr> <tr> <td>E 何でも口に入れてしまう</td> <td>何でも口に入れてしまう、自分の指をかじる、点滴の添え木をしゃぶる</td> </tr> </tbody> </table>	分類	具体的例示	A 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動	飛び降り、飛び出し 他人へ危害を与える可能性のある行動	B 幻視・幻覚・感覚の混乱	存在しないものが見える、目の前にあるものが見えない、よく知っている人を間違える・身体の感覚が正しく認識できない、自分のいる状況が把握できない	C うわごと・歌を唄う・無意味な動き	状況にそぐわない言葉を言う、話す内容がばらばらで筋道が通らない、話そうとする言葉が出ない 大声で叫ぶ、奇声をあげる、突然歌を唄う、舌を何度も出す、うわごと	D おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応	理由なくおびえる、泣く、怒る、笑う、暴れる 無表情、反応が鈍い、視点が定まらない	E 何でも口に入れてしまう	何でも口に入れてしまう、自分の指をかじる、点滴の添え木をしゃぶる
分類	具体的例示												
A 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動	飛び降り、飛び出し 他人へ危害を与える可能性のある行動												
B 幻視・幻覚・感覚の混乱	存在しないものが見える、目の前にあるものが見えない、よく知っている人を間違える・身体の感覚が正しく認識できない、自分のいる状況が把握できない												
C うわごと・歌を唄う・無意味な動き	状況にそぐわない言葉を言う、話す内容がばらばらで筋道が通らない、話そうとする言葉が出ない 大声で叫ぶ、奇声をあげる、突然歌を唄う、舌を何度も出す、うわごと												
D おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応	理由なくおびえる、泣く、怒る、笑う、暴れる 無表情、反応が鈍い、視点が定まらない												
E 何でも口に入れてしまう	何でも口に入れてしまう、自分の指をかじる、点滴の添え木をしゃぶる												
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフルエンザ異常行動・言動発現日時</li> <li>・具体的症状と経過</li> </ul>												
評価スケジュール	表 2.7.6.13-2 参照												
統計解析手法	<p>1. 有効性 有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。仮説検定の有意水準は両側 5% とした。</p> <p>1) 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間</p> <p>i) 用量間の中央値の差（CS-8958 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 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、CS-8958 用量間で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>												

表 2.7.6.13-1 治験方法の概略：10歳代対象試験（4/4）

統計解析手法 (続き)	ii) Cox 回帰を用い、CS-8958 用量間のハザード比及びその 95%信頼区間を算出した。また、インフルエンザ罹病時間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。
	2) 副次評価項目
	i) 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間 「1) 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間」と同じ解析を行った。
	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 用量間の平均値の差及びその 95%信頼区間を算出した。
	iii) 全インフルエンザ症状の改善割合 各時点で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 Kaplan-Meier 法を用いて群別に推定した。また、CS-8958 用量間の累積改善割合の差及びその 95%信頼区間を算出した。
	iv) 体温の 36.9°C 以下への回復割合 各時点で体温が 36.9°C 以下に回復した被験者の累積割合を Kaplan-Meier 法を用いて群別に推定した。また、CS-8958 用量間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、CS-8958 用量間の中央値の差及びその 95%信頼区間を算出した。また、用量間でウイルコクソンの順位検定を行った。
	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。CS-8958 用量間で 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、Visit 2 のウイルス力価を CS-8958 用量間で比較した。
	3) その他
	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 のそれぞれを解析項目として、群別に要約統計量を算出し、CS-8958 用量間で比較した。
	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、各症状スコアの和を解析項目として、群別に時点ごとの要約統計量を算出した。
	iii) レスキュー薬であるアセトアミノフェンの服薬状況 (総服薬量、服薬回数、服薬回数、観察日ごとの服薬割合) を群別に集計した。
	iv) ウイルス抗体価の比 (Visit 4 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。
	2. 安全性
	1) 有害事象
	有害事象が発現した被験者数及びその発現率を、投与群ごとに因果関係 (すべて / 関連あり) 別に示した。重篤な有害事象、重度の有害事象、有害事象発現による中止も同様に集計した。また、有害事象の各事象が発現した被験者数及びその発現率を、投与群ごとに因果関係別及び重症度別・因果関係別に示した。
	2) 重要な有害事象
	インフルエンザ異常行動・言動が発現した被験者数 (すべて、分類別) を投与群ごとに集計した。
	3) 臨床検査値
	投与群ごとに、血液学的検査、血液生化学検査を解析項目として、測定時点ごとの測定値及び変化量 (投与後 - 投与前) の要約統計量を算出し、ボックスプロットによる推移図及び投与前後の散布図を作成した。また、尿検査を解析項目として、投与前と投与後の正異判定のクロス頻度表を投与群ごとに作成した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.13-2 評価スケジュール<sup>a)</sup>: 10 歳代対象試験

項目	時 期	Day 1		Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	~	Day 15	Day 22	
		Visit 1			Visit 2				Visit 3			Visit 4
		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			●									
服薬状況			●									
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		● <sup>b)</sup> (4)	● (4)	● (4)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)		
	体温		● <sup>b)</sup> (4)	● (4)	● (4)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)		
有害事象			←————→									
インフルエンザ異常行動・言動に関する調査			←————→									

( ) 内は 1 日あたりの回数

- a) Visit 3 以前に中止となった場合は Visit 3 に規定された検査を、Visit 3 より後に中止となった場合は Visit 4 に規定された検査を実施した。
- b) 帰宅後から測定・観察を開始した。

13.1.2 被験者数の設定根拠

発現率 1~3%の有害事象に対する検出率（少なくとも 1 名で認められる確率）を算出した結果、1 群 60 名では発現率 3%の有害事象を 80%以上の確率で検出可能である。また、CS-8958 全投与群として 120 名では、発現率 3%の有害事象を 95%以上の確率で、発現率 2%の有害事象を 90%以上の確率で検出可能であることから、1 群 60 名（2 群で計 120 名）を目標被験者数とした。

13.1.3 用法・用量の設定根拠

小児領域の吸入療法では、指示どおりの適正な呼吸法が十分守られないなどの理由から、成人と比較して薬剤の吸入が不十分となる可能性が否定できない。また、耐性化ウイルス発現の防止を考慮することも重要である。これらの点から、安全性に問題のない範囲で、可能な限り高用量での投与を計画することが必要であると考えた。CS-8958 と同じノイラミニダーゼ阻害剤で吸入剤であるザナミビル水和物、及び吸入喘息治療薬であるブデソニドに関して、成人と小児に同一用量を吸入投与したところ、血漿中濃度は成人と小児で同程度であったことが報告されている<sup>3)</sup>。また、ザナミビル水和物は成人と小児では同一用量で承認され、使用されている。そこで本治験の用法・用量は、成人の第 III 相試験と同一の用法・用量である 20 又は 40 mg の単回吸入投与に設定した。

なお、第 II 相単回投与試験では 20 mg までの単回投与の安全性が確認されており、第 I 相単回投与試験では 120 mg まで、第 I 相反復投与試験では 40 mg × 5 回までの忍容性が確認された。また、幼若ラットを用いた単回吸入毒性試験、4 週間反復投与毒性試験で、成熟動物と比較して毒性の増強や幼若動物に特異的な毒性学的変化は認められなかった。以上より、小児に対して成人と同一の用法・用量を設定することは妥当であると判断した。

### 13.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.13-1 に示す。

同意を取得した 120 名すべての被験者を無作為化した。無作為化された 120 名（CS-8958 20 mg 群 64 名、CS-8958 40 mg 群 56 名）のうち、119 名（CS-8958 20 mg 群 64 名、CS-8958 40 mg 群 55 名）が治験を完了した。

CS-8958 40 mg 群の 1 名が治験を中止し、中止理由は、「選択基準から逸脱、また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ため」であった。

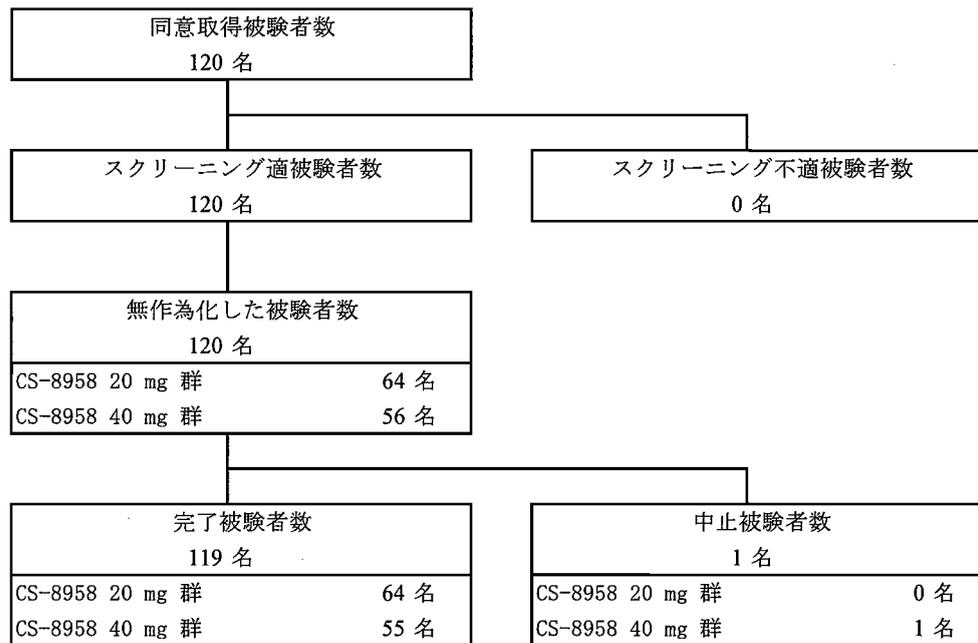


図 2.7.6.13-1 被験者の内訳：10 歳代対象試験

### 13.3 解析対象

無作為化した 120 名（CS-8958 20 mg 群 64 名、CS-8958 40 mg 群 56 名）すべてを FAS に採用した。FAS に採用した 120 名のうち、112 名（CS-8958 20 mg 群 61 名、CS-8958 40 mg 群 51 名）を PPS に採用した。PPS から除外した被験者は 8 名（CS-8958 20 mg 群 3 名、CS-8958 40 mg 群 5 名）で、除外理由の内訳は「選択基準・除外基準違反」が 2 名（CS-8958 40 mg 群）、

「用法・用量違反」が1名（CS-8958 40 mg 群）、「併用薬・併用療法違反」が2名（CS-8958 20 mg 群）、「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、ウイルス培養検査、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ため」が3名（CS-8958 20 mg 群1名、CS-8958 40 mg 群2名）であった。

無作為化した120名すべてを安全性解析対象集団に採用した。

#### 13.4 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 2.7.6.13-3 及び表 2.7.6.13-4 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、インフルエンザウイルスの型は、AH1 型が CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 群でそれぞれ 47% 及び 52%、AH3 型がそれぞれ 30% 及び 21%、B 型がそれぞれ 22% 及び 23% であった。陰性はそれぞれ 1 名（1.6%）及び 2 名（3.6%）であり、混合型はいずれの投与群でも認められなかった。

## 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

表 2.7.6.13-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS：10歳代対象試験

項目	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群	
	評価被験者数	64		56	
		被験者数	%	被験者数	%
年齢	10～12歳	41	64.1	38	67.9
	13～15歳	15	23.4	13	23.2
	16～19歳	8	12.5	5	8.9
性別	男	34	53.1	33	58.9
	女	30	46.9	23	41.1
体重	20 kg 以上～40 kg 未満	31	48.4	26	46.4
	40 kg 以上～60 kg 未満	28	43.8	25	44.6
	60 kg 以上	5	7.8	5	8.9
開始時体温	38.5°C 未満	20	31.3	22	39.3
	38.5°C 以上	44	68.8	34	60.7
インフルエンザ発症から投与終了までの時間	12時間未満	11	17.2	11	19.6
	12時間以上～24時間未満	24	37.5	27	48.2
	24時間以上～36時間未満	27	42.2	14	25.0
	36時間以上	2	3.1	4	7.1
インフルエンザワクチン接種の有無 (20■■年■■月～)	なし	43	67.2	36	64.3
	あり	21	32.8	20	35.7
ウイルス感染の判定	陰性	1	1.6	2	3.6
	陽性	63	98.4	54	96.4
ウイルス型の判定	陰性	1	1.6	2	3.6
	AH1型	30	46.9	29	51.8
	AH3型	19	29.7	12	21.4
	B型	14	21.9	13	23.2
	混合型	0	0.0	0	0.0
入院・外来	入院	0	0.0	0	0.0
	外来	64	100.0	56	100.0
合併症	なし	54	84.4	47	83.9
	あり	10	15.6	9	16.1
既往歴	なし	29	45.3	22	39.3
	あり	35	54.7	34	60.7

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 2.7.6.13-4 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS：10歳代対象試験

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	64	12.3	2.6	11.5	10	19
	CS-8958 40 mg 群	56	12.1	2.1	12.0	10	19
身長（cm）	CS-8958 20 mg 群	64	150.46	13.45	150.00	127.0	177.0
	CS-8958 40 mg 群	56	150.19	10.43	152.50	128.7	170.0
体重（kg）	CS-8958 20 mg 群	64	41.51	13.03	40.20	25.3	97.0
	CS-8958 40 mg 群	56	43.24	12.29	42.00	25.4	83.0
開始時インフルエンザ総 症状スコア	CS-8958 20 mg 群	64	9.4	4.1	9.0	1	21
	CS-8958 40 mg 群	56	10.2	3.4	10.5	2	17
開始時体温（°C）	CS-8958 20 mg 群	64	38.79	0.68	38.80	37.5	40.4
	CS-8958 40 mg 群	56	38.76	0.75	38.70	37.5	40.9
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	64	20.82	8.73	21.90	2.6	36.6
	CS-8958 40 mg 群	56	20.47	9.06	19.25	2.2	36.5

13.5 有効性の結果

13.5.1 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間

13.5.1.1 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（FAS）のカプランマイヤープロットを図 2.7.6.13-2 に、投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.13-5 に示す。

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 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 20 mg 群で 87.1 h、CS-8958 40 mg 群で 76.0 h であった。中央値の差（95%信頼区間）は -11.1（-32.9～13.0）h であり、有意差は認められないものの、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群と比較してインフルエンザ罹病時間が短かった。

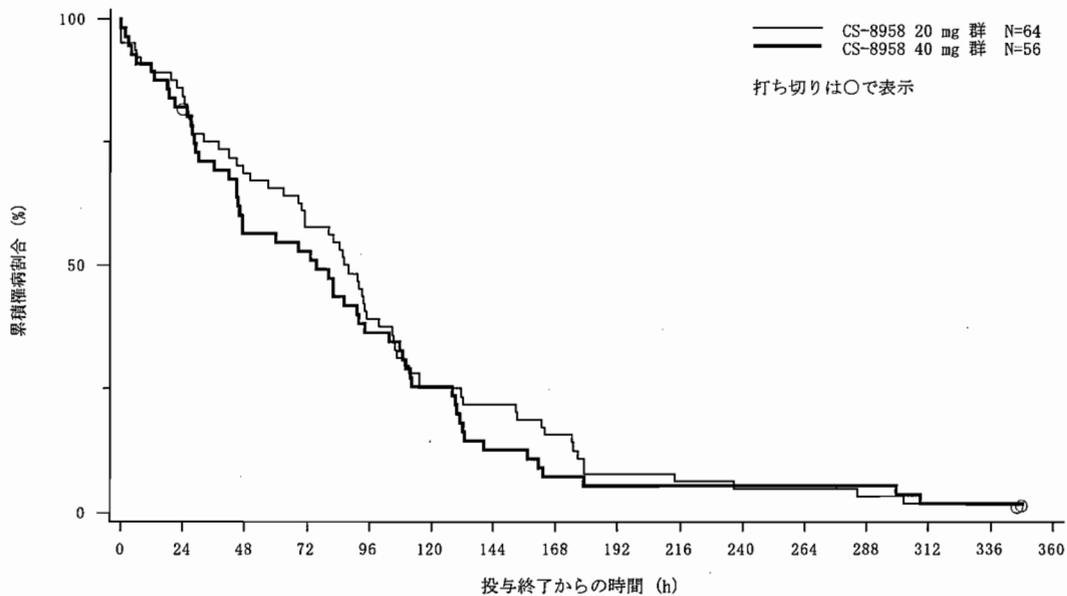


図 2.7.6.13-2 インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロット FAS  
 : 10 歳代対象試験

表 2.7.6.13-5 インフルエンザ罹病時間の要約統計量 FAS : 10 歳代対象試験

項目	投与群	
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群
被験者数	64	56
算術平均値	95.1	84.4
標準偏差	74.6	74.5
最小値	0.0	0.0
最大値	346.6	348.3
中央値 <sup>a)</sup>	87.1	76.0
中央値の 95% 信頼区間 <sup>a)</sup>	69.9~99.8	45.4~94.3
中央値の差 <sup>b)</sup>	-	-11.1
中央値の差の 95% 信頼区間	-	-32.9~13.0
P 値 <sup>c)</sup>	-	0.4536

a) Kaplan-Meier 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

### 13.5.1.2 主要評価項目の副次解析

CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群のインフルエンザ罹病時間 (FAS) を、ウイルス型、開始時インフルエンザ総症状スコア、性別、及びインフルエンザワクチン接種の有無を共変量とした Cox 回帰を用いて比較した結果を表 2.7.6.13-6 に示す。

共変量で調整した CS-8958 40 mg 群の CS-8958 20 mg 群に対するハザード比 (95%信頼区間) は 1.283 (0.876~1.879) であり、統計的に有意ではないものの、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群に比べて早く回復する傾向であった。

表 2.7.6.13-6 背景因子を共変量としたインフルエンザ罹病時間の Cox 回帰 FAS  
: 10 歳代対象試験

		ハザード比	95%信頼区間	P 値
投与群	CS-8958 40 mg 群	1.283	0.876~1.879	0.2012
	CS-8958 20 mg 群	-	-	-
ウイルス型	AH3 型	0.846	0.535~1.338	0.4756
	B 型	0.920	0.565~1.497	0.7362
	陰性	1.227	0.372~4.046	0.7365
	AH1 型	-	-	-
開始時インフルエンザ総症状スコア <sup>a)</sup>		0.898	0.852~0.946	<0.0001
性別	男	0.983	0.667~1.449	0.9300
	女	-	-	-
インフルエンザワクチン接種の有無	あり	1.682	1.127~2.511	0.0109
	なし	-	-	-

a) 連続量

## 13.5.2 副次評価項目

### 13.5.2.1 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間 (FAS) の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.13-3 に、投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.13-7 に示す。

体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットで、CS-8958 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群は同様な推移で回復した。中央値は、CS-8958 20 mg 群で 51.8 h、CS-8958 40 mg 群で 49.9 h であった。中央値の差 (95%信頼区間) は -1.9 (-12.1~11.7) h であり、両群で体温が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

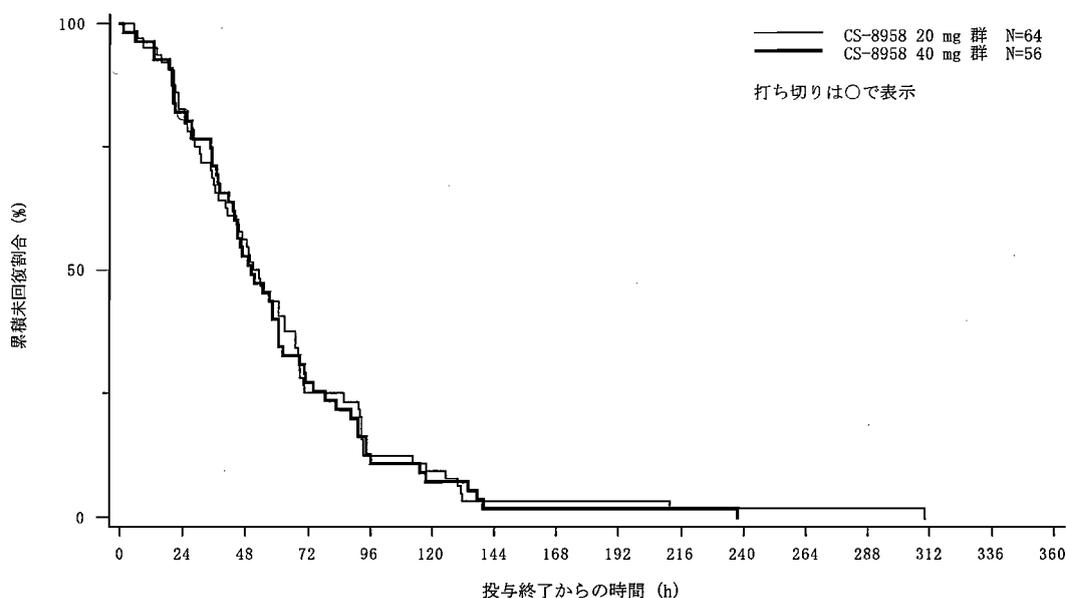


図 2.7.6.13-3 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット  
FAS : 10 歳代対象試験

表 2.7.6.13-7 体温が 36.9°C 以下に回復するまでの時間の要約統計量 FAS  
: 10 歳代対象試験

項目	投与群	
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群
被験者数	64	56
算術平均値	62.1	58.7
標準偏差	49.4	41.4
最小値	5.5	1.2
最大値	309.8	237.6
中央値 <sup>a)</sup>	51.8	49.9
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	40.6~62.9	42.9~60.6
中央値の差 <sup>b)</sup>	-	-1.9
中央値の差の 95%信頼区間	-	-12.1~11.7
P 値 <sup>c)</sup>	-	0.9493

a) Kaplan-Meier 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

### 13.5.2.2 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 2.7.6.13-8 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 532.5、CS-8958 40 mg 群で 448.0 であった。中央値の差 (95%信頼区間) は -84.5 (-170.0~112.0) であり、有意差は認められないものの、CS-8958 40 mg 群は CS-8958 20 mg 群と比較して低い値を示した。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.13-8 インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 FAS : 10 歳代対象試験  
(h×スコア)

項目	投与群	
	CS-8958 20 mg 群	CS-8958 40 mg 群
被験者数	64	56
算術平均値	614.5	561.9
標準偏差	593.1	584.4
最小値	0	0
最大値	2841	3586
中央値	532.5	448.0
中央値の差 <sup>a)</sup>	-	-84.5
中央値の差の 95%信頼区間	-	-170.0~112.0
P 値 <sup>b)</sup>	-	0.7225

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

b) CS-8958 20 mg 群を対照群としたウイルコクソンの順位和検定

## 13.5.2.3 ウイルス力価

ウイルス力価 (FAS) を解析項目として、検査時期ごとのウイルス力価のボックスプロットを図 2.7.6.13-4 に、検査時期ごとのウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合を表 2.7.6.13-9 に示す。

ウイルス力価のボックスプロットで、いずれの投与群でも Visit 1 (治験薬投与前) に比べて Visit 2 でウイルス力価は低下し、Visit 3 では多くの被験者で検出限界値未満となった。Visit 1 のウイルス力価の分布は各投与群で同様であった。Visit 2 では、いずれの投与群でも被験者の半数程度が検出限界値未満であったため中央値は同じ値を示し、75%点 (第 3 四分位値) 及び算術平均値でも群間に差は認められなかった。

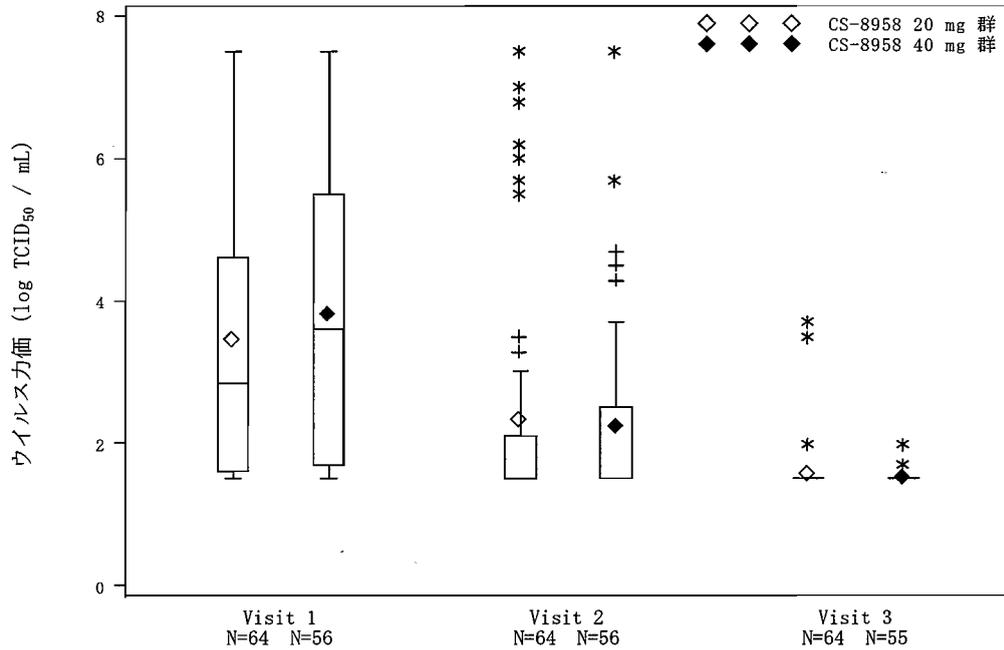
ウイルス力価が検出限界値未満であった被験者の割合は、Visit 1 (治験薬投与前) では、CS-8958 20 mg 群で 18.8% (12/64)、CS-8958 40 mg 群で 14.3% (8/56) であり、群間で同程度であった。

Visit 2 では、CS-8958 20 mg 群で 60.9% (39/64)、CS-8958 40 mg 群で 53.6% (30/56)、Visit 3 では、CS-8958 20 mg 群で 92.2% (59/64)、CS-8958 40 mg 群で 92.7% (51/55) であり、群間に差は認められなかった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナ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



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

図 2.7.6.13-4 ウイルス力価のボックスプロット（ウイルス培養検査時期ごと） FAS  
： 10 歳代対象試験

表 2.7.6.13-9 ウイルス力価及び検出限界値未満となった被験者の割合 FAS  
： 10 歳代対象試験

検査時期	投与群	評価被験者数	(log TCID <sub>50</sub> /mL)						
			算術平均値 <sup>a)</sup>	中央値 <sup>a)</sup>	検出限界値未満被験者数 <sup>b)</sup>	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 <sup>c)</sup>	差の 95% 信頼区間	P 値 <sup>d)</sup>
Visit 1	CS-8958 20 mg 群	64	3.47	2.85	12	18.8	-	-	-
	CS-8958 40 mg 群	56	3.82	3.60	8	14.3	-4.5	-17.7~8.8	0.6257
Visit 2	CS-8958 20 mg 群	64	2.34	1.50	39	60.9	-	-	-
	CS-8958 40 mg 群	56	2.24	1.50	30	53.6	-7.4	-25.1~10.3	0.4620
Visit 3	CS-8958 20 mg 群	64	1.58	1.50	59	92.2	-	-	-
	CS-8958 40 mg 群	55	1.52	1.50	51	92.7	0.5	-9.0~10.0	1.0000

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

b) 1.5 未満が検出限界値

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

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

## 13.5.2.4 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）（FAS）を表 2.7.6.13-10 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 群と CS-8958 40 mg 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。

表 2.7.6.13-10 レスキュー薬の服薬状況 FAS：10 歳代対象試験

## 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		
評価被験者数		64			56		
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	29	45.3	45.3	22	39.3	39.3	
0 < ≤ 1	29	45.3	90.6	30	53.6	92.9	
1 < ≤ 2	5	7.8	98.4	4	7.1	100.0	
2 < ≤ 3	0	0.0	98.4	0	0.0	100.0	
3 < ≤ 4	0	0.0	98.4	0	0.0	100.0	
4 < ≤ 5	1	1.6	100.0	0	0.0	100.0	
5 <	0	0.0	100.0	0	0.0	100.0	
中央値		0.20			0.25		
中央値の差 <sup>a)</sup>		-			0.05		

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 40 mg 群 - CS-8958 20 mg 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	
評価被験者数		64		56	
観察日	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)	
Day 1	27	42.2	30	53.6	
Day 2	15	23.4	8	14.3	
Day 3	6	9.4	3	5.4	
Day 4	3	4.7	3	5.4	
Day 5	1	1.6	0	0.0	
Day 6	0	0.0	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

## 13.5.3 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<sub>50</sub>) 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。

## 13.5.3.1 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 117 名（CS-8958 20 mg 群 63 名、CS-8958 40 mg 群 54 名）のうち、102 名（CS-8958 20 mg 群 54 名、CS-8958 40 mg 群 48 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 49 名（CS-8958 20 mg 群 24 名、CS-8958 40 mg 群 25 名）、AH3 型が 26 名（CS-8958 20 mg 群 16 名、CS-8958 40 mg 群 10 名）であり、B 型は 27 名（CS-8958 20 mg 群 14 名、CS-8958 40 mg 群 13 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<sub>50</sub>（最小値～最大値）は、AH1 型で 0.80～3.4 nM、AH3 型で 1.4～3.7 nM、B 型で 9.5～26 nM であり、AH1 型、AH3 型及び B 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。

オセルタミビル活性体の IC<sub>50</sub>（最小値～最大値）は、AH1 型で 210～930 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 0.48～1.0 nM、B 型では 15～28 nM であり、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、60 名（CS-8958 20 mg 群 29 名、CS-8958 40 mg 群 31 名）であった。ウイルス型別には、AH1 型が 22 名（CS-8958 20 mg 群 10 名、CS-8958 40 mg 群 12 名）、AH3 型が 15 名（CS-8958 20 mg 群 8 名、CS-8958 40 mg 群 7 名）であり、B 型は 23 名（CS-8958 20 mg 群 11 名、CS-8958 40 mg 群 12 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、12 名（CS-8958 20 mg 群 6 名、CS-8958 40 mg 群 6 名）であり、ウイルス型別には、AH1 型が 4 名（CS-8958 20 mg 群 2 名、CS-8958 40 mg 群 2 名）、AH3 型が 2 名（CS-8958 40 mg 群）、B 型が 6 名（CS-8958 20 mg 群 4 名、CS-8958 40 mg 群 2 名）であった。

## 13.5.3.2 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<sub>50</sub> 及びオセルタミビル活性体の IC<sub>50</sub> は、CS-8958 20 mg 群及び CS-8958 40 mg 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<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> が 100 nM 以上のウイルスが分離された被験者は、AH1 型で 49 名すべてであり、AH3 型 26 名及び B 型 27 名では認められなかった。

## 13.5.3.3 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<sup>2)</sup>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 で H274Y 変異が確認されなかった検体のみ、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 (59 検体) に対して、H274Y の有無を確認したところ、57 検体で H274Y 変異が確認された。なお、2 検体は測定不能であった。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感染していたことが示唆された。

## 13.6 安全性の結果

### 13.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.13-11 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.13-12 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 2.7.6.13-13 に示す。

#### 13.6.1.1 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 28.1% (18/64)、CS-8958 40 mg 群で 28.6% (16/56)、全体で 28.3% (34/120) であり、CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群で同程度であった。

いずれかの投与群で 2 名以上発現した有害事象は、上気道の炎症 (CS-8958 20 mg 群 3.1% [2 名]、CS-8958 40 mg 群 5.4% [3 名]、以下同順)、下痢 (4.7% [3 名]、1.8% [1 名])、発熱 (4.7% [3 名]、0.0%)、胃腸炎 (3.1% [2 名]、1.8% [1 名])、及び鼻出血 (0.0%、3.6% [2 名]) であった。用量の増加に伴って特定の事象が増加する傾向はなかった。

発現した有害事象は、いずれも回復又は軽快したことを確認した。

表 2.7.6.13-11 有害事象発現状況：10 歳代対象試験

投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		全群	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	64	-	56	-	120	-
有害事象 (すべて)	18	28.1	16	28.6	34	28.3
有害事象 (関連あり)	2	3.1	3	5.4	5	4.2
重篤な有害事象 (すべて)	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
重度の有害事象 (すべて)	0	0.0	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象 (関連あり)	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止 (すべて)	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酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.13-12 事象別の有害事象発現状況：10歳代対象試験

器官別大分類 (SOC)	投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		全群	
	評価被験者数	64		56		120	
	基本語 (PT)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
耳および迷路障害	耳鳴	1	1.6	0	0.0	1	0.8
眼障害	アレルギー性結膜炎	1	1.6	0	0.0	1	0.8
胃腸障害	腹痛	0	0.0	1	1.8	1	0.8
	下痢	3	4.7	1	1.8	4	3.3
全身障害および投与局所様態	発熱	3	4.7	0	0.0	3	2.5
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	1	1.6	0	0.0	1	0.8
	気管支炎	1	1.6	1	1.8	2	1.7
	胃腸炎	2	3.1	1	1.8	3	2.5
	鼻咽頭炎	0	0.0	1	1.8	1	0.8
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	1.8	1	0.8
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	1.8	1	0.8
	好酸球百分率増加	1	1.6	0	0.0	1	0.8
	尿中蛋白陽性	1	1.6	0	0.0	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1.6	0	0.0	1	0.8
	筋痛	0	0.0	1	1.8	1	0.8
神経系障害	痙攣	1	1.6	0	0.0	1	0.8
精神障害	譫妄	1	1.6	1	1.8	2	1.7
	恐怖	0	0.0	1	1.8	1	0.8
	語唱	0	0.0	1	1.8	1	0.8
	異常行動	1	1.6	1	1.8	2	1.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	0	0.0	2	3.6	2	1.7
	喘鳴	1	1.6	0	0.0	1	0.8
	上気道の炎症	2	3.1	3	5.4	5	4.2
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0	0.0	1	1.8	1	0.8
	紅色汗疹	1	1.6	0	0.0	1	0.8
	皮膚出血	1	1.6	0	0.0	1	0.8

MedDRA/J ver.11.0

## 13.6.1.2 因果関係が「関連あり」の有害事象発現率及び内訳

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 3.1% (2/64)、CS-8958 40 mg 群で 5.4% (3/56)、全体で 4.2% (5/120) であり、CS-8958 20 mg 群と CS-8958 40 mg 群で同程度であった。

発現した「関連あり」の有害事象は、下痢が CS-8958 20 mg 群で 3.1% (2名)、譫妄、語唱、及び異常行動が CS-8958 40 mg 群で、それぞれ 1.8% (1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

表 2.7.6.13-13 事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：10歳代対象試験

器官別大分類 (SOC)	投与群 評価被験者数	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		全群	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
	基本語 (PT)						
胃腸障害	下痢	2	3.1	0	0.0	2	1.7
精神障害	譫妄	0	0.0	1	1.8	1	0.8
	語唱	0	0.0	1	1.8	1	0.8
	異常行動	0	0.0	1	1.8	1	0.8

MedDRA/J ver.11.0

## 13.6.1.3 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認められなかった。

治験責任医師が中等度と判定した有害事象は、CS-8958 40 mg 群で上気道の炎症が2名、腹痛、下痢、気管支炎、及び湿疹が各1名、CS-8958 20 mg 群で上気道の炎症が2名、アレルギー性結膜炎、急性副鼻腔炎、気管支炎、胃腸炎、喘鳴、紅色汗疹、及び皮膚出血が各1名であった。

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 40 mg 群と CS-8958 20 mg 群で大きな差は認められなかった。

## 13.6.2 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。

インフルエンザ異常行動・言動が発現した被験者数を分類別に表 2.7.6.13-14 に示す。

インフルエンザ異常行動・言動の発現率は、CS-8958 20 mg 群で 3.1% (2/64)、CS-8958 40 mg 群で 7.1% (4/56)、全体で 5.0% (6/120) であった。

発現したインフルエンザ異常行動・言動の内訳は、譫妄が2名 (CS-8958 20 mg 群 1名、CS-8958 40 mg 群 1名)、恐怖が1名 (CS-8958 40 mg 群)、語唱が1名 (CS-8958 40 mg 群)、異常行動が2名 (CS-8958 20 mg 群 1名、CS-8958 40 mg 群 1名) であった。治験薬との因果関係が「関連あり」とされたインフルエンザ異常行動・言動は、譫妄が1名、語唱が1名、異常行動が1名であり、いずれも CS-8958 40 mg 群であった。代諾者によるインフルエンザ異常行動・言動の分類別の内訳は、A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動が1名 (CS-8958 20 mg 群)、B. 幻視・幻覚・感覚の混乱が1名 (CS-8958 20 mg 群)、C. うわごと・歌を唄う・無意味な動きが4名 (CS-8958 20 mg 群 1名、CS-8958 40 mg 群 3名)、D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応が2名 (CS-8958 40 mg 群) であった (重複あり)。いずれも治験薬投与翌日までに発現し、被験者ごとの発現回数は、すべての被験者で1回であった。異常行動により重大な事故に至った被験者は認められなかった。

厚生労働省平成 21 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

## 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

(平成 21 年 6 月 16 日開催)<sup>4)</sup> で、リン酸オセルタミビルの臨床的安全性が検討され、異常行動・言動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があること、また、リン酸オセルタミビル服用者及び非服用者ともに 10%程度の患者に異常行動・言動が発現したことが報告されている。本調査会で報告されたインフルエンザ自体に伴い発現する異常行動・言動と比較して、本治験で認められた異常行動・言動の重症度が悪化する、又は発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 2.7.6.13-14 インフルエンザ異常行動・言動発現被験者数（分類別）：10 歳代対象試験

投与群	CS-8958 20 mg 群		CS-8958 40 mg 群		全群	
評価被験者数	64		56		120	
分類	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
すべて (A~E のいずれか)	2	3.1	4	7.1	6	5.0
A. 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動	1	1.6	0	0.0	1	0.8
B. 幻視・幻覚・感覚の混乱	1	1.6	0	0.0	1	0.8
C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き	1	1.6	3	5.4	4	3.3
D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応	0	0.0	2	3.6	2	1.7
E. 何でも口に入れてしまう	0	0.0	0	0.0	0	0.0

同一被験者の一つの異常行動が複数分類された場合はそれぞれの分類に 1 名としてカウント

### 13.6.3 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 20 mg 群、CS-8958 40 mg 群ともに、Visit 3 の検査値（平均値）が Visit 1 と比較して、臨床的に特記すべき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 20 mg 群、CS-8958 40 mg 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及び血液生化学的検査では、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値もなかった。

### 13.7 結論

10 歳代のインフルエンザウイルス感染症患者において、CS-8958 40 mg 単回吸入投与は、CS-8958 20 mg 単回吸入投与に比べてインフルエンザ罹病時間が短く、高い効果を有すると考えられた。

安全性については、いずれの投与量でも臨床上大きな問題となる有害事象は認められず、また、用量の増加に伴って特定の有害事象が増加する傾向も認められなかった。厚生労働省平成 21 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会で報告された、インフルエンザ自体に伴い発現する異常行動・言動と比較して、本治験で認められた異常行動・言動の重症度が悪化する、又は発現率が増加する傾向は認められなかった。

## 14. CS-8958 第 III 相試験

—インフルエンザウイルス感染症を対象としたデバイス比較のための無作為化比較試験—

..... 資料番号 5.3.5.2-1

## 14.1 試験方法

## 14.1.1 概略

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に示す。

表 2.7.6.14-1 試験方法の概略：吸入用容器比較試験 (1/4)

試験の目的	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 40 mg を単回吸入投与した場合の有効性、安全性、及び薬物動態を、市販吸入用容器（ツインキャップス）と試験用吸入用容器（吸入器 A*）で比較検討することを目的とした。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、安全性については有害事象の発現率などを群間で比較した。
試験責任医師名 試験実施医療機関	[REDACTED]
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	<p>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。</p> <p>1. 選択基準</p> <p>1) インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、試験責任医師又は試験分担医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者</p> <p>2) 同意取得時の体温が、37.5℃ 以上（腋窩）の患者</p> <p>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</p> <p>4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者</p> <p>2. 除外基準</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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</p> <p>4) 慢性の腎機能障害を有する患者</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>9) CS-8958 の試験に過去に参加した患者</p> <p>10) 同意取得前 12 週間以内に他の試験薬の投与を受けた患者</p> <p>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、試験期間中に妊娠を希望する患者</p> <p>12) その他、重篤な合併症を有するなど、試験責任医師又は試験分担医師が試験対象として不適当と判断した患者</p>

\*：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 2.7.6.14-1 治験方法の概略：吸入用容器比較試験（2/4）

治験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検比較試験 用法・用量は、ツインキャプス群（以下 TwinCaps 群）及び吸入器 A*群（以下吸入器 A*群）いずれも、CS-8958 40 mg を単回吸入投与した。
被験者数	1. 計画時 目標被験者数：140 名（TwinCaps 群：70 名、吸入器 A*群：70 名） 2. 解析時 最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）：182 名 （TwinCaps 群：90 名、吸入器 A*群：92 名） 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）：169 名 （TwinCaps 群：82 名、吸入器 A*群：87 名） 安全性解析対象集団：182 名 （TwinCaps 群：91 名、吸入器 A*群：91 名） 薬物動態解析対象集団：32 名 （TwinCaps 群：14 名、吸入器 A*群：18 名）
治験薬	CS-8958-20TC（TwinCaps 群用）： 専用の吸入用容器（ツインキャプス）の 2 ヶ所の充てん部に、CS-8958 として計 20 mg 含有する薬剤粉末*を充てんしたもの（ロット番号 08958- <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> -M03A） CS-8958 <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> mg <span style="background-color: black; color: black;">■■■■■■■■■■</span> （吸入器 A*群用）： CS-8958 を <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> mg 含有する <span style="background-color: black; color: black;">■■■■■■■■■■</span> （ロット番号 08958- <span style="background-color: black; color: black;">■■■■</span> -T02C）
投与方法	1. TwinCaps 群 CS-8958-20TC（専用の吸入用容器 [ツインキャプス] に CS-8958 として 20 mg 充てん）2 個を用い、単回吸入投与した。 2. 吸入器 A*群 CS-8958 <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> mg <span style="background-color: black; color: black;">■■■■■■■■■■</span> 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。
レスキュー薬	同意取得時から Visit 4 来院時まで、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、患者日記に記載された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。 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。

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.14-1 治験方法の概略：吸入用容器比較試験（3/4）

評価項目（続き）	<ul style="list-style-type: none"> <li>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、患者日記に記載された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。</li> <li>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。また、各 Visit 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。</li> </ul> <p>2. 薬物動態 CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 の血漿中濃度</p> <p>3. 安全性 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 2.7.6.14-2 参照
統計解析手法	<p>有効性の主要な解析対象集団は FAS としたが、PPS による解析も行った。薬物動態の解析対象は薬物動態解析対象集団とした。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> <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 TwinCaps 群と吸入器 A*群を一般化ウイルコクソン検定により比較し、中央値の差（TwinCaps 群 - 吸入器 A*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。 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、TwinCaps 群の吸入器 A*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因子を共変量として、同様の解析を行った。</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 TwinCaps 群と吸入器 A*群を一般化ウイルコクソン検定により比較した。 TwinCaps 群と吸入器 A*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、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、時点ごとに <math>t</math> 検定を行い、TwinCaps 群と吸入器 A*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 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、TwinCaps 群と吸入器 A*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>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、TwinCaps 群と吸入器 A*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。TwinCaps 群と吸入器 A*群との中央値の差及びその 95%信頼区間を算出した。また、ウイルコクソンの順位和検定を行った。</p>

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.14-1 治験方法の概略：吸入用容器比較試験（4/4）

統計解析手法 (続き)	<p>vi) ウイルス力価          ウイ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。各検査時期のウイルス力価に対し、検出限界値未満（1.5 未満）と検出限界値以上で群別に頻度表を作成し、検出限界値未満となる割合を算出した。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 のウイルス力価を共変量とした共分散分析を用いて、TwinCaps 群の Visit 2 のウイルス力価を吸入器 A*群と比較した。</p> <p>2) 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、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。</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、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。</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、総服薬日数、総服薬回数、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 4 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> <p>2. 安全性</p> <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          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> <p>3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）          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> <p>3. 薬物動態          CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物濃度の投与群・時点ごとの要約統計量を算出し、時点ごとに散布図を作成した。また、被験者ごとに CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物濃度推移図を作成した。</p>
----------------	---

\*：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 2.7.6.14-2 評価スケジュール：吸入用容器比較試験

	Day 1		Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	～	Day 15
	Visit 1			Visit 2			Visit 3		Visit 4, 中止時
	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		●							
服薬状況		●							
薬物動態 採血 <sup>a)</sup>	投与後経過時間 (h)		1	4				120	
			●	●				●	
血圧/脈拍	●								●
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		● <sup>b)</sup> (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● <sup>c)</sup> (4)
	体温		● <sup>b)</sup> (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● <sup>c)</sup> (4)
有害事象									

( ) 内は 1 日あたりの回数

- a) 薬物動態採血については、実施可能な施設で薬物動態採血に同意した被験者のみ実施した。  
Visit 1 の治験薬投与開始後 1 時間 (0.5~1.5 時間)、4 時間 (3.5~4.5 時間)、Visit 3 (Day 5~7) にそれぞれ 1 ポイント採血した。
- 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。

14.1.2 被験者数の設定根拠

第 II 相単回投与試験の結果、インフルエンザ罹病時間は対数正規分布のあてはまりが良く、CS-8958 20 mg 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 0.94 であった。この分布をもとに両群の効果が同じと仮定した場合、1 群 70 名でインフルエンザ罹病時間の中央値の差が 24 時間未満となる確率が 80%以上となることから、本試験の目標被験者数は各群 70 名 (計 140 名) とした。なお、薬物動態評価の目標被験者数は、本剤の薬物動態の検討が可能と考えられる人数及び治験途中の脱落を考慮して、各群 10 名 (計 20 名) とした。

1 群 70 名 (計 140 名) とした場合のインフルエンザ罹病時間に対する中央値の差の推定精度、検出力、及び有害事象の検出率の検討結果を示す。

## 1) 推定精度

両群の効果が同じと仮定した場合、中央値の点推定値の差が、30 時間、24 時間、又は 18 時間未満となる確率を表 2.7.6.14-3 に示す。両群の効果が同じであった場合、1 群 70 名で中央値の差が 24 時間未満になる確率は 80%以上である。

表 2.7.6.14-3 中央値の差の推定精度：吸入用容器比較試験

中央値の差	対数変換後の標準偏差		
	0.9	1.0	1.1
30 時間	94.8%	91.7%	88.0%
24 時間	88.3%	83.8%	79.2%
18 時間	76.6%	71.1%	66.0%

対数変換後の平均値を 4.4、標準偏差を 0.9~1.1 とした同一の対数正規分布を仮定した 2 群のデータを 10000 回のモンテカルロシミュレーションで発生。群間の中央値の差が 30、24、18 時間未満となる確率を算出。

## 2) 検出力

両群の効果の差を 36 時間、30 時間、又は 24 時間とした場合、効果の差を有意差をもって検出できる確率を表 2.7.6.14-4 に示す。両群の効果の差が 36 時間であった場合、1 群 70 名での検出力は 80%以上である。

表 2.7.6.14-4 効果の差に対する検出力：吸入用容器比較試験

効果の差	対数変換後の標準偏差		
	0.9	1.0	1.1
36 時間	88.5%	84.8%	80.6%
30 時間	77.5%	71.8%	66.9%
24 時間	60.8%	54.3%	50.4%

対数変換後の平均値を 4.4、標準偏差を 0.9~1.1 とした同一の対数正規分布を仮定した 2 群のデータを 10000 回のモンテカルロシミュレーションで発生。1 つの群に 36、30、24 時間を加え、両側有意水準 5% で一般化ウイルコクソン検定を行い、有意差の得られる確率を検出力として算出。

## 3) 有害事象の検出率

1 群 70 名では発現率 4%の有害事象を 90%以上の確率で、発現率 5%以上の有害事象を 95%以上の確率で検出可能である。

## 14.1.3 用法・用量の設定根拠

吸入用容器に吸入器 A\*を用いた第 III 相国際共同試験では、CS-8958 20 mg 単回吸入投与群に加え、40 mg 単回吸入投与群を設定した。市販用吸入用容器であるツインキャップスと治験用吸入用容器である吸入器 A\*の有効性及び安全性を比較するにあたり、臨床推奨用量として可能性のある最大の用法・用量での検討が必要と考え、本治験の用法・用量を 40 mg 単回投与と設定した。

## 14.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.14-1 に示す。

同意を取得したすべての被験者 183 名を無作為化した。無作為化された 183 名（TwinCaps 群 90 名、吸入器 A\*群 93 名）のうち、178 名（TwinCaps 群 87 名、吸入器 A\*群 91 名）が治験を完了した。

中止被験者数は 5 名（TwinCaps 群 3 名、吸入器 A\*群 2 名）であった。中止理由の内訳は、「被験者が来院しなかった」が 2 名（TwinCaps 群 1 名、吸入器 A\*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 1 名（TwinCaps 群）、「併用禁止薬を処方する必要が生じた」が 1 名（TwinCaps 群）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した」1 名（吸入器 A\*群）であった。

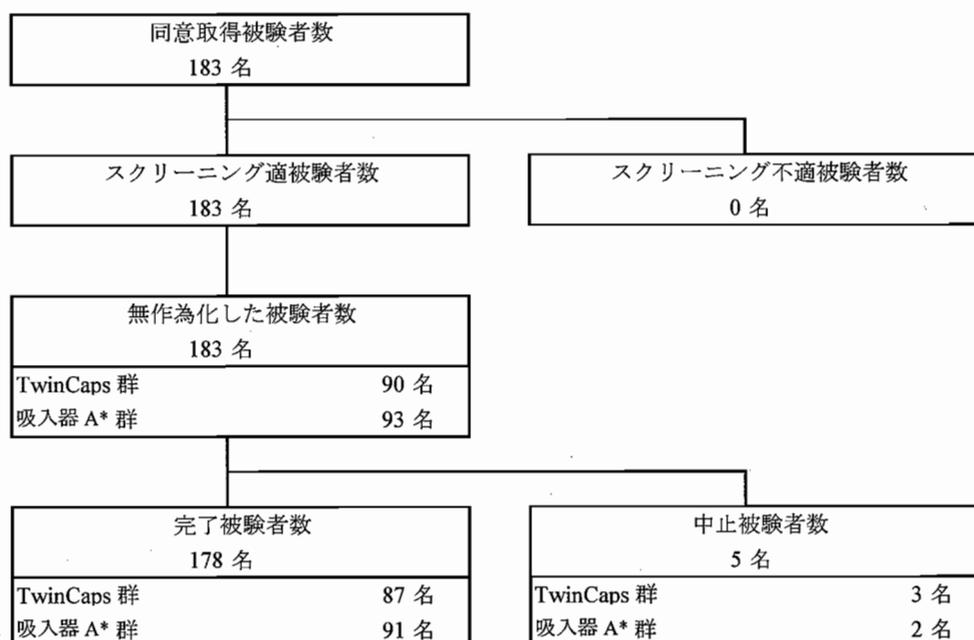


図 2.7.6.14-1 被験者の内訳：吸入用容器比較試験

## 14.3 解析対象

無作為化した 183 名（TwinCaps 群 90 名、吸入器 A\*群 93 名）のうち、182 名（TwinCaps 群 90 名、吸入器 A\*群 92 名）を FAS に採用した。FAS から除外した被験者は 1 名（吸入器 A\*群）であり、除外理由は「治験薬投与なし」であった。

FAS に採用した 182 名のうち、169 名（TwinCaps 群 82 名、吸入器 A\*群 87 名）を PPS に採用した。PPS から除外した被験者は 13 名（TwinCaps 群 9 名、吸入器 A\*群 4 名）で、除外理由の内訳は「併用薬・併用療法違反」が 9 名（TwinCaps 群 7 名、吸入器 A\*群 2 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 3 名（TwinCaps 群 2 名、吸入器 A\*群 1 名）、「選択基準・除外基準違反」が 2 名（TwinCaps 群 1 名、吸入器

A\*群 1名)であった。

割り付けられた投与群 (吸入器 A\*群) と異なる投与群 (TwinCaps 群) の治験薬を投与した 1名は、FAS では Intension-to-treat の原則に則り吸入器 A\*群として採用し、PPS 及び耐性化ウイルスの検討では TwinCaps 群として採用した。

また薬物濃度測定用の採血に同意した被験者 32名のうち、薬物動態の解析から除外した被験者はなく、TwinCaps 群 14名、吸入器 A\*群 18名を薬物動態解析対象集団とした。

無作為化した 183名のうち、1回も治験薬が投与されなかった 1名 (吸入器 A\*群) を除いた 182名 (TwinCaps 群 91名、吸入器 A\*群 91名) を安全性解析対象例として採用した。なお、割り付けられた投与群 (吸入器 A\*群) と異なる投与群 (TwinCaps 群) の治験薬を投与した 1名は、安全性解析対象集団では TwinCaps 群として採用した。

#### 14.4 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 2.7.6.14-5 及び表 2.7.6.14-6 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、インフルエンザウイルス型は、AH1 型が TwinCaps 群及び吸入器 A\*群とともに 70%、AH3 型がともに 27%であり、B 型は吸入器 A\*群で 2名 (2.2%)、混合型は TwinCaps 群で 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

表 2.7.6.14-5 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS

：吸入用容器比較試験

項目	投与群	TwinCaps 群		吸入器 A*群	
	評価被験者数	90		92	
		被験者数	%	被験者数	%
年齢（歳）	20～29	25	27.8	37	40.2
	30～39	33	36.7	24	26.1
	40～49	19	21.1	21	22.8
	50～59	8	8.9	7	7.6
	60～	5	5.6	3	3.3
性別	男	42	46.7	42	45.7
	女	48	53.3	50	54.3
喫煙習慣の有無	なし	54	60.0	61	66.3
	あり	36	40.0	31	33.7
開始時体温	38.5°C 未満	52	57.8	49	53.3
	38.5°C 以上	38	42.2	43	46.7
インフルエンザ発症から投与終了までの時間	12 時間未満	10	11.1	15	16.3
	12 時間以上～ 24 時間未満	35	38.9	40	43.5
	24 時間以上～ 36 時間未満	43	47.8	36	39.1
	36 時間以上	2	2.2	1	1.1
	なし	69	76.7	71	77.2
インフルエンザワクチン接種の有無	あり	21	23.3	21	22.8
	陰性	2	2.2	1	1.1
ウイルス感染の判定	陽性	88	97.8	91	98.9
	陰性	2	2.2	1	1.1
ウイルス型の判定	AH1 型	63	70.0	64	69.6
	AH3 型	24	26.7	25	27.2
	B 型	0	0.0	2	2.2
	混合型	1	1.1	0	0.0
	入院・外来	入院	0	0.0	0
	外来	90	100.0	92	100.0
合併症	なし	59	65.6	70	76.1
	あり	31	34.4	22	23.9
既往歴	なし	74	82.2	75	81.5
	あり	16	17.8	17	18.5

\*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6.14-6 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS  
：吸入用容器比較試験

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）	TwinCaps 群	90	38.0	11.6	36.0	20	74
	吸入器 A*群	92	34.9	11.4	33.5	20	73
開始時インフルエンザ総症状スコア	TwinCaps 群	90	10.9	2.9	11.0	4	18
	吸入器 A*群	92	10.9	3.0	11.0	3	17
開始時体温（°C）	TwinCaps 群	90	38.44	0.73	38.30	37.5	41.1
	吸入器 A*群	92	38.50	0.72	38.30	37.5	40.4
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（h）	TwinCaps 群	90	22.71	8.68	23.95	2.4	36.8
	吸入器 A*群	92	21.10	8.68	22.15	2.8	36.6

## 14.5 有効性の結果

### 14.5.1 主要評価項目：インフルエンザ罹病時間

#### 14.5.1.1 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 Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.14-2 に、要約統計量を表 2.7.6.14-7 に示す。

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットで、TwinCaps 群と吸入器 A\*群は同様な推移で回復した。中央値は、TwinCaps 群で 72.0 h、吸入器 A\*群で 78.0 h であった。中央値の差（95%信頼区間）は -6.0（-23.9～6.7）h であり、TwinCaps 群と吸入器 A\*群で罹病時間は同程度であった。

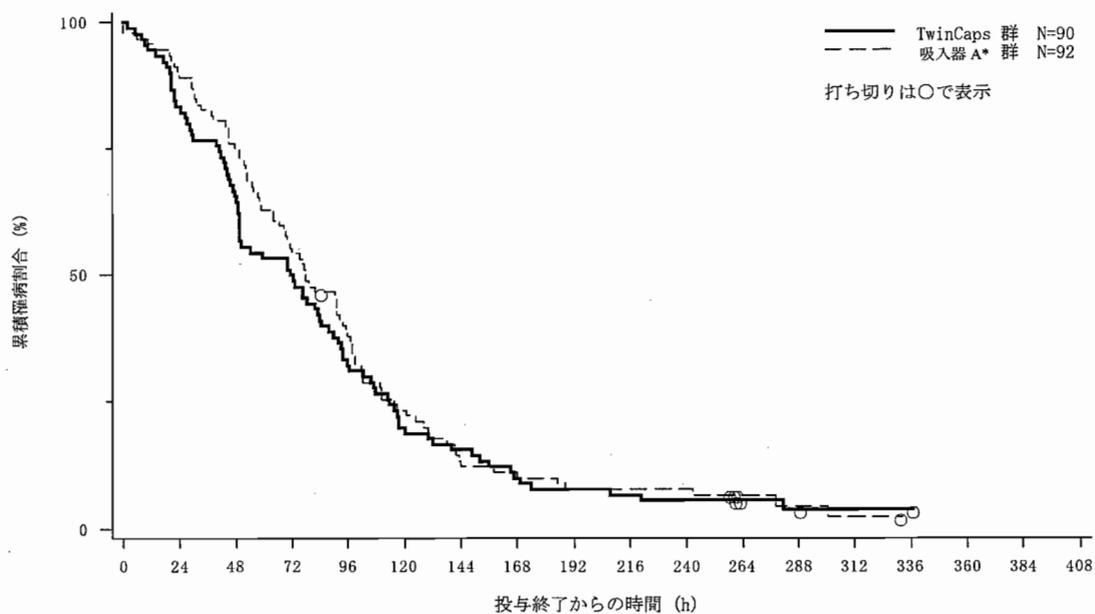


図 2.7.6.14-2 インフルエンザ罹患時間の Kaplan-Meier プロット FAS  
: 吸入用容器比較試験

表 2.7.6.14-7 インフルエンザ罹患時間の要約統計量 FAS  
: 吸入用容器比較試験

項目	投与群	
	TwinCaps 群	吸入器 A* 群
被験者数	90	92
算術平均値	85.4	92.0
標準偏差	68.9	67.6
最小値	1.8	0.0
最大値	336.9	331.7
中央値 <sup>a)</sup>	72.0	78.0
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	49.2~88.0	66.6~95.3
中央値の差 <sup>b)</sup>	-6.0	
中央値の差の 95%信頼区間	-23.9~6.7	
P 値 <sup>c)</sup>	0.2550	

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) (TwinCaps 群 - 吸入器 A\* 群) として算出

c) 吸入器 A\* 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

## 14.5.1.2 主要評価項目の副次解析

TwinCaps 群と吸入器 A\*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 2.7.6.14-8 に示す。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、及びイ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 TwinCaps 群の吸入器 A\*群に対するハザード比 (95%信頼区間) は、1.079 (0.796~1.461) であり、両群の間に有意差はなかった。

表 2.7.6.14-8 インフルエンザ罹病時間 FAS (共変量で調整した Cox 回帰)  
: 吸入用容器比較試験

		ハザード比	95%信頼区間	P 値
投与群	TwinCaps 群	1.079	0.796~1.461	0.6252
	吸入器 A*群	-	-	-
ウイルス型	AH3 型	0.833	0.586~1.184	0.3084
	B 型	1.934	0.464~8.073	0.3654
	混合型	5.395	0.716~40.660	0.1019
	陰性	1.908	0.581~6.269	0.2872
	AH1 型	-	-	-
開始時インフルエンザ総症状スコア <sup>a)</sup>		0.899	0.849~0.953	0.0003
喫煙習慣の有無	あり	0.973	0.683~1.386	0.8796
	なし	-	-	-
性別	男	1.247	0.873~1.779	0.2245
	女	-	-	-
インフルエンザワクチン接種の有無	あり	0.987	0.674~1.443	0.9442
	なし	-	-	-

a) 連続量

## 14.5.2 副次評価項目

## 14.5.2.1 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が平熱に回復するまでの時間 (FAS) の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.14-3 に、要約統計量を表 2.7.6.14-9 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、TwinCaps 群は吸入器 A\*群に比べて早く回復する傾向が認められた。中央値は、TwinCaps 群で 44.4 h、吸入器 A\*群で 58.5 h であった。中央値の差 (95%信頼区間) は、-14.1 (-23.1~-0.7) h であり、TwinCaps 群では吸入器 A\*群に比べて有意に回復が早かった (一般化ウイルコクソン検定:  $P = 0.0354$ )。

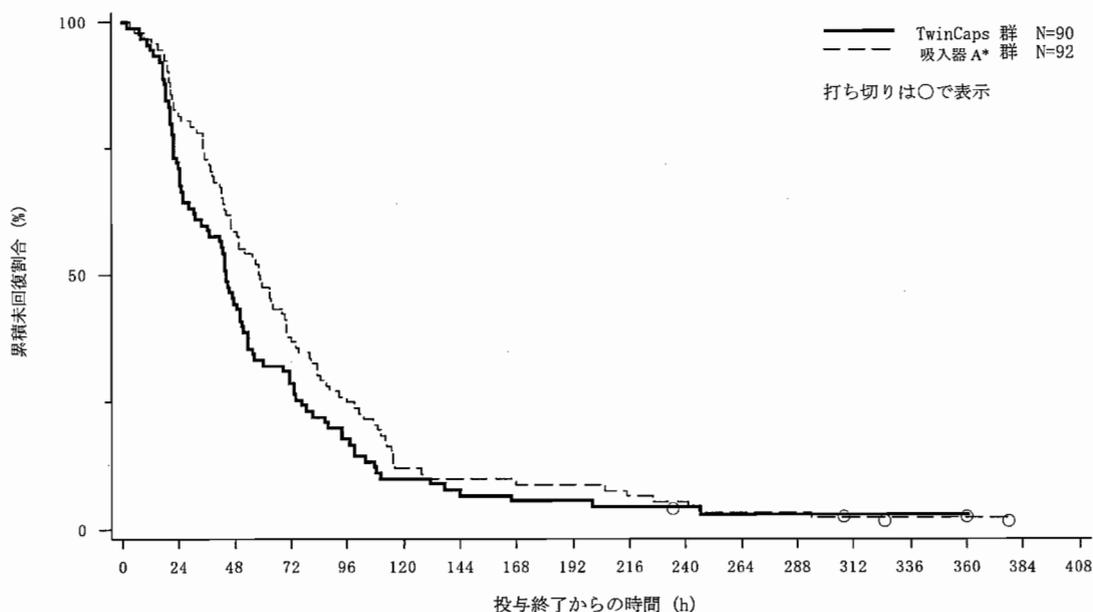


図 2.7.6.14-3 体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロット FAS  
: 吸入用容器比較試験

表 2.7.6.14-9 体温が平熱に回復するまでの時間の要約統計量 FAS  
: 吸入用容器比較試験

項目	投与群	
	TwinCaps 群	吸入器 A* 群
被験者数	90	92
算術平均値	62.1	77.3
標準偏差	62.6	69.5
最小値	1.8	3.2
最大値	360.3	378.3
中央値 <sup>a)</sup>	44.4	58.5
中央値の 95%信頼区間 <sup>a)</sup>	33.7~51.4	46.1~70.0
中央値の差 <sup>b)</sup>	-14.1	
中央値の差の 95%信頼区間	-23.1~-0.7	
P 値 <sup>c)</sup>	0.0354	

a) Kaplan-Meier 法により推定

b) (TwinCaps 群 - 吸入器 A\* 群) として算出

c) 吸入器 A\* 群を対照群とした一般化ウイルコクソン検定

#### 14.5.2.2 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 2.7.6.14-10 に示す。

インフルエンザ総症状スコアの AUC の中央値は、TwinCaps 群で 547.0、吸入器 A\* 群で 633.0 であった。中央値の差 (95%信頼区間) は、-86.0 (-197.0~72.0) であり、両群の間に有意差はなかった (ウイルコクソンの順位和検定)。

## 2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタ酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.14-10 インフルエンザ総症状スコアの AUC の要約統計量 FAS  
：吸入用容器比較試験

項目	投与群	
	TwinCaps 群	吸入器 A*群
被験者数	90	92
算術平均値	729.3	826.9
標準偏差	680.2	779.3
最小値	14	0
最大値	4144	4479
中央値	547.0	633.0
中央値の差 <sup>a)</sup>	-86.0	
中央値の差の 95%信頼区間	-197.0~72.0	
P 値 <sup>b)</sup>	0.3281	

a) (TwinCaps 群 - 吸入器 A\*群) として算出

b) 吸入器 A\*群を対照群としたウイルコクソンの順位和検定

## 14.5.2.3 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 2.7.6.14-11 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、TwinCaps 群で 7.8% (7/90)、吸入器 A\*群で 7.6% (7/92) 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未満となった被験者の割合は、TwinCaps 群で 73.3% (66/90)、吸入器 A\*群で 71.7% (66/92) であり、両群で同程度であった。

表 2.7.6.14-11 ウイルス力価が検出限界値未満となった被験者の割合  
(ウイルス培養検査時期ごと) FAS : 吸入用容器比較試験

検査時期	投与群	評価被験者数	検出限界値未満被験者数 <sup>a)</sup>	検出限界値未満の割合 (%)	割合の差 <sup>b)</sup>	差の 95%信頼区間	P 値 <sup>c)</sup>
Visit 1	TwinCaps 群	90	7	7.8	0.2	-7.6 ~ 7.9	1.0000
	吸入器 A*群	92	7	7.6	-	-	-
Visit 2	TwinCaps 群	90	66	73.3	1.6	-11.4 ~ 14.6	0.8688
	吸入器 A*群	92	66	71.7	-	-	-
Visit 3	TwinCaps 群	89	88	98.9	1.1	-2.6 ~ 4.7	1.0000
	吸入器 A*群	92	90	97.8	-	-	-

a) 1.5 未満が検出限界値

b) (TwinCaps 群 - 吸入器 A\*群) として算出

c) 吸入器 A\*群を対照群とした Fisher の正確検定

## 14.5.2.4 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）（FAS）を表 2.7.6.14-12 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、TwinCaps 群及び吸入器 A\*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。

表 2.7.6.14-12 レスキュー薬の服薬状況（総服薬量及び服薬割合） FAS  
：吸入用容器比較試験

投与群		TwinCaps 群		吸入器 A*群		
評価被験者数		90		92		
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	31	34.4	34.4	26	28.3	28.3
0 < ≤1	32	35.6	70.0	39	42.4	70.7
1 < ≤2	16	17.8	87.8	23	25.0	95.7
2 < ≤3	8	8.9	96.7	2	2.2	97.8
3 < ≤4	2	2.2	98.9	1	1.1	98.9
4 < ≤5	1	1.1	100.0	0	0.0	98.9
5 <	0	0.0	100.0	1	1.1	100.0
中央値		0.40			0.40	
中央値の差 <sup>a)</sup>		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) (TwinCaps 群 - 吸入器 A\*群) として算出

投与群		TwinCaps 群		吸入器 A*群	
評価被験者数		90		92	
観察日	被験者数	割合 (%)	被験者数	割合 (%)	
Day 1	55	61.1	58	63.0	
Day 2	33	36.7	33	35.9	
Day 3	20	22.2	19	20.7	
Day 4	12	13.3	9	9.8	
Day 5	2	2.2	5	5.4	
Day 6	3	3.3	1	1.1	

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

#### 14.5.2.5 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。

##### 14.5.2.5.1 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 (TwinCaps 群 89 名、吸入器 A\*群 90 名) のうち、166 名 (TwinCaps 群 82 名、吸入器 A\*群 84 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 120 名 (TwinCaps 群 59 名、吸入器 A\*群 61 名)、AH3 型が 43 名 (TwinCaps 群 22 名、吸入器 A\*群 21 名)、B 型が 2 名 (吸入器 A\*群 2 名)、混合型が 1 名 (TwinCaps 群) 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 0.52～4.2 nM、AH3 型で 1.4～3.9 nM、B 型で 17 nM、混合型で 2.2 nM であり、AH1 型、AH3 型、B 型、及び混合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 130～1400 nM であり、AH1 型ではすべての分離ウイルスで高値を示した。AH3 型では 0.34～0.99 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 (2 名) では 19～41 nM、混合型 (1 名) では 0.62 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 51 名 (TwinCaps 群 26 名、吸入器 A\*群 25 名) であった。ウイルス型別には、AH1 型が 26 名 (TwinCaps 群 14 名、吸入器 A\*群 12 名)、AH3 型が 23 名 (TwinCaps 群 12 名、吸入器 A\*群 11 名)、B 型が 2 名 (吸入器 A\*群 2 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 2 名 (TwinCaps 群 1 名、吸入器 A\*群 1 名) であり、AH1 型が 1 名 (TwinCaps 群)、B 型が 1 名 (吸入器 A\*群) であった。

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

Visit 2 又は Visit 3 で分離されたウイルスに対する R-125489 及びオセルタミビル活性体の  $IC_{50}$  は、いずれの群でも Visit 1 に比べて 4 倍以上の値を示したものはなかった。

Visit 1 で R-125489 の  $IC_{50}$  が 100 nM 以上のウイルスが分離された被験者は認められなかった。一方、オセルタミビル活性体の  $IC_{50}$  が 100 nM 以上のウイルスが分離された被験者は、AH1 型で 120 名すべてであり、AH3 型 43 名、B 型 2 名、及び混合型 1 名では認められなかった。

## 14.5.2.5.3 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 のウイルスに対して、RT-PCR/RFLP 法<sup>2)</sup>を用いてオセルタミビル耐性で知られるアミノ酸変異 H274Y (ノイラミニダーゼタンパク質の 275 番目のヒスチジンのチロシンへの置換)の有無を検討した。

AH1 型と判定された被験者の Visit 1 のウイルス (127 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。

## 14.6 薬物動態の結果

CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移を表 2.7.6.14-13 に示す。

CS-8958 の血漿中濃度は、測定した投与開始 1 時間後、4 時間後、及び 120 時間後の中で、両群ともに投与 1 時間後に最大であった。この時点の濃度は TwinCaps 群で 124.202 ng/mL、吸入器 A\*群で 165.446 ng/mL であった。

R-125489 の血漿中濃度は、両群ともに投与 4 時間後に最大であった。この時点の濃度は TwinCaps 群で 23.549 ng/mL、吸入器 A\*群で 30.286 ng/mL であった。

表 2.7.6.14-13 CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度推移 薬物動態解析対象集団  
: 吸入用容器比較試験

		(ng/mL)				
投与群	被験者数 (名)	投与 1 時間後	投与 4 時間後	投与 120 時間後		
CS-8958	TwinCaps 群	14	124.202 (52.133)	55.071 (26.457)	BLQ	
	吸入器 A*群	18	165.446 (52.538)	74.248 (18.079)	BLQ	
R-125489	TwinCaps 群	14	13.399 (5.893)	23.549 (10.835)	1.874 (1.035)	
	吸入器 A*群	18	17.066 (7.214)	30.286 (10.039)	2.719 (1.080)	

算術平均値 (標準偏差)

BLQ : 定量下限 (1 ng/mL) 未満

## 14.7 安全性の結果

## 14.7.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.14-14 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.14-15 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 2.7.6.14-16 に示す。

## 14.7.1.1 有害事象の発現率及び内訳

有害事象の発現率は、TwinCaps 群で 20.9% (19/91)、吸入器 A\*群で 12.1% (11/91) であった。

TwinCaps 群及び吸入器 A\*群合わせて 2 名以上発現した有害事象は、下痢 (TwinCaps 群 3.3%、吸入器 A\*群 6.6%、以下同順)、上腹部痛 (3.3%、0.0%)、口内炎 (1.1%、1.1%)、気管支炎 (2.2%、0.0%)、鼻咽頭炎 (2.2%、0.0%)、及び背部痛 (1.1%、1.1%) であった。発現した

## 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

有害事象は、いずれも回復又は軽快した。

表 2.7.6.14-14 有害事象発現状況：吸入用容器比較試験

投与群	TwinCaps 群		吸入器 A*群		全群	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	91	-	91	-	182	-
有害事象 (すべて)	19	20.9	11	12.1	30	16.5
有害事象 (関連あり)	3	3.3	6	6.6	9	4.9
重篤な有害事象 (すべて)	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
重度の有害事象 (すべて)	1	1.1	0	0.0	1	0.5
重度の有害事象 (関連あり)	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止 (すべて)	1	1.1	0	0.0	1	0.5

表 2.7.6.14-15 事象別の有害事象発現状況：吸入用容器比較試験

器官別大分類 (SOC)	投与群 評価被験者数	TwinCaps 群		吸入器 A*群		全群	
		91		91		182	
		基本語 (PT)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数
胃腸障害	上腹部痛	3	3.3	0	0.0	3	1.6
	下痢	3	3.3	6	6.6	9	4.9
	胃炎	0	0.0	1	1.1	1	0.5
	歯肉炎	1	1.1	0	0.0	1	0.5
	悪心	1	1.1	0	0.0	1	0.5
	口内炎	1	1.1	1	1.1	2	1.1
全身障害および 投与局所様態	胸痛	1	1.1	0	0.0	1	0.5
	発熱	1	1.1	0	0.0	1	0.5
感染症および寄 生虫症	気管支炎	2	2.2	0	0.0	2	1.1
	鼻咽頭炎	2	2.2	0	0.0	2	1.1
	上気道感染	0	0.0	1	1.1	1	0.5
	感染性腸炎	1	1.1	0	0.0	1	0.5
臨床検査	白血球数増加	0	0.0	1	1.1	1	0.5
筋骨格系および 結合組織障害	背部痛	1	1.1	1	1.1	2	1.1
	神経系障害	頭痛	1	1.1	0	0.0	1
	副鼻腔炎に伴 う頭痛	0	0.0	1	1.1	1	0.5
	呼吸器、胸郭およ び縦隔障害	鼻出血	1	1.1	0	0.0	1
咽喉頭疼痛		1	1.1	0	0.0	1	0.5
皮膚および皮下 組織障害	蕁麻疹	1	1.1	0	0.0	1	0.5

MedDRA/J ver.11.0

## 14.7.1.2 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、TwinCaps 群で 3.3% (3/91)、吸入器 A\*群で 6.6% (6/91) であった。

TwinCaps 群で発現した「関連あり」の有害事象は、下痢 2 名 (2.2%)、上腹部痛 1 名 (1.1%) であった。吸入器 A\*群で発現した「関連あり」の有害事象は、下痢 6 名 (6.6%)、口内炎 1 名 (1.1%) であった。下痢を発現した 1 名で処置薬を投与した以外は処置なしで、いずれの有害事象とも回復した。

表 2.7.6.14-16 事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況：吸入用容器比較試験

器官別大分類 (SOC)	投与群	TwinCaps 群		吸入器 A*群		全群	
	評価被験者数	91		91		182	
	基本語 (PT)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	上腹部痛	1	1.1	0	0.0	1	0.5
	下痢	2	2.2	6	6.6	8	4.4
	口内炎	0	0.0	1	1.1	1	0.5

MedDRA/J ver.11.0

## 14.7.1.3 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、TwinCaps 群の気管支炎 1 名であった。発現した気管支炎は、処置薬を投与し回復した。治験責任医師は治験薬との因果関係は「関連なし」と判定した。

治験責任医師が中等度と判定した有害事象は、TwinCaps 群で、上腹部痛及び鼻咽頭炎が各 2 名、歯肉炎、口内炎、気管支炎、感染性腸炎、頭痛、及び蕁麻疹が各 1 名であり、吸入器 A\*群で、下痢及び上気道感染が各 1 名であった。

上記以外の有害事象は、いずれも軽度と判定された。

TwinCaps 群及び吸入器 A\*群ともに 2 名以上発現した下痢の重症度分布は、TwinCaps 群で軽度 3 名、吸入器 A\*群で中等度 1 名及び軽度 5 名であり、TwinCaps 群と吸入器 A\*群で大きな差は認められなかった。

## 14.7.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の発現状況

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 14.7.3 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査では、TwinCaps 群、吸入器 A\*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変動する傾向は認められなかった。

尿検査では、TwinCaps 群、吸入器 A\*群ともに治験責任医師が臨床的に問題としたものはなかった。

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法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値もなかった。

#### 14.7.4 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。

#### 14.8 結論

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間は、TwinCaps 群と吸入器 A\*群で同程度であった。また、副次評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間では、TwinCaps 群で吸入器 A\*群に比べて回復が早かった。

有害事象発現率は、TwinCaps 群と吸入器 A\*群で大きな差はなく、いずれの吸入用容器を用いても安全性に大きな問題は認められなかった。

CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 の血漿中濃度は、TwinCaps 群で吸入器 A\*群に比べて低値を示したが、吸入用容器間で類似した推移を示した。

以上より、吸入用容器を吸入器 A\*からツインキャップスに切り替えることに、臨床的有効性及び安全性上の問題はないと考えられた。

## 15. 参考文献

- 1) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. (July, 2005)
- 2) Guo L, Garten RJ, Foust AS, et al. Rapid identification of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses with H274Y mutation by RT-PCR/restriction fragment length polymorphism assay. *Antiviral Res.* 2009;82:29-33.
- 3) Jacob A, Lars T, Hans B. Lung deposition of inhaled drugs increases with age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1819-22.
- 4) 平成 21 年度第 1 回 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会 [homepage on the Internet]. 東京: 厚生労働省. 2009 - [cited 2009 Aug 11]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>