

## 目次

|     |                      |   |
|-----|----------------------|---|
| 1.  | 非臨床試験計画概略            | 4 |
| 1.1 | 薬理                   | 4 |
| 1.2 | 毒性                   | 5 |
| 2.  | 薬理試験                 | 5 |
| 2.1 | 効力を裏付ける試験            | 5 |
| 2.2 | 副次的薬理試験              | 5 |
| 3.  | 薬物動態試験               | 5 |
| 4.  | 毒性試験                 | 5 |
| 4.1 | 反復投与毒性試験             | 5 |
| 4.2 | 吸入投与毒性試験の無毒性量における安全域 | 6 |
| 5.  | 総括及び結論               | 6 |
| 6.  | 参考文献一覧               | 7 |

## 2.4 非臨床試験の概括評価

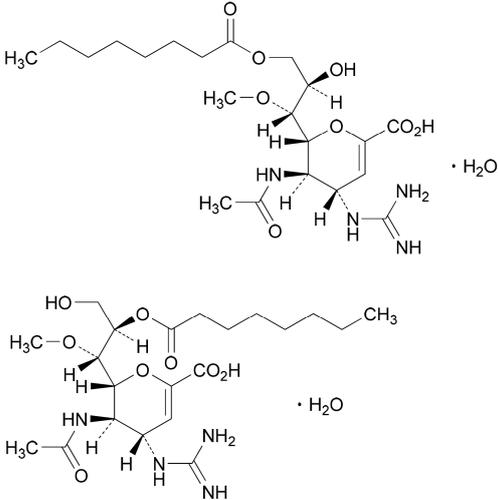
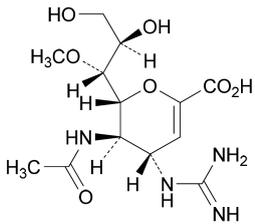
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

## 略語一覧

| 略語                   | 略していない表現 (英)  | 略していない表現 (日)                |
|----------------------|---|-----------------------------|
| AH1-2009             | influenza A(H1N1)pdm09                                    | A(H1N1)2009                 |
| AH1                  | seasonal influenza A(H1N1)                                | A(H1N1)                     |
| AH3                  | influenza A(H3N2)   | A(H3N2)                     |
| AUC                  | area under the plasma concentration-time curve            | 血漿中濃度-時間曲線下面積               |
| AUC <sub>0-23h</sub> | area under the plasma concentration-time curve up to 23 h | 投与終了 23 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC <sub>0-24h</sub> | area under the plasma concentration-time curve up to 24 h | 投与終了 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |

## 化合物一覧

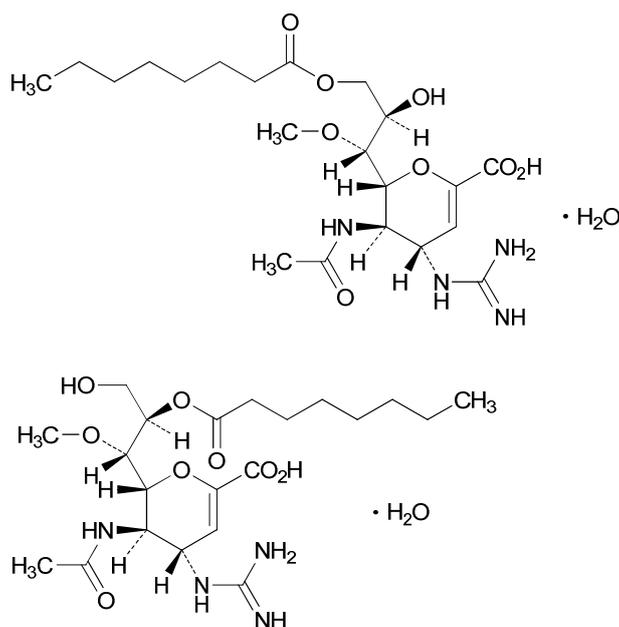
| 一般名                 | 化学名  | 構造式   |
|---------------------|--|---|
| CS-8958<br>(未変化体)   | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate<br>(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate |   |
| R-125489<br>(活性代謝物) | (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-3-Acetamido-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid  |  |

## 1. 非臨床試験計画概略

CS-8958（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）は長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤である。1日1回の連日投与により予防効果を示す類薬オセルタミビルリン酸塩（経口剤）やザナミビル水和物（吸入剤）とは異なり、CS-8958が標的器官に長期間貯留することで、インフルエンザ感染症に対する予防効果が持続することを企図し、非臨床試験を実施した。

CS-8958の構造式を図2.4.1-1に示す。活性代謝物はR-125489であり、高いノイラミニダーゼ阻害活性を有する。CS-8958は、標的器官である気管及び肺でのR-125489の貯留性を向上させるために、R-125489の直鎖をアルキルエステル化したプロドラックである。なお、CS-8958は2-アシル体と3-アシル体の2種類の位置異性体の混合物であり、本資料中では両化合物の混合物をCS-8958として表記した。また、CS-8958の投与量（mg/kg）は、薬理試験（効力を裏付ける試験）では無水物換算で表記した。

図 2.4.1-1 CS-8958 の構造式



### 1.1 薬理

CS-8958の初回申請資料（1.13.1.2.2）では、効果の持続性を示す目的で、A(H1N1)（AH1）型、A(H3N2）（AH3）型、及びB型の各ヒトインフルエンザウイルス感染マウスを用いて、ウイルスを感染させる14日前から12時間前にCS-8958を投与したときの薬効評価の成績を提示した。これらの試験から、各ヒトインフルエンザウイルス感染マウスでのCS-8958の予防効果が確認された。本申請では、2009年にパンデミックの原因となったA(H1N1)2009（AH1-2009）ウイルスのマウス感染モデル系を用いて、CS-8958の感染前投与の予防効果を

参考として検討した。

## 1.2 毒性

インフルエンザウイルス感染症の流行期間中に予防を目的として複数回吸入投与することを想定し、ラットを用いて週2回、3ヵ月間の間歇吸入投与毒性試験を実施した。初回申請資料(1.13.1.2.2)で示した4週間までの吸入投与毒性試験において、げっ歯類と非げっ歯類で毒性学的な種差を示唆する所見が認められていないことから、評価に用いる動物種はげっ歯類1種とした。

## 2. 薬理試験

### 2.1 効力を裏付ける試験

CS-8958の予防効果を調べるin vivo薬理試験では、臨床投与経路である吸入投与の代替投与経路として経鼻投与を用いて、CS-8958を0.080 mg/kg、0.24 mg/kg、及び0.71 mg/kgの投与量で感染の1日前、4日前、及び7日前に単回投与し、AH1-2009ウイルス感染マウスでの抗ウイルス作用を感染20日後までの生存時間を指標に評価した。その結果、CS-8958は最低用量の0.080 mg/kgの7日前単回投与でも有意な延命作用を示すことを確認した。

### 2.2 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

## 3. 薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

## 4. 毒性試験

### 4.1 反復投与毒性試験

CS-8958の間歇投与毒性試験は、臨床での投与方法である吸入投与を選択し、投与方法は初回申請資料(1.13.1.2.2)で示した単回吸入投与毒性試験に準じてエアロゾル吸入投与を行った。また、インフルエンザウイルス感染症の流行期間中に予防を目的として複数回吸入投与することを想定し、CS-8958の粉末より発生させたエアロゾルを1日1回(2時間)、週2回、3ヵ月間間歇吸入投与した。

試験成績の要約を表2.4.4.1-1に示す。ラットへ投与可能な最大濃度のエアロゾルを3ヵ月間間歇吸入投与した場合でも、一般状態、体重及び摂餌量、尿検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、病理解剖学的検査及び病理組織学的検査でCS-8958に起因する毒性学的に有意な変化は認められず、無毒性量は76 mg/kg/回と結論した。血漿中薬物濃度測定群(トキシコキネティクス[TK]群)を別途設け、血漿中R-125489濃度を測定した結果、投与88日目の無毒性量での血漿中R-125489濃度(AUC<sub>0-23h</sub>)は、雄で7240 ng・h/mL、雌で5790 ng・h/mLであった。

表 2.4.4.1-1 CS-8958 の反復吸入投与毒性試験成績

| 投与経路 | 動物種 <sup>a</sup> | 投与期間                   | 投与量<br>(mg/kg) <sup>b</sup> | 無毒性量<br>(mg/kg/回) | 資料番号      |
|------|------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------|
| 吸入   | ラット              | 3 ヶ月間<br>間歇<br>(週 2 回) | 0, 22, 42, 76               | 76                | 4.2.3.2-1 |

a: 1 群雌雄各 10 例

b: 対照群には、被験物質を含まない空気を吸入させた。

## 4.2 吸入投与毒性試験の無毒性量における安全域

ラット 3 ヶ月間間歇吸入投与毒性試験の無毒性量での活性代謝物 R-125489 の曝露とヒトでの R-125489 の曝露 (CS-8958 20 mg を単回吸入投与時) を比較した曝露比 (安全域) を表 2.4.4.2-1 に示す。CS-8958 の投与可能最大量を間歇吸入投与した際、CS-8958 に起因した毒性変化は認められなかった。無毒性量 76 mg/kg/回での R-125489 の AUC に基づき算出した安全域は、約 29~37 倍であった。

表 2.4.4.2-1 CS-8958 の反復吸入投与毒性試験における無毒性量と臨床推奨用量との  
活性代謝物 R-125489 の曝露比 (安全域)

| 試験種類 | 動物種 | 投与期間                   | 性 | 無毒性量<br>(mg/kg/回) | AUC<br>(ng・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | 曝露比<br>(安全域)     |                               | 資料番号      |
|------|-----|------------------------|---|-------------------|------------------|-----------------------------|------------------|-------------------------------|-----------|
|      |     |                        |   |                   |                  |                             | AUC <sup>a</sup> | C <sub>max</sub> <sup>b</sup> |           |
| 反復投与 | ラット | 3 ヶ月間<br>間歇<br>(週 2 回) | 雄 | 76                | 7240             | 830                         | 36.6             | 83.0                          | 4.2.3.2-1 |
|      |     |                        | 雌 | 76                | 5790             | 676                         | 29.2             | 67.6                          | 4.2.3.2-1 |

a: 健康成人男性 (日本人) を対象とした臨床試験 (治験実施計画書番号: CS8958-A-J102 [1.13.1.2.2]) で確認された、CS-8958 20 mg 単回吸入投与後における血漿中 R-125489 の AUC<sub>0-24h</sub> (198 ng・h/mL) をもとに算出した。

b: 健康成人男性 (日本人) を対象とした臨床試験 (治験実施計画書番号: CS8958-A-J102 [1.13.1.2.2]) で確認された、CS-8958 20 mg 単回吸入投与後における血漿中 R-125489 の C<sub>max</sub> (10 ng/mL) をもとに算出した。

## 5. 総括及び結論

感染マウスを用いた検討から、AH1-2009 ウイルスに対する予防効果を確認した。初回申請資料 (1.13.1.2.2) では、同様の実験系から AH1 型、AH3 型、B 型の各ウイルスに対する予防効果を確認した。また、in vitro の検討から、CS-8958 の活性代謝物である R-125489 は既存薬に対する耐性ウイルス株を含むすべての亜型のウイルスに対して低濃度でノイラミニダーゼ阻害作用を示すこと、その作用がインフルエンザウイルスの NA に選択的なこと、及び細胞障害活性が十分に低いことを示した。

毒性試験では、CS-8958 を吸入により投与可能最大量を 3 ヶ月間間歇 (週 2 回) でラットに投与したところ、CS-8958 に起因する毒性学的な所見は認められなかった。無毒性量は 76 mg/kg/回と結論した。無毒性量 76 mg/kg/回でのヒトとの曝露比を R-125489 の AUC に基づき求めたところ、安全域は約 29~37 倍であった。したがって、CS-8958 は、申請用法・用量において、吸入投与による肺への影響も含め、重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

6. 参考文献一覧

なし。