

目次

1.	製品開発の根拠	5
1.1	開発の背景	5
1.1.1	抗インフルエンザウイルス薬の予防薬としての役割	5
1.1.2	パンデミック時の予防対策	6
1.1.3	予防薬としての CS-8958 の可能性	7
1.2	CS-8958 の臨床試験計画	7
1.2.1	J306 試験	8
1.2.2	J307 試験	8
1.2.3	J108 試験	8
2.	生物薬剤学に関する概括評価	9
3.	臨床薬理に関する概括評価	10
4.	有効性の概括評価	11
4.1	有効性評価の概観	11
4.2	対象とした被験者	11
4.3	試験デザイン	12
4.3.1	有効性の評価項目	13
4.3.2	統計解析方法	14
4.4	有効性成績に基づく臨床推奨用法・用量	14
4.4.1	有効性成績	14
4.4.2	臨床推奨用量・用法	15
5.	安全性の概括評価	17
5.1	安全性評価の概観	17
5.2	曝露の程度及び被験者集団の特徴	17
5.3	有害事象の発現状況	17
5.4	特殊集団における安全性評価	18
5.4.1	小児及び未成年の被験者	18
5.4.2	ハイリスク被験者	19
5.5	結論	19
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	20
6.1	ベネフィット	20
6.2	リスク	21
6.2.1	重要な特定されたリスク	21
6.2.2	重要な潜在的リスク	21
6.2.3	重要な不足情報	22
6.2.3.1	ハイリスク者に対する有効性と安全性	22

6.2.3.2	10歳未満の小児の有効性と安全性.....	22
6.3	結論.....	23
7.	参考文献.....	24

2.5 臨床に関する概括評価

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

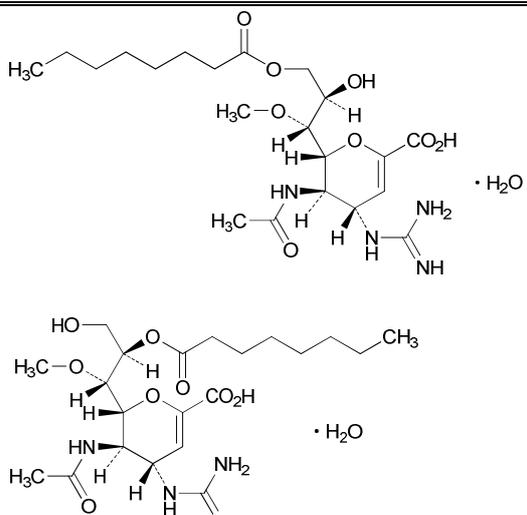
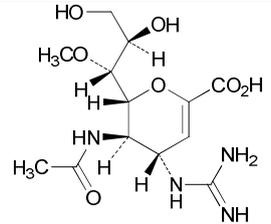
略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AH1	seasonal influenza A(H1N1)	A(H1N1)
AH1-2009	influenza A(H1N1)pdm09	A(H1N1)2009
AH3	influenza A(H3N2)	A(H3N2)
AH5	influenza A(H5N1)	A(H5N1)
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FASINAB	full analysis set index infected virus negative at baseline	最大の解析対象集団の中で、登録時のウイルス PCR 検査が陰性と判定され、かつ登録時ウイルス PCR 検査が陽性と判定された初発患者と接触した集団
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	ICH 国際医薬用語集日本語版
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
WHO	World Health Organization	世界保健機構

2.5 臨床に関する概括評価

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

化合物一覧

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

1. 製品開発の根拠

1.1 開発の背景

1.1.1 抗インフルエンザウイルス薬の予防薬としての役割

インフルエンザウイルス感染症は A 型又は B 型インフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる疾患で、高熱と悪寒、倦怠感、疲労感、脱力、頭痛、又は筋肉痛などの全身症状に加え、乾性咳嗽、喉の痛みや鼻炎症状などの呼吸器症状を呈する¹。インフルエンザウイルスは主に飛沫又は飛沫核感染によって伝播する。ウイルスを含む気道分泌液及び鼻汁は咳やくしゃみにより飛沫となって空気中に排泄され、これらの飛沫を周囲の人が吸い込むことで鼻腔や咽頭の上気道粘膜にウイルスが曝露し、感染する²。特に、集団生活の場である学校や家庭などのインフルエンザウイルス感染症患者と濃厚に接触する機会を利用して、インフルエンザウイルスは急速に伝播し、全国的に拡大する。日本では通常は冬季に流行するが、流行規模やピークの時期は年によって異なる。

一般的に、インフルエンザウイルス感染症を発症した場合に症状が重症化したり、細菌による二次感染を起こしやすい者、又は時としてインフルエンザウイルス感染症が原因となり死に至る可能性が高い者は、インフルエンザウイルス感染症に対する治療を積極的に行うことが重要であると言われている^{3,4,5}。それと同時に、発症そのものを未然に防ぐ目的で、インフルエンザウイルス感染症の発症予防対策を講じることも重要であると考えられる。現在、このような背景を持った者に対してのインフルエンザウイルス感染症の予防対策はインフルエンザワクチン（以下、ワクチン）によるシーズンを通しての予防と、抗インフルエンザウイルス薬による接触後予防に大別される。

季節性ワクチンはウイルスをエーテル処理することによりウイルス粒子の形態を壊して不活化したスプリットワクチンが採用されている。季節性ワクチンは、A(H1N1) (AH1) 型、A(H3N2) (AH3) 型、及び B 型の 3 種の型・亜型からなる 3 価のワクチンであり、ワクチン製造株は世界のインフルエンザウイルス感染症の流行状況や世界保健機構（World Health Organization: WHO）ワクチン推奨株などに基づいて、国立感染症研究所で選定される⁶。ワクチン接種によって、血清抗体価を上昇させることで、発症予防効果や重症化防止効果を有すること^{7,8}が報告されている。しかし、インフルエンザウイルスは毎年変化し、ワクチン株と流行株がマッチングしない場合もあることから、シーズンによってワクチンの有効率が異なる⁹。また、ワクチンの接種後、感染を防御できるレベルの抗体が産生されるまでには数週間程度の期間を要する⁶などの問題が指摘されている。

一方、抗インフルエンザウイルス薬による予防では、主にノイラミニダーゼ阻害剤であるオセルタミビルリン酸塩（タミフル[®]）とザナミビル水和物（リレンザ[®]）が使用されている。これまでに両剤は種々の臨床試験で A 型及び B 型インフルエンザウイルス感染症の予防に有効であることが示されている^{10,11,12,13,14,15,16}。日本では、これらの薬剤の予防としての使用は、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者のうち、65 歳以上の高齢者、慢性呼吸器疾患患者、慢性心疾患患者、糖尿病などの代謝性疾患患者又は腎機能障害患者といったハイリスク者に対する接触後予防にのみ認められている。

オセルタミビルリン酸塩とザナミビル水和物による予防は、ノイラミニダーゼ阻害作用によるウイルス増殖抑制に基づいている。流行するウイルス株による影響を受けにくく、また、投与期間中にわたりインフルエンザウイルス感染症の発症を予防する。したがって、抗インフルエンザウイルス薬はインフルエンザウイルス感染症患者と接触した後の予防に対する最も有効な手段となる。日本感染症学会³、米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention: CDC）⁴やワクチン接種諮問委員会（Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP）⁵では、ハイリスク者に加えて高齢者施設や介護施設で従事している者が患者と接触した場合は、インフルエンザ予防に抗インフルエンザウイルス薬を使用することが推奨されている。

1.1.2 パンデミック時の予防対策

新型インフルエンザウイルスは数十年の周期で出現するが、これらのウイルスは従来のウイルスと抗原性が全く異なりほとんどのヒトが特異免疫を欠くため世界的な大流行（パンデミック）を起こす。直近では2009年に新型のA(H1N1)2009（AH1-2009）ウイルスによるパンデミックが発生した。AH1-2009ウイルスは病原性が季節性インフルエンザと同程度であったため¹⁷、過去のパンデミックほどの被害はなかった。しかし、世界各国で報告されているA(H5N1）（AH5）ウイルスが高い病原性を有したまま、ヒトからヒトへ効率よく伝播するようになった場合、又はスペイン風邪に匹敵する病原性を有した全く別の新型インフルエンザウイルスがパンデミックを起こした場合、その被害は甚大となると予測される。

WHOが2004年に発表した「WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics」には、パンデミック対策としてのワクチン及び抗インフルエンザウイルス薬の備蓄、予防、及び治療に関する指針が示されている¹⁸。日本でも、パンデミック対策として、新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業が進められるとともに、抗インフルエンザウイルス薬の行政備蓄として2012年4月末現在で約6310万人分の抗インフルエンザウイルス薬が国又は都道府県で確保されている¹⁹。パンデミック発生直後、ワクチン接種によって感染を防御できるレベルの抗体が産生されるまでは抗インフルエンザウイルス薬が唯一の予防手段となる。

しかし、日本で現在予防に使用できる抗インフルエンザウイルス薬は、オセルタミビルリン酸塩とザナミビル水和物のみである。そのオセルタミビルに耐性のH275Y変異を有した季節性AH1ウイルスが2007/08年シーズンに流行し、重篤な合併症や死亡は報告されていないものの、小児では同ウイルスに対するオセルタミビルリン酸塩の臨床効果の減弱が報告された²⁰。AH5ウイルスやAH1-2009ウイルスからもH275Y変異株が分離されており、予防に使用できる抗インフルエンザウイルス薬の選択肢を増やすことが重要である。

1.1.3 予防薬としての CS-8958 の可能性

CS-8958 は第一三共株式会社が創製した長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤である。CS-8958 は治療薬として A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に対する有効性が検証され^{21,22}、2010 年 9 月に A 型又は B 型インフルエンザ感染症の治療を効能・効果として製造販売承認を取得した。予防では、in vivo 試験でウイルス感染 7 及び 10 日前投与の予防効果²³が確認されていた。

前述のとおり、通常流行時のハイリスク者に対する抗インフルエンザウイルス薬による接触後予防や、パンデミック発生直後の唯一の予防手段としての抗インフルエンザウイルス薬は意義が高く、今後、耐性ウイルスの流行による効果の減弱などを考慮すると、抗インフルエンザウイルス薬の予防に新たな選択肢を増やすことは重要である。CS-8958 は H275Y 変異ウイルスに感受性を有する抗インフルエンザウイルス薬であり、また、標的器官に長時間貯留するという特長を生かして、既存薬が接触後予防に 1 日 1 回 10 日間の投与が必要なのに対して、より少ない投与回数で予防効果を発揮すると期待されることから、予防薬としても有用性は高いと考えられた。

1.2 CS-8958 の臨床試験計画

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に対する予防適応取得に向け実施した臨床試験の概略を表 2.5.1.2-1 に示す。

臨床試験として、有効性及び安全性の評価を目的とした第 III 相臨床試験を 2 試験 (J306 試験 [5.3.5.1-1]、J307 試験 [5.3.5.1-2])、薬物動態の評価を目的とした臨床薬理試験を 1 試験 (J108 試験 [5.3.3.1-1])、計 3 試験を実施した。これらの臨床試験成績をもとに、CS-8958 の臨床的有効性及び安全性を次項以降で概括評価し、本剤のベネフィット及びリスクに関する結論を示す。

表 2.5.1.2-1 CS-8958 予防効能 臨床試験一覧

試験名 (添付資料番号)	デザイン	CS-8958 投与量/投与回数
J306 試験 (5.3.5.1-1)	多施設共同、無作為化、プラセボ対照 3 群並行群間二重盲検比較試験	20 mg/1 週間 1 回、計 2 回 40 mg/1 週間 1 回、計 2 回
J307 試験 (5.3.5.1-2)	多施設共同、無作為化、プラセボ対照 3 群並行群間二重盲検比較試験	20 mg/1 日 1 回、2 日間、計 2 回 20 mg/1 日 1 回、3 日間、計 3 回
J108 試験 (5.3.3.1-1)	単施設、非盲検、非対照試験	40 mg/単回

1.2.1 J306 試験

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象として、CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回、計 2 回吸入投与したときの有効性（インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果）及び安全性を検討するために、プラセボを対照とした 3 群の無作為化二重盲検比較試験を行った（2009/10 年シーズン実施）。

有効性は臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を主要な評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証するとともに、至適臨床用量の検討を行った。臨床的インフルエンザウイルス感染症はウイルス PCR 検査の結果陽性と診断され、体温 37.5°C 以上、かつ、7 つのインフルエンザ症状（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）のうち 2 つ以上の症状が認められた場合と定義した。

なお、本治験の試験デザインは医薬品第 II 相終了後相談での医薬品医療機器総合機構との相談結果を踏まえ決定した。

1.2.2 J307 試験

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者と同居家族又は共同生活者を対象として、CS-8958 20 mg を 1 日 1 回 2 日間又は 3 日間吸入投与したときの有効性（インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果）及び安全性を検討するために、プラセボを対照とした 3 群の無作為化二重盲検比較試験を行った（2011/12 年シーズン実施）。

J306 試験（5.3.5.1-1）の結果から、CS-8958 20 又は 40 mg の週 1 回、計 2 回吸入投与はいずれもプラセボと比較してインフルエンザウイルス感染症の発症を抑制する傾向を認めたが、統計的な有意差は認めず、プラセボに対する相対リスク減少率は十分とは言えなかった。そこで、さらに高い予防効果を得るため、本治験では CS-8958 20 mg の 2 日間投与及び 3 日間投与を設定した。

有効性は J306 試験（5.3.5.1-1）と同様に臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を主要な評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証するとともに、至適臨床用法の検討を行った。

1.2.3 J108 試験

健康成人男性を対象として、CS-8958 40 mg を単回吸入投与したときの気管支肺胞洗浄液中薬物動態及び安全性を検討した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

新たな情報はない。

3. 臨床薬理に関する概括評価

インフルエンザウイルスが初期感染する気管支や肺などの器官中の薬物挙動は、抗インフルエンザウイルス薬の適切な投与量や投与方法を考察するために重要な情報の一つと考えられる。肺での薬物動態の評価法として、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) 法により回収された洗浄液中の薬物濃度を測定する手法が報告されている^{24,25}。BAL は気管支鏡を用いて肺の一部に滅菌した生理食塩水を注入し、肺胞や気管支の上皮被覆液を洗浄及び回収する方法で、一般的に感染症や癌の診断、気管支分泌物の除去や肺胞蛋白症の治療に用いられる方法である。その技術は手引き²⁶が発刊されるなど、長期にわたる検討によって確立されている。BAL による薬物動態評価では生検を必要とせず、また未回収の生理食塩水は短時間に肺から血液へと吸収されることから、経気管支肺生検や外科的生検と比較して被験者への侵襲性は低い。そこで、日本人健康成人男性を対象として、CS-8958 40 mg を単回吸入投与したときの肺内薬物動態を検討する目的で BAL 法を用いた臨床薬理試験を実施した (J108 試験 [5.3.3.1-1])。

日本人健康成人男性に CS-8958 40 mg を単回吸入投与したとき、CS-8958 及び活性代謝物である R-125489 は肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に投与 240 時間後でも認められ、肺内に長時間貯留することが確認された。投与 240 時間後の R-125489 の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度はそれぞれ 194.4 ng/mL 及び 34560 ng/mL であり、投与 240 時間後でも、各種 A 型及び B 型インフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対する R-125489 の 50% 阻害濃度 (50% inhibitory concentration: IC₅₀)、1.29~38.8 nM²³ の 14~77400 倍高かった。つまり、ウイルス増殖抑制に十分な濃度が維持されていると考えられた。

CS-8958 を吸入後の CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物動態は概ね投与量に比例している^{27,28} ことを考慮すると、第 III 相臨床試験 (J307 試験 [5.3.5.1-2]) の用量・用法である CS-8958 20 mg 1 日 1 回の 2 日間もしくは 3 日間吸入投与での R-125489 の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は、A 型及び B 型インフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対する IC₅₀ を十分に超える濃度が長時間維持されていると考えられた。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の概観

CS-8958 の有効性評価はインフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象とした 2 試験 (J306 試験 [5.3.5.1-1]、J307 試験 [5.3.5.1-2]) で行った。有効性評価対象被験者数 (FAS) は 2268 名で、このうち CS-8958 投与群の被験者は 1512 名であった。

J306 試験 (5.3.5.1-1) は 2009/10 年シーズンに実施し、J307 試験 (5.3.5.1-2) は 2011/12 年シーズンに実施した。国立感染症研究所感染症情報センターの情報によると、2009/10 年シーズンの型別インフルエンザウイルス分離・検出状況は AH1-2009 型が 98% であり、AH1 型は報告されず、AH3 型及び B 型の報告数も極めて少なかった。また、例年と異なり、インフルエンザ流行のピークは 2009 年 11 月であった²⁹。2011/12 年シーズンの型別インフルエンザウイルス分離・検出状況は、AH3 型が大半であり、残りは B 型であった。2012 年 1 月下旬のピーク時には AH3 型が流行の中心であったが、AH3 型の減少するとともに B 型の分離数が増加した³⁰。

4.2 対象とした被験者

有効性を評価した臨床試験では、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) の同居家族又は共同生活者を対象とした。

初発患者はインフルエンザウイルスキットによる判定が陽性であり、インフルエンザ流行期に同居家族又は共同生活者の中で最初にインフルエンザウイルス感染症に罹患した者とした。被験者は初発患者の同居家族又は共同生活者のうち、インフルエンザウイルス感染症を発症していない (J306 試験 [5.3.5.1-1] ではインフルエンザウイルスキットで陰性、J307 試験 [5.3.5.1-2] では治験責任医師又は治験分担医師の臨床診断) と判断された者で、腋窩体温が 36.9°C 以下かつインフルエンザウイルス感染症と区別できない症状を有さない者とした。また、J307 試験 (5.3.5.1-2) は 10 歳以上を対象とした (J306 試験 [5.3.5.1-1] では年齢の規定は設けなかった)。なお、初発患者に何らかのインフルエンザ症状が発現してから 48 時間以内に治験薬投与を開始できない者は対象から除外した。

4.3 試験デザイン

有効性を評価した2試験はいずれもプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験として実施した。試験の要約を表 2.5.4.3-1 に示す。

表 2.5.4.3-1 有効性評価の対象とした臨床試験の要約

試験名	J306 試験	J307 試験
主な目的	<ul style="list-style-type: none"> ・プラセボに対する優越性の検証 ・至適臨床用量の検討 	<ul style="list-style-type: none"> ・プラセボに対する優越性の検証 ・至適臨床用法の検討
対象	<ul style="list-style-type: none"> ・A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者 ・インフルエンザウイルスキットで陰性 ・初発発症から48時間以内に吸入可能 ・年齢不問 	<ul style="list-style-type: none"> ・A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の同居家族又は共同生活者 ・インフルエンザウイルス感染症と診断されない ・初発発症から48時間以内に吸入可能 ・10歳以上
無作為化の有無	無作為化	無作為化
盲検化レベル	二重盲検	二重盲検
対照群	プラセボ	プラセボ
CS-8958 1回投与量	20又は40mg	20mg
CS-8958 投与回数	1週間に1回、計2回（Day 1及びDay 8）	1日1回、2日間又は3日間
評価期間	10日間	10日間
主要評価項目	臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合	臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合
主な副次 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ・無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ・インフルエンザウイルス感染症の感染割合 	<ul style="list-style-type: none"> ・症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ・無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ・インフルエンザウイルス感染症の感染割合
有効性の主たる 解析対象集団	FAS ^a	FASIINAB ^b
無作為化した 被験者数	610名	1711名
実施時期	2009/10年シーズン	2011/12年シーズン
実施医療機関数	47	80
実施国	日本	日本

a: FAS (full analysis set): 最大の解析対象集団

b: FASIINAB (FAS index infected virus negative at baseline): FASの中で、登録時のウイルスPCR検査が陰性と判定され、かつ登録時ウイルスPCR検査が陽性と判定された初発患者と接触した集団

4.3.1 有効性の評価項目

有効性の評価はインフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者に対するインフルエンザウイルス感染症の発症を指標とした。有効性を評価した2試験はいずれも同じ主要評価項目及び副次評価項目を設定した。有効性評価項目のインフルエンザウイルス感染症発症の定義を表 2.5.4.3-2 に示す。

主要評価項目は臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合と設定した。インフルエンザウイルス感染症はウイルス感染後、突然の発熱に加え、頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒又は発汗などの全身症状や、鼻症状、喉の痛み、咳などの呼吸器症状などの様々な症状が発現し、これらが日常生活に多大な影響を及ぼす。したがって、抗インフルエンザウイルス薬の予防では、発熱及びいくつかのインフルエンザ症状を合併したインフルエンザウイルス感染症の発症を抑制することが、臨床的に重要と考えられた。そこで、ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断され、体温 37.5°C 以上かつ7つのインフルエンザ症状（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）のうち2つ以上の症状が認められる場合を、臨床的インフルエンザウイルス感染症と定義し、主要評価項目に設定した。

その他、副次評価項目として、症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合、無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合及びインフルエンザウイルス感染症の感染割合を設定した。症候性インフルエンザウイルス感染症は、ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断され、体温 37.5°C 以上又は7つのインフルエンザ症状のうち1つ以上の症状が認められる場合と定義した。無症候性インフルエンザウイルス感染症は、ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断され、体温 37.5°C 未満かつ7つのインフルエンザ症状がいずれも認められない場合と定義した。また、インフルエンザウイルス感染症の感染は、体温やインフルエンザ症状の有無に関わらず、ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断された場合と定義した。

なお、ウイルス PCR 検査には治験開始時、治験終了時（又は中止時）及び症状発現による来院時に採取された鼻腔及び咽頭拭い液を用い、いずれかが陽性であれば、その被験者のウイルス PCR 検査結果を陽性と判定した。また、体温及びインフルエンザ症状の評価にはインフルエンザ症状カード（J306 試験 [5.3.5.1-1]）又は被験者日記（J307 試験 [5.3.5.1-2]）、及び来院時の問診結果を用いた。J306 試験（5.3.5.1-1）では、インフルエンザ症状の有無（「あり」又は「なし」）を判定したのに対し、J307 試験（5.3.5.1-2）ではインフルエンザ症状の程度を4段階（「高度」、「中等度」、「軽度」、又は「なし」）で判定し、各インフルエンザウイルス感染症の分類の際、「中等度」以上の症状を「症状あり」として取り扱った。

表 2.5.4.3-2 有効性評価項目のインフルエンザウイルス感染症発症の定義

発症の分類	ウイルス PCR 検査	体温及びインフルエンザ症状
臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症 (主要評価項目)	陽性	観察期間中、体温 37.5°C 以上、かつ、7つのインフルエンザ症状 ^a のうち2つ以上の症状が認められる観察日 ^b がある。
症候性インフルエンザウイルス感染症の発症 (副次評価項目)	陽性	観察期間中、体温 37.5°C 以上、又は、7つのインフルエンザ症状 ^a のうち1つ以上の症状が認められる観察日 ^b がある。
無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症 (副次評価項目)	陽性	観察期間中、体温が 37.5°C 未満、かつ、7つのインフルエンザ症状 ^a のうち症状が1つもない
インフルエンザウイルス感染症の感染 (副次評価項目)	陽性	規定なし

a: 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

b: 同観察日の複数の測定結果については、体温は同日の最高体温、インフルエンザ症状は7つの症状(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)ごとに同日の重い方を採用した。

4.3.2 統計解析方法

J306 試験(添付資料 5.3.5.1-1)及び J307 試験(添付資料 5.3.5.1-2)の主解析では、主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合について、プラセボ群を対照群として Fisher の正確検定により CS-8958 各投与群との比較を行った。有意水準は両側 5% とし、多重性の調整には J306 試験(5.3.5.1-1)では Holm 法、J307 試験(5.3.5.1-2)では Hochberg 法を適用した。副次評価項目の解析では多重性の調整は行わなかった。

また、プラセボ群に対する CS-8958 各投与群の相対リスク減少率($100 \times [1 - \text{CS-8958 群の割合} / \text{プラセボ群の割合}]$)及びそれらの 95%信頼区間を算出した。

4.4 有効性成績に基づく臨床推奨用法・用量

4.4.1 有効性成績

J306 試験(添付資料 5.3.5.1-1)では、CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回、計 2 回吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討した。主要評価項目である臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 4.8% (10/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 4.9% (10/205) であり、いずれもプラセボ群の 8.6% (17/198) に比べて低い傾向を示したが、統計的に有意ではなかった。CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率はそれぞれ 43.7%及び 43.2%であった。また、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群と CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は同程度であり、用量間に効果の違いは認められなかった。したがって、CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回、計 2 回吸入投与によって臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症を抑制する傾向を認めたものの、インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果は十分とは言えなかった。また、副次評価項目では、プラセボ群と比較して

CS-8958 各群で統計的に有意な項目は認められなかった。

J307 試験 (5.3.5.1-2) では、CS-8958 20 mg を 1 日 2 回 2 日間又は 3 日間吸入投与したときのインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討した。CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、それぞれ 3.9% (19/487) 及び 3.7% (18/486) であり、プラセボ群の 16.9% (81/478) と比較して統計的に有意に低かった (Fisher の正確検定: $P < 0.0001$ [CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群])。したがって、CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間投与及び 3 日間投与はインフルエンザウイルス感染症患者と同居する家族又は共同生活者に対してインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証された。また、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は、それぞれ 77.0% (62.7~85.8) 及び 78.1% (64.1~86.7) であった。CS-8958 20 mg 2 回投与群と CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は同程度であり、投与回数による効果の違いは認められなかった。また、副次評価項目である症候性インフルエンザウイルス感染症では、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の発症割合は、それぞれ 6.8% (33/487) 及び 6.6% (32/486) であり、プラセボ群の 20.9% (100/478) と比較して統計的に有意に低かった (Fisher の正確検定: $P < 0.0001$ [CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群])。さらに、インフルエンザウイルス感染症の感染で、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の感染割合はそれぞれ 10.3% (50/487) 及び 10.3% (50/486) であり、プラセボ群の 25.5% (122/478) と比較して統計的に有意に低かった (Fisher の正確検定: $P < 0.0001$ [CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群])。

4.4.2 臨床推奨用量・用法

J306 試験 (5.3.5.1-1) では、治療で有効であることが検証された 20 及び 40 mg を CS-8958 の 1 回投与量とし、R-125489 の血漿中薬物濃度から、投与後 7 日間は予防効果が得られると考え、1 週間に 1 回投与とした。その結果、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はいずれもプラセボ群に比べて低い傾向を示したが、統計的に有意ではなかった。

CS-8958 第 III 相国際共同試験 (治験実施計画書番号: CS8958-A-J301 [1.13.1.2.2]) での、観察日ごとのウイルスを排出している被験者の割合は、治験薬投与前が最も高く、その後漸減したが、数日間は比較的高い傾向を示した。つまり、この初発患者からのウイルス排出の多い時期がインフルエンザウイルス感染症の接触後予防効果を発揮するために重要な時期であることが示唆された。J306 試験 (5.3.5.1-1) では、臨床的インフルエンザウイルス感染症の観察日ごとの累積発症被験者数の推移 (FASIIINAB 相当) を評価すると、Day 5 までの CS-8958 各群の累積発症被験者数はプラセボ群と比較してほぼ同じだった。したがって、インフルエンザウイルス感染症患者からのウイルス排出が多い時期は、20 又は 40 mg の Day 1 のみの投与では有効性が十分でないと考えられた。

以上より、インフルエンザウイルス感染症患者からのウイルス排出が多い時期は発症リスク

の高い時期であり、この時期は標的組織中薬物濃度を十分維持させる必要があると考えた。そこで、J307 試験 (5.3.5.1-2) では、Day 1 だけでなく、Day 2 及び Day 3 に、それぞれ 2 回目及び 3 回目の追加投与を行うこととした。なお、1 回投与量は J306 試験 (5.3.5.1-1) で、20 及び 40 mg の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合が同程度であったことから、20 mg を選択した。

インフルエンザウイルス感染の標的器官の 1 つである肺の薬物動態を明らかにする目的で実施した J108 試験 (5.3.3.1-1) で、CS-8958 単回吸入投与時の気管支肺胞洗浄液中の薬物動態を評価したところ、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に投与 4~240 時間後の長期間にわたり各種ウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対する IC₅₀ 値を上回る R-125489 濃度が持続した。しかし、J306 試験 (5.3.5.1-1) の結果が、肺での高い薬物濃度が維持されながら、十分な予防効果を示していなかったということを考慮すると、最初にウイルスの曝露を受ける咽頭や気管では、繊毛運動や飲食などで、肺に比べて早く薬物が消失する可能性が考えられた。

J307 試験 (5.3.5.1-2) の結果、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、プラセボ群と比較して統計的に有意に低く、20 mg 1 日 1 回 2 日間及び 3 日間投与は臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を有することが検証された。また、臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の観察日ごとの推移は、J306 試験 (5.3.5.1-1) と異なり Day 1~Day 5 の発症を抑制していた。インフルエンザウイルス感染症患者からのウイルス排出が多い時期に 2 回目又は 3 回目の追加投与を行ったことが効果を改善させ、十分な有効性が得られたと考えられた。

用法間の検討では、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合、症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合、及びインフルエンザウイルス感染症の感染割合は、いずれも同程度であり、投与回数による効果の違いはないことが確認された。

以上より、インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者に対する予防に対して 20 mg 1 日 1 回 2 日間及び 3 日間投与はいずれも有効であり、同程度の有効性を示したことから、より投与回数の少ない 20 mg 1 日 1 回 2 日間投与が最適であると判断した。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の概観

CS-8958 の安全性評価はインフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象とした 2 試験 (J306 試験 [5.3.5.1-1]、J307 試験 [5.3.5.1-2]) で行った。安全性解析対象集団は 2274 名 (CS-8958 20 mg 週 1 回投与群 207 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群 205 名、CS-8958 20 mg 2 回投与群 552 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 553 名、CS-8958 群全体 1517 名、プラセボ群 757 名) であった。

5.2 曝露の程度及び被験者集団の特徴

CS-8958 の曝露の程度を CS-8958 の投与群ごと及び CS-8958 投与群全体で集計した。

規定の投与量を吸入した被験者は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群 (20 mg 週 1 回を計 2 回、規定の投与量 40 mg) で 93.7% (194/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群 (40 mg 週 1 回を計 2 回、規定の投与量 80 mg) で 96.1% (197/205)、CS-8958 20 mg 2 回投与群 (20 mg を 1 日 1 回 2 日間、規定の投与量 40 mg) で 99.1% (547/552)、CS-8958 20 mg 3 回投与群 (20 mg を 1 日 1 回 3 日間、規定の投与量 60 mg) で 96.4% (533/553) であった。規定数を超えて吸入した被験者はいなかった。

また、被験者集団の特徴として、CS-8958 投与群全体の安全性解析集団の人口統計学的特性及びその他の特性を集計した。

CS-8958 群全体で年齢の内訳は、10 歳未満が 3.2% (48/1517)、10 歳以上 20 歳未満が 12.5% (189/1517)、20 歳以上 40 歳未満が 54.1% (821/1517)、40 歳以上 65 歳未満が 29.8% (452/1517)、65 歳以上が 0.5% (7/1517) であった。性別は、男性が 15.8% (240/1517)、女性が 84.2% (1277/1517) であった。初発患者との関係は、親が 81.5% (1237/1517)、兄弟姉妹が 16.1% (244/1517) であった。これらの項目を含め、すべての被験者背景因子で CS-8958 各投与群間及び CS-8958 群全体とプラセボ群との間に大きな違いは認められなかった。なお、65 歳以上の高齢者及び免疫機能不全、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患を合併する被験者は、インフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高く、抗インフルエンザウイルス薬による予防の重要性が高いとされていることから^{3,4,5}、これらの被験者をハイリスク被験者と定義した。ハイリスク被験者が安全性解析対象集団に占める割合は 3.6% (55/1517) であった。

5.3 有害事象の発現状況

有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver. 15.0 の器官別大分類及び基本語で記載した。

有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 13.4% (203/1517)、プラセボ群で 12.5% (95/757) であった。CS-8958 群全体で発現した有害事象のうち、比較的好く見られる事象として発現率が 1.0% 以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 (CS-8958 群全体 3.1% [47/1517]、プラセボ群 3.7% [28/757])、上気道の炎症 (CS-8958 群全体 1.5% [22/1517]、プラセボ群 0.7% [5/757])、頭

痛（CS-8958 群全体 1.3% [19/1517]、プラセボ群 0.5% [4/757]）であった。このうち、上気道の炎症及び頭痛はプラセボ群と比較して CS-8958 全体で発現率が高い傾向であった。死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった。重度の有害事象は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で発現した下痢 1 名のみであった。同事象は処置薬の投与により回復した。治験担当医師は再発の可能性が否定できないと考え治験を中止したため、重度と判定した。その他の有害事象はいずれも中等度又は軽度であり、回復又は軽快した。

治験薬との因果関係が関連ありとされた有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 3.9% (59/1517)、プラセボ群で 2.5% (19/757) であった。このうち、CS-8958 群全体で最も発現率の高かった関連ありの有害事象は、下痢（CS-8958 群全体 0.7% [10/1517]、プラセボ群 0.8% [6/757]）であり、発現率が 1.0%以上の事象は認められなかった。

器官別大分類別では、CS-8958 群全体の有害事象発現率が 1.0%以上で、かつプラセボ群と比較して高かった器官別大分類は、一般・全身障害および投与部位の状態（CS-8958 群全体 1.1% [16/1517]、プラセボ群 0.4% [3/757]）、臨床検査（CS-8958 群全体 2.6% [39/1517]、プラセボ群 2.0% [15/757]）、神経系障害（CS-8958 群全体 1.5% [23/1517]、プラセボ群 0.7% [5/757]）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（CS-8958 群全体 2.3% [35/1517]、プラセボ群 1.6% [12/757]）であった。

有害事象の発現率に影響を及ぼす背景因子は見出されなかった。また、プラセボ群と比較して、CS-8958 各投与群で有害事象の発現が投与日に多くなるなど、特定の時期に偏る傾向はなく、また日ごとの累積発現率にも大きな違いはなかった。

5.4 特殊集団における安全性評価

5.4.1 小児及び未成年の被験者

10 歳未満の被験者（J306 試験 [5.3.5.1-1] のみ）は、CS-8958 群全体で 48 名であり、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群が 22 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群が 26 名であった。10 歳代の被験者は CS-8958 群全体で 189 名であり、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群が 24 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群が 25 名、CS-8958 20 mg 2 回投与群が 67 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群が 73 名であった。

10 歳未満での有害事象発現率は、CS-8958 群全体で 6.3% (3/48) であった。発熱、頭痛、咳嗽、アレルギー性鼻炎、及び鼻漏が CS-8958 群全体でそれぞれ 1 件ずつ認められた。

10 歳代での有害事象発現率は、CS-8958 群全体で 15.9% (30/189) であった。このうち、CS-8958 群全体で発現率が 1.0%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、胃腸炎、疲労、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、及び鼻漏であった。

なお、小児や未成年者では、因果関係は不明であるものの、CS-8958 を含む抗インフルエンザウイルス薬投与後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。安全性評価の対象となった臨床試験では、これら年齢層の被験者で譫妄や異常行動等の発現は認められなかった。

5.4.2 ハイリスク被験者

CS-8958 群全体のうち、ハイリスク被験者は 55 名で、有害事象発現率は 7.3% (4/55) であった。CS-8958 群全体での有害事象発現率 13.4% (203/1517) と比較して、有害事象の発現率がハイリスク被験者で高まる傾向は認められなかった。

ハイリスク被験者のうち CS-8958 群全体のみで発現した有害事象は、尿中ブドウ糖陽性、白血球数増加、及び C-反応性蛋白増加であった。

5.5 結論

CS-8958 を予防に使用した場合、有害事象の発現率は 13.4% (203/1517) であり、プラセボと大きな違いはなく、CS-8958 に特有な有害事象は認められなかった。小児や未成年者で懸念されている異常行動等の精神神経症状は認められなかった。また、ハイリスク被験者で有害事象の発現率が高まる傾向は認められなかった。したがって、CS-8958 を予防投与する上で、安全性に大きな問題はないと考えられた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

CS-8958 の予防適応における適正使用の観点から、インフルエンザウイルス感染症患者との接触後予防では、対象を限定せずに投与されることで耐性ウイルス出現のリスクを増大させる可能性は否定できない。そのため、予防適応の対象者はインフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高い 65 歳以上の高齢者及び免疫機能不全、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患を合併する、いわゆるハイリスク者に限定するのが妥当と考えた。

以下に CS-8958 を予防投与したときのハイリスク者に対するベネフィットとリスクを記載した。

6.1 ベネフィット

臨床推奨用法・用量とした CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間吸入投与したときの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、プラセボと比較して統計的に有意に低く、CS-8958 はインフルエンザウイルス感染症に対して有効な予防薬であることが検証された。また、このときプラセボに対する相対リスク減少率は 77.0% (95%信頼区間 62.7%~85.8%) であった (J307 試験 [5.3.5.1-2])。この結果は、類薬であるオセルタミビルリン酸塩及びザナミビル水和物の臨床試験結果^{12, 13, 15, 16}と同程度であったこと、及び過去 10 シーズン (2001/02 年シーズン~2010/11 年シーズン) のインフルエンザに対するワクチンの有効率⁹が A 型で 20.5%~78.6%、B 型で 0%~64.8%であったことを踏まえると、臨床的に意味のある結果であると考えられた。

また、ハイリスク被験者は全被験者の 3.0% (44/1451) と被験者数は少なかったものの、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボ群が 20.0% (4/20) であったのに対し、CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間吸入投与が 7.1% (1/14) であった。したがって、予防すべき対象であるハイリスク者に対して CS-8958 は全体での結果と同様に、インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を十分に発揮すると考えられた。

そこで、これらの有効性に関する成績から、CS-8958 をハイリスク者に対するインフルエンザウイルス感染症の予防に用いた場合、以下のベネフィットが得られると考えられた。

まず、CS-8958 は患者との接触後、2 日間の投与で 10 日間の発症予防効果を発揮したことである。接触後予防は「患者からのウイルス放出期間」及び「接触者の感染から発症までの潜伏期間」などを考慮し、10 日間にわたる予防効果が必要である。既存薬であるオセルタミビルリン酸塩やザナミビル水和物を 10 日間の接触後予防に使用する場合は 10 日間の連続した投与が必要である。特に、多くのハイリスク者は予防すべき期間であっても基礎疾患の治療を継続しなければならず、それに加えて連日の服薬を強いることは大きな負担になると考えられる。CS-8958 がより少ない回数で予防効果を示したことは、服薬の負担を大きく軽減すると同時に、服薬忘れのリスクを低減させ、服薬コンプライアンスの向上に寄与できる。

次に、CS-8958 は発症を予防するだけでなく、感染自体を防止することが期待できたことである。J307 試験 (5.3.5.1-2) では、副次的評価項目である CS-8958 のインフルエンザウイルス感染症の感染割合 (体温やインフルエンザ症状の有無にかかわらず、ウイルス PCR 検査の結

果、陽性と診断された被験者の割合)はプラセボ群と比較して統計学的に有意に低かった。このようなCS-8958の感染を防止する特長は、周囲への感染拡大防止につながり、ハイリスク者が入院している施設又は高齢者施設での接触後予防で特に有効であると考えられた。

6.2 リスク

6.2.1 重要な特定されたリスク

CS-8958をA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者に使用したときの有害事象の発現率は、CS-8958群全体で13.4%(203/1517)、プラセボ群で12.5%(95/757)であった。CS-8958群全体で発現した有害事象のうち、比較的よく見られる事象として発現率が1.0%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎、上気道の炎症、及び頭痛であった。このうち、CS-8958群全体で発現した関連ありの有害事象では発現率が1.0%以上のものは認められなかったが、3名以上で発現した有害事象を抽出すると、下痢、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、白血球数増加、頭痛が認められた。しかし、死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった。

一方、CS-8958の治療適応の承認申請時データでは、成人及び小児の被験者はインフルエンザウイルス感染症を発症した患者を対象としており、有害事象発現率は成人被験者で25.1%(325/1295)、小児被験者で27.9%(77/276)であった(1.13.1.2.2)。CS-8958群で発現した有害事象のうち、比較的よく見られる事象として、発現率1.0%以上であった有害事象は、成人被験者で下痢、悪心、鼻咽頭炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、及び浮動性めまい、小児被験者で下痢、上気道の炎症、胃腸炎、及び気管支炎であった。また、因果関係ありの有害事象は、成人被験者で11.1%(144/1295)、小児被験者で5.4%(15/276)であった。

被験者がインフルエンザウイルス感染症に発症しているか否かの違いはあるものの、CS-8958を予防に使用した場合、治療に使用した場合と比較して、因果関係を問わず有害事象発現率は低く、予防又はCS-8958に特有な有害事象はいずれも認められなかった。

以上より、CS-8958は特定の重要なリスクを伴わず予防投与することが可能であると考えた。

6.2.2 重要な潜在的リスク

CS-8958はA型又はB型インフルエンザ感染症の治療を効能・効果として製造販売承認を取得しており、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)が報告されている。また、CS-8958と同じ吸入剤であるザナミビル水和物では、重大な副作用としてアナフィラキシー様症状、気管支攣縮、呼吸困難、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症、多形紅斑(いずれも頻度不明)が報告されている。今回実施したA型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象に実施した臨床試験(J306試験[5.3.5.1-1]及びJ307試験[5.3.5.1-2])では、これらの副作用はいずれも認められなかった。しかし、引き続き重要な潜在的リスクとして安全性情報を収集するとともに、適切な評価を行っていく。

6.2.3 重要な不足情報

6.2.3.1 ハイリスク者に対する有効性と安全性

65歳以上の高齢者及び免疫機能不全、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患を合併する被験者は、インフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高く、抗インフルエンザウイルス薬による予防の重要性が高いと言われている。

有効性及び安全性を評価した J306 試験 (5.3.5.1-1) 及び J307 試験 (5.3.5.1-2) で CS-8958 が投与されたハイリスク被験者は 55 名 (安全性解析対象集団として) であった。

有効性では、前述のとおり、ハイリスク被験者の CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間吸入投与群で臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボ群と比較して低かった。したがって、予防すべき対象であるハイリスク者に対して CS-8958 は全体での結果と同様に、インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を十分に発揮すると考えられた。一方、安全性では、CS-8958 が投与されたハイリスク被験者の有害事象発現率は 7.3% (4/55) であった。CS-8958 が投与された被験者全体での有害事象発現率 13.4% (203/1517) と比較して、有害事象の発現率がハイリスク被験者で高まる傾向は認められなかった。

また、製造販売後臨床試験では、慢性呼吸器疾患を基礎疾患に有するインフルエンザウイルス感染症患者に CS-8958 を投与したときの有効性と安全性を検討した (5.3.6.1-4)。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間及び有害事象発現率は、対照薬のオセルタミビルリン酸塩と同程度であり、死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかった。また、インフルエンザ関連合併症の発現割合及び基礎疾患が悪化した被験者の割合はオセルタミビルリン酸塩と同程度であった。

以上より、ハイリスク被験者に CS-8958 を予防投与したときの有効性と安全性に問題はないと推察された。

6.2.3.2 10 歳未満の小児の有効性と安全性

臨床推奨用法・用量とした CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間投与では、10 歳未満の小児被験者の組み入れを除外したため、有効性及び安全性の評価は行わなかったが、J306 試験 (5.3.5.1-1) では、10 歳未満の小児被験者を組み入れていた。

CS-8958 20 mg 又は 40 mg を週 1 回、計 2 回吸入投与したときの 10 歳未満での臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (FASINAB 相当) は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 10.5% (2/19)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 5.3% (1/19) であり、いずれもプラセボ群の 11.5% (3/26) に比べて低い傾向を示したが統計的に有意ではなかった。

一方、安全性では、有害事象発現率は、CS-8958 群全体で 6.3% (3/48) であり、プラセボ群 17.9% (5/28) と比較して有害事象発現率は低く、また異常行動・言動などの小児に特有の有害事象も認められなかった。また、小児 (10 歳未満) を対象とした治療試験では、62 名に CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間投与と同じ曝露量である CS-8958 40 mg が単回投与され、有害事象発現率は、CS-8958 群全体で 29.3% (36/123) であり、オセルタミビルリン酸塩 38.7% (24/62) と

比較して有害事象の発現率は低かった (1.13.1.2.2)。

10歳未満の小児はインフルエンザウイルス感染症を罹患するリスクが非常に高く、インフルエンザウイルス感染症の予防において重要な年齢層であるものの、予防対策はワクチン接種が基本であり、特に合併症を有さない10歳未満の小児を予防対象とするのは望ましくない。したがって、10歳未満の小児は、免疫機能不全、代謝性疾患、慢性呼吸器疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患を合併する場合に限り、予防投与の必要性を判断の上、CS-8958による予防投与を行う必要があると考えた。

6.3 結論

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象とした臨床試験において、CS-8958 20 mg 1日1回2日間投与は優れたインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を示すことが確認された。また、CS-8958は発症予防だけでなく、感染自体を防止することを有することが確認され、周囲への感染拡大を防止できると考えられた。さらに、有害事象の発現率はプラセボと比較し大きな違いはなく、CS-8958に特有な有害事象は認められなかったことから、CS-8958を予防投与したときの安全性に大きな問題はないと考えられた。

ハイリスク者に対する接触後予防やパンデミック発生直後の予防手段として抗インフルエンザウイルス薬による予防の意義は高く、新たな選択肢を増やすことは重要である。CS-8958は標的器官に長時間貯留するという特長を有し、既存薬が1日1回10日間投与で接触後予防効果が得られるのに対し2日間投与で効果を発揮した。また、ハイリスク者に対する予防投与の使用経験は少ないものの、有効性と安全性に特段の問題はないと推察された。したがって、CS-8958を有用性の高い予防薬として医療現場に提供することは意義があると考えられる。

7. 参考文献

- 1) Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999;354(9186):1277-82.
- 2) Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1657-62.
- 3) 社団法人日本感染症学会・インフルエンザ委員会. 社団法人日本感染症学会提言 2012: インフルエンザ病院内感染対策の考え方について (高齢者施設を含めて) [internet]. 2012 Aug [cited 2012 Aug]. Available from: http://www.kansensho.or.jp/influenza/pdf/1208_teigen.pdf
- 4) Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(8):1003-32.
- 5) Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(1):1-24.
- 6) 田代真人, 岡田晴恵. インフルエンザワクチン. 日本ワクチン学会編. ワクチンの事典. 朝倉書店; 2004. p.141-55.
- 7) Centers for Disease Control and Prevention. Influenza. In: Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, editors. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 12th ed. Public Health Foundation; 2012. p.151-72.
- 8) 神谷齊, 鈴木幹三, 鈴木宏, 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金総括研究報告書. 2000.
- 9) インフルエンザワクチンの有効性と安全性. 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編. インフルエンザ診療マニュアル 2011-2012 年シーズン版 (第 6 版). 日臨内科医会誌. 2011;26 Suppl 2:15-21.
- 10) 柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺彰, 他. リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討—プラセボを対照とした第 III 相二重盲検並行群間比較試験成績—. *感染症学雑誌*. 2000;74(12):1062-76.
- 11) Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1336-43.
- 12) Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(6):748-54.
- 13) Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized, comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis*. 2004;189(3):440-9.
- 14) Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282(1):31-5.
- 15) Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in

- families. *N Engl J Med.* 2000;343(18):1282-9.
- 16) Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of Influenza types A and B within households. *J Infect Dis.* 2002;186(11):1582-8.
- 17) Fraser C, Donnelly CA, Cauchemez S, et al. Pandemic potential of a strain of influenza A (H1N1): early findings. *Science.* 2009;324(5934):1557-61.
- 18) World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2004]. WHO guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza pandemics. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf
- 19) 厚生労働省. 通常流通用抗インフルエンザウイルス薬の供給状況 (4月分) について [internet]. 2012 May [cited 2012 May]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/dl/jichitai20120509-01.pdf>
- 20) Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A(H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect.* 2009;59(3):207-12.
- 21) Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, et al. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2010;51(10):1167-75.
- 22) Sugaya N, Ohashi Y. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2575-82.
- 23) Yamashita M, Tomozawa T, Kakuta M, et al. CS-8958, a prodrug of the new neuraminidase inhibitor R-125489, shows long-acting anti-influenza virus activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(1):186-92.
- 24) Furuie H, Saisho Y, Yoshikawa T, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of S-013420, a novel bicyclic antibacterial, in healthy Japanese subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(2):866-70.
- 25) Walsh TJ, Goutelle S, Jelliffe RW, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in adult lung transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3451-9.
- 26) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班. 気管支肺胞洗浄「BAL」法の手引き. 東京: 克誠堂出版; 2008. p.3-16.
- 27) Ishizuka H, Yoshida S, Okabe H, et al. Clinical pharmacokinetics of laninamivir, a novel long-acting neuraminidase inhibitor, after single and multiple inhaled doses of its prodrug, CS-8958, in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(11):1319-29.
- 28) Yoshida S, Okabe H, Ishizuka H. Pharmacokinetics of laninamivir after a single administration of its prodrug, laninamivir octanoate, a long-acting neuraminidase inhibitor, using as easy-to-use inhaler in healthy volunteers. *J Bioequiv Availab.* 2011;3(1):1-4.

- 29) 国立感染症研究所 感染症情報センター. インフルエンザ 2009/10 シーズン. IASR[serial on the Internet]. 2010 Sep[cited 2010 Sep]; 31(9):248-50. Available from: <http://idsc.nih.gov/iasr/31/367/tpc367-j.html>
- 30) 厚生労働省 健康局結核感染症課, 国立感染症研究所. 今冬のインフルエンザの発生動向: 医療従事者向け疫学情報 Ver.2 in 2012 [Internet]. 2012 May [cited 2012 May]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/120525-01.pdf>