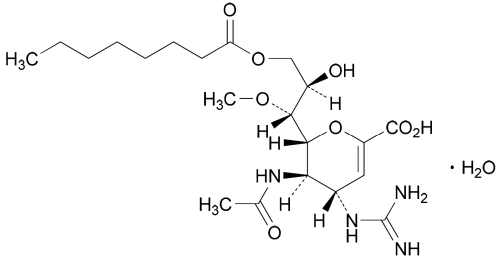
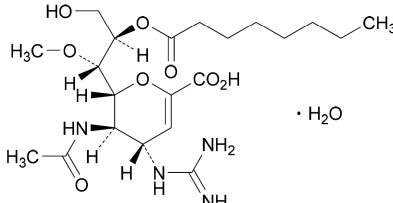
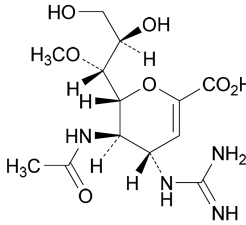


目次

1. 構造式及び主薬理作用	3
2. 申請効能又は効果、用法及び用量	4

化合物一覧

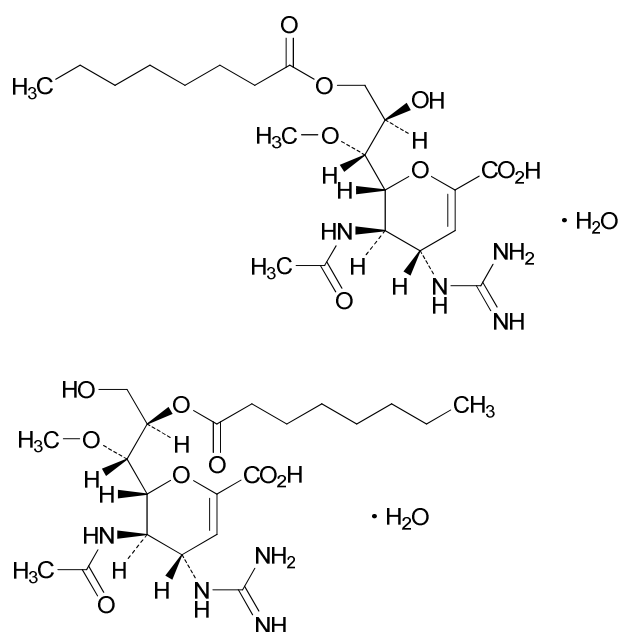
一般名	化学名	構造式
CS-8958 (未変化体)	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2 <i>H</i> -pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</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. 構造式及び主薬理作用

CS-8958（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物）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 の構造式を図 2.6.1.1-1 に示す。

CS-8958 は活性代謝物である R-125489 の直鎖をアルキルエステル化し、標的器官である気管及び肺への R-125489 の貯留性を向上させたプロドラッグである。CS-8958 は、オセルタミビルリン酸塩の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ノイラミニダーゼ阻害作用を示し、細胞障害活性は十分に低いことが確認されている。

図 2.6.1.1-1 CS-8958 の構造式



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、本資料では両化合物の混合物を CS-8958 として表記した。

2. 申請効能又は効果、用法及び用量

新たに実施した非臨床試験及び臨床試験成績に基づき、以下のように効能又は効果、用法及び用量を追加し、製造販売承認事項一部変更承認申請をすることとした。

申請品目	イナビル吸入粉末剤 20 mg
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療 <u>及びその予防</u>
用法・用量	<u>1. 治療に用いる場合</u> 成人: ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 小児: 10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして、20 mg を単回吸入投与する。 10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 <u>2. 予防に用いる場合</u> <u>成人及び 10 歳以上の小児: ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与する。</u> (下線部は今回の申請で追加した内容)

目次

1. まとめ.....	4
2. 効力を裏付ける試験.....	4
2.1 AH1-2009 ウイルス感染マウスでの CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、及びザナミビ ルの延命作用（添付資料番号: 4.2.1.1-1 [参考資料]）	4
3. 副次的薬理試験	7
4. 安全性薬理試験	7
5. 薬力学的薬物相互作用	7
6. 考察及び結論.....	7
7. 図表	8
8. 参考文献	8

2.6.2 薬理試験の概要文

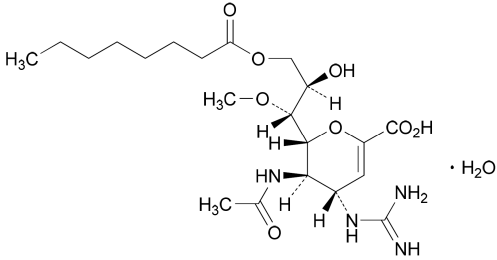
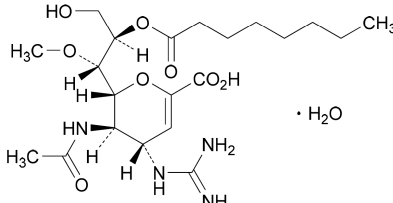
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

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)
pfu	plaque-forming unit	プラーク形成単位

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	 

1. まとめ

In vivo での薬剤の抗インフルエンザウイルス作用の検討には、マウス、モルモット及びフェレットなどの感染モデルが汎用される。マウスはウイルス株によっては致死的な感染を引き起こす感染モデルであり、マウスの生死観察により抗ウイルス作用を評価することができる。

CS-8958 はインフルエンザウイルス感染マウスモデルを用いた試験で、A(H1N1) (AH1) ウイルス、A(H3N2) (AH3) ウイルス、及び B 型ウイルスに対して予防効果が認められた。この結果は初回申請資料 (1.13.1.2.2) に記載した。

一方で、2009 年には A(H1N1)2009 (AH1-2009) ウイルスによるパンデミックが発生し、2010/2011 年シーズンには A 型インフルエンザウイルスのすべてが AH1-2009 ウイルスとなった。2011/2012 年シーズンには AH1-2009 ウイルスはほとんど分離されなかったものの、今後、流行しないとは言い切れない。

そこで、AH1-2009 ウイルスに対する CS-8958 の予防効果を検討した。試験はマウスを用いて、AH1-2009 ウイルスを感染させる 7 日前、4 日前、及び 1 日前に CS-8958 を予防的に単回経鼻投与して、感染 20 日後までのマウスの生存時間を調べた。

2. 効力を裏付ける試験

2.1 AH1-2009 ウイルス感染マウスでの CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、及びザナミビルの延命作用 (添付資料番号: 4.2.1.1-1 [参考資料])

方法:

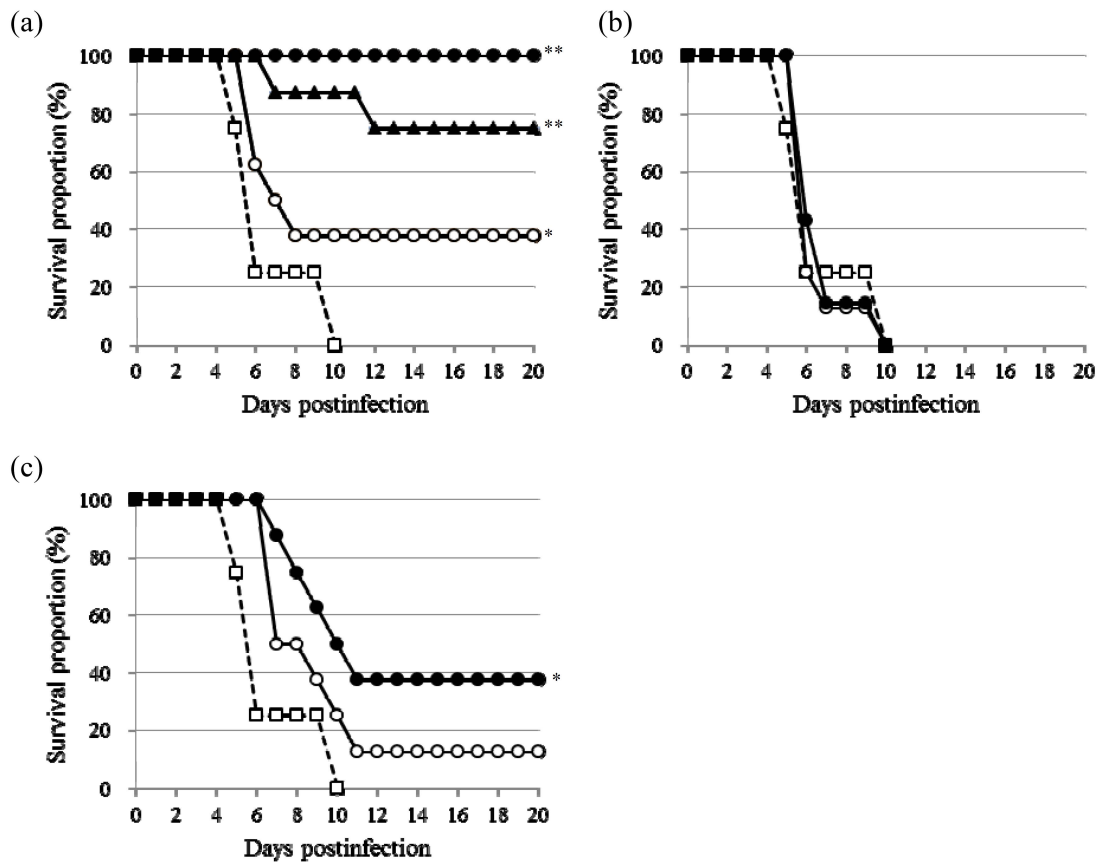
マウス (BALB/c、specific pathogen free、雌 6~7 週齢、各群 8 例) に、AH1-2009 インフルエンザウイルス A/Nagasaki/I01/2009v 株を経鼻的に 60000 pfu 感染させる 7 日前、4 日前、及び 1 日前に、0.17 $\mu\text{mol/kg}$ 、0.50 $\mu\text{mol/kg}$ 、及び 1.5 $\mu\text{mol/kg}$ (それぞれ 0.080 mg/kg、0.24 mg/kg、及び 0.71 mg/kg 相当) の CS-8958 を単回経鼻投与、33 及び 100 mg/kg のオセルタミビルリン酸塩を単回経口投与、又は 10 及び 30 $\mu\text{mol/kg}$ (それぞれ 3.3 及び 10 mg/kg 相当) のザナミビルを単回経鼻投与したときの、感染 20 日後まで生存例数を観察した。

結果:

マウスへ AH1-2009 ウイルスを感染させる 7 日前、4 日前、及び 1 日前に CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、又はザナミビルを単回投与したときの生存曲線をそれぞれ図 2.6.2.2.1-1、図 2.6.2.2.1-2 及び図 2.6.2.2.1-3 に示す。

ログランク検定により、CS-8958 は感染 7 日前、4 日前、及び 1 日前の、0.17 $\mu\text{mol/kg}$ 、0.50 $\mu\text{mol/kg}$ 、及び 1.5 $\mu\text{mol/kg}$ (それぞれ 0.080 mg/kg、0.24 mg/kg、及び 0.71 mg/kg 相当) の全投与群で有意な延命作用を示した。このことから、CS-8958 は AH1-2009 ウイルスに対して予防効果が認められ、さらに CS-8958 は標的器官に長時間貯留する (1.13.1.2.2) ことから、抗ウイルス作用が持続することが示唆された。

図 2.6.2.2.1-1 AH1-2009 ウイルス感染 7 日前に CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、及びザナミビルを単回投与したときの生存曲線



n = 8 (但し、オセルタミビルリン酸塩 100 mg/kg 群は n = 7)

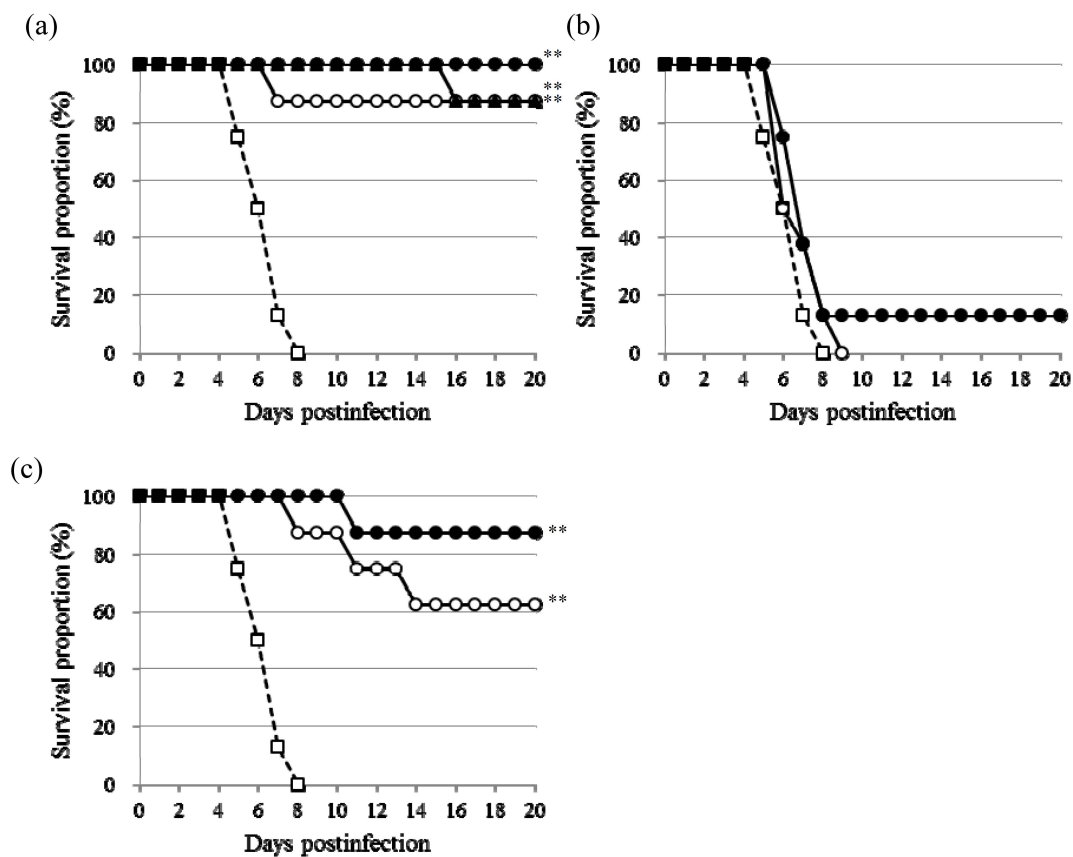
(a): CS-8958 を単回前投与した場合, 0.17 μmol/kg (○)、0.50 μmol/kg (▲)、1.5 μmol/kg (●)、生理食塩水 (□)。

(b): オセルタミビルリン酸塩を単回前投与した場合, 33 mg/kg (○)、100 mg/kg (●)、生理食塩水 (□)。

(c): ザナミビルを単回前投与した場合, 10 μmol/kg (○)、30 μmol/kg (●)、生理食塩水 (□)。

ログランク検定 [vs 生理食塩水群], *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$.

図 2.6.2.2.1-2 AH1-2009 ウイルス感染 4 日前に CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、及び
 ザナミビルを単回投与したときの生存曲線



n = 8

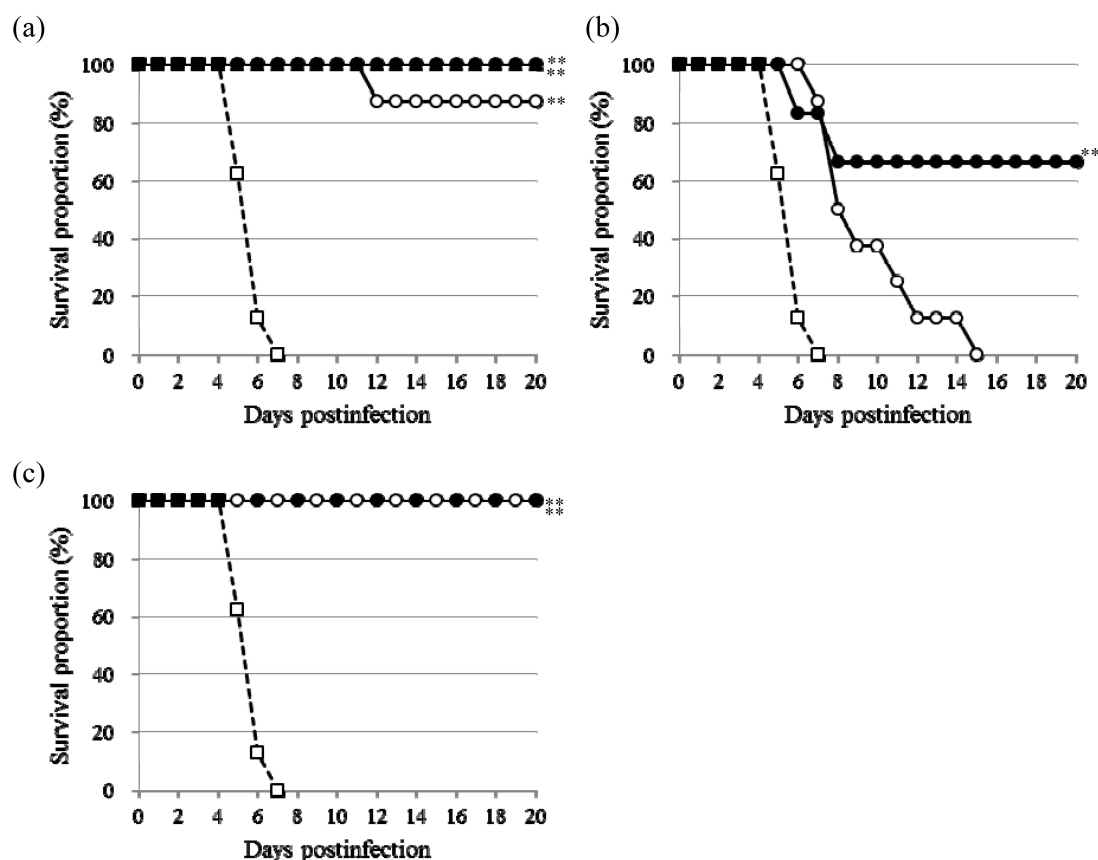
(a): CS-8958 を単回前投与した場合, 0.17 $\mu\text{mol/kg}$ (○)、0.50 $\mu\text{mol/kg}$ (▲)、1.5 $\mu\text{mol/kg}$ (●)、
 生理食塩水(□).

(b): オセルタミビルリン酸塩を単回前投与した場合, 33 mg/kg(○)、100 mg/kg(●)、生理食塩水(□).

(c): ザナミビルを単回前投与した場合, 10 $\mu\text{mol/kg}$ (○)、30 $\mu\text{mol/kg}$ (●)、生理食塩水(□).

ログランク検定 [vs 生理食塩水群], **: $P < 0.01$.

図 2.6.2.2.1-3 AH1-2009 ウイルス感染 1 日前に CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、及びザナミビルを単回投与したときの生存曲線



n = 8 (但し、オセルタミビルリン酸塩 100 mg/kg 群は n = 6)

(a): CS-8958 を単回前投与した場合, 0.17 $\mu\text{mol/kg}$ (○)、0.50 $\mu\text{mol/kg}$ (▲)、1.5 $\mu\text{mol/kg}$ (●)、生理食塩水 (□).

(b): オセルタミビルリン酸塩を単回前投与した場合, 33 mg/kg (○)、100 mg/kg (●)、生理食塩水 (□).

(c): ザナミビルを単回前投与した場合, 10 $\mu\text{mol/kg}$ (○)、30 $\mu\text{mol/kg}$ (●)、生理食塩水 (□).

ログランク検定 [vs 生理食塩水群], **: $P < 0.01$.

3. 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

4. 安全性薬理試験

該当する試験は実施していない。

5. 薬力学的薬物相互作用

該当する試験は実施していない。

6. 考察及び結論

AH1-2009 インフルエンザウイルス感染動物モデルを用いた薬理試験で、CS-8958 はウイル

ス感染 7 日前の 0.17 $\mu\text{mol/kg}$ (0.080 mg/kg) の単回経鼻投与で有意な延命作用を示すことが確認された。したがって、CS-8958 は経鼻投与後にインフルエンザウイルスの感染標的器官である呼吸器に長時間貯留し、AH1-2009 インフルエンザウイルス感染動物モデルで予防的な抗ウイルス作用を示すことが示唆された。

7. 図表

本文中の該当箇所に挿入した。

8. 参考文献

なし。

目次

1. 薬理試験: 一覧表(1/1).....	2
2. 効力を裏付ける試験.....	3
3. 副次的薬理試験.....	4
4. 安全性薬理試験.....	5
5. 薬力学的薬物相互作用試験.....	6

2.6.3 薬理試験概要表

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

1. 薬理試験: 一覧表(1/1)

被験物質：CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実験施設	資料番号	記載場所
効力を裏付ける試験						
A(H1N1)2009 ウイルス感染マウスでの CS-8958、オセルタミビルリン酸塩、及び ザナミビルの延命作用	マウス感染モデル A/Nagasaki/I01/2009v	CS-8958, オセルタミビルリン酸塩, ザナミビル	経鼻,経口	第一三共	4.2.1.1-1	4.2.1.1

2. 効力を裏付ける試験

関連する図表は「2.6.2 薬理試験の概要文」中に記載した。

3. 副次的薬理試験

該当する試験は実施していない。

4. 安全性薬理試験

該当する試験は実施していない。

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施していない。