

目次

1. 背景及び概観.....	4
2. 個々の試験結果の要約.....	6
3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....	6
4. 付録.....	6

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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)
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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)	(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 (活性代謝物)	(2R,3R,4S)-3-Acetamido-2-[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid	

1. 背景及び概観

J108 試験では、日本人健康成人男性を対象に単回吸入投与時の血漿中及び気管支肺胞洗浄液中の CS-8958 及びその活性代謝物である R-125489 の薬物動態を検討した。濃度測定には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法 (LC/MS/MS 法) を用いた。血漿中の CS-8958 及び R-125489 の濃度測定のバリデーション結果は初回申請資料 (1.13.1.2.2) に記載した。一方、気管支肺胞洗浄液中の CS-8958 及び R-125489 の濃度測定には新たなバリデーション試験を行った。要約を表 2.7.1.1-1 に示す。バリデーション試験では、気管支肺胞洗浄液の代わりに肺サーファクタント懸濁液を用いた。バリデーション試験によって、CS-8958 及び R-125489 の濃度測定法は適切にバリデートされた。

なお、上記以外に新たに生物薬剤学に関連した臨床試験は実施していない。

表 2.7.1.1-1 バリデーション試験の要約

添付資料番号 試験名	測定試料	測定対象	検量線の範囲 (ng/mL)	直線性 (R 値)	バリデーションパラメータ		適応した 臨床試験	測定施設		
5.3.1.4-1 Validation of LC/MS/MS Method to Determine CS-8958 and R-125489 in Human Bronchoalveolar Lavage Fluid (Epithelial Lining Fluid and Alveolar Macrophages)	肺サー ファク タント	CS-8958	0.1~10	0.9983 ~ 0.9994	日内変動	真度	-5.8%~0.3%	J108 試験	■■■■■ ■■■■■	
						定量下限真度	1.0%			
						精度	5.1%~1.8%			
						定量下限精度	4.0%			
	肺サー ファク タント	R-125489	0.1~10	0.9995 ~ 0.9998	日間変動	真度	-3.6%~-0.9%			
						精度	3.2%~4.1%			
						日内変動	真度			-3.9%~3.0%
						定量下限真度	-4.9%			
肺サー ファク タント	R-125489	0.1~10	0.9995 ~ 0.9998	日間変動	精度	0.8%~6.1%				
					定量下限精度	3.4%				
					真度	-1.9%~-0.3%				
					精度	2.4%~4.7%				

2. 個々の試験結果の要約

該当する試験は実施していない。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当する内容はない。

4. 付録

該当する内容はない。

目次

1.	背景及び概観.....	4
2.	個々の試験結果の要約.....	5
2.1	J108 試験（添付資料番号 5.3.3.1-1）.....	5
2.1.1	CS-8958 濃度推移.....	5
2.1.2	R-125489 濃度推移.....	6
3.	全試験を通しての結果の比較と解析.....	9
4.	特別な試験.....	9
5.	付録.....	9

2.7.2 臨床薬理の概要

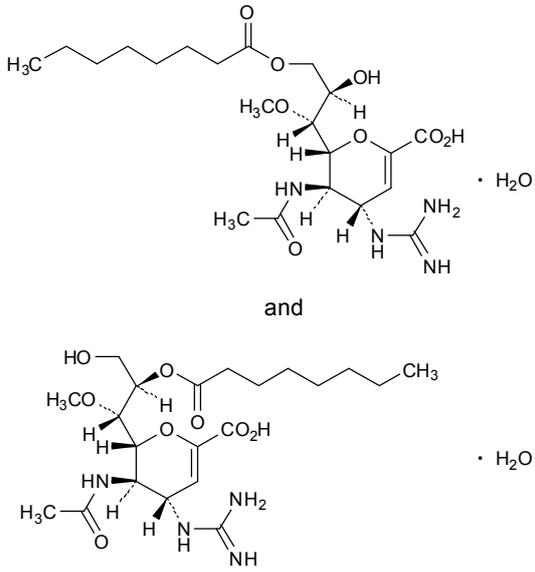
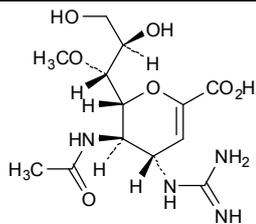
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

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)
AM	alveolar macrophage	肺胞マクロファージ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-3.5h}	AUC up to 3.5 h	投与開始 3.5 時間までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC up to infinity	無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの AUC
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
C _{AM}	drug concentration in alveolar macrophage	肺胞マクロファージ中薬物濃度
C _{ELF}	drug concentration in epithelial lining fluid	肺胞粘液中薬物濃度
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{plasma}	plasma drug concentration	血漿中薬物濃度
ELF	epithelial lining fluid	肺胞粘液
LC/MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLQ	lower limit of quantitation	定量下限
t _{1/2}	terminal elimination half life	終末相の消失半減期
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

化合物一覧

化合物名 (由来)	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. 背景及び概観

CS-8958 を単回吸入投与したときのヒト標的組織内における薬物動態を明らかにし、予防投与に使用する際の CS-8958 の適切な用法や用量を推定する目的で、臨床薬理試験（J108 試験）を実施した。日本人健康成人男性を対象に CS-8958 40 mg を単回吸入投与し、投与 4 時間、8 時間、24 時間、48 時間、72 時間、168 時間、及び 240 時間後の、それぞれの時点ごとに 5 名の異なる被験者に対して気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）を行った。血漿及び回収された洗浄液（BAL 試料）中の薬物濃度を測定し、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中の薬物挙動を評価した。治験方法の概略を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 肺胞内薬物動態を検討した臨床薬理試験の治験方法の概略

治験課題名（試験略名）	CS-8958 臨床薬理試験－日本人健康成人男性を対象とした単回吸入投与時の肺胞内薬物動態の検討－（J108 試験）
治験実施計画書番号	CS8958-A-J108
添付資料番号	5.3.3.1-1
治験デザイン	単一施設、非盲検、非対照、単回吸入投与試験
対象	日本人健康成人男性 <ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 45 歳以下 ・ BMI が 18.5 以上 25.0 未満 ・ 喫煙歴なし
用法・用量	40 mg 単回吸入投与
BAL 実施時期	投与開始 4 時間、8 時間、24 時間、48 時間、72 時間、168 時間、及び 240 時間後。 各時期で異なる被験者で実施。
血漿中薬物濃度測定時期	投与開始 0.25 時間、2 時間、及び 3.5 時間後、BAL 実施予定時刻の 30 分前。ただし、BAL 実施時期が投与開始 4 時間後の被験者は投与開始 0.25 及び 2 時間後、BAL 実施予定時刻の 30 分前。
薬物濃度測定	1. BAL 試料中 肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中の CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 濃度を液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（liquid chromatography tandem mass spectrometry: LC/MS/MS）で測定。肺胞粘液中濃度は尿素濃度を用いて補正。 2. 血漿中 血漿中の CS-8958 及び R-125489 濃度を LC/MS/MS で測定。
目標被験者数	35 名（各 BAL 実施時期 5 名）

BMI: body mass index

2. 個々の試験結果の要約

2.1 J108 試験（添付資料番号 5.3.3.1-1）

2.1.1 CS-8958 濃度推移

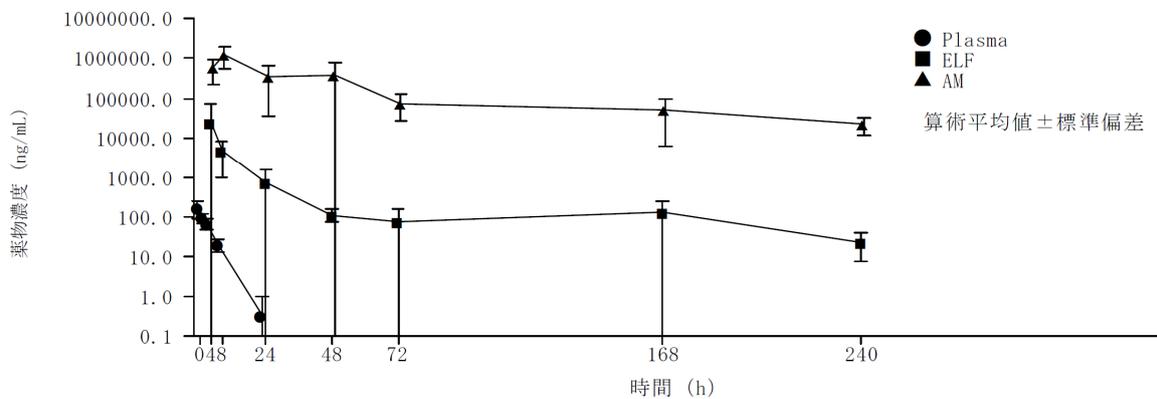
CS-8958 の薬物濃度推移を図 2.7.2.2.1-1 及び表 2.7.2.2.1-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-2 に示す。

血漿では C_{max} が 161.98 ng/mL、 t_{max} が 0.3 h、 $t_{1/2}$ が 2.6 h であった。BAL 実施時期が投与 24 時間後のグループ 3 では、血漿中濃度は 0.312 ng/mL（算術平均値）で、5 名中 4 名の被験者が定量下限（1 ng/mL）未満であった。投与 48～240 時間後のグループ 4～7 では 5 名すべての被験者が定量下限未満であった。AUC_{0-3.5h} は BAL 実施時期ごとのグループ間で大きな違いはなかった。

肺胞粘液では C_{max} が 24881.56 ng/mL、 t_{max} が 4.0 h、 $t_{1/2}$ が 43.2 h であった。CS-8958 の肺胞粘液中濃度は血漿中濃度と比較して高濃度に推移し、肺胞粘液中からの消失は血漿中からの CS-8958 の消失より遅く、投与 240 時間後にも検出された。血漿中濃度に対する比である C_{ELF}/C_{plasma} は、投与 4～24 時間後で 216.87～1169.04 であった。

肺胞マクロファージでは C_{max} が 1282326.57 ng/mL、 t_{max} が 8.0 h、 $t_{1/2}$ が 95.8 h であった。CS-8958 の肺胞マクロファージ中濃度は、肺胞粘液中濃度及び血漿中濃度と比較して高濃度に推移し、肺胞マクロファージからの消失は血漿中及び肺胞粘液中より遅かった。 C_{AM}/C_{plasma} は投与 4～24 時間後で 8466.60～457000.41 であった。

図 2.7.2.2.1-1 CS-8958 の薬物濃度推移（血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ）



ELF: 肺胞粘液、AM: 肺胞マクロファージ

2.7.2 臨床薬理の概要

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 2.7.2.2.1-1 CS-8958 の薬物濃度（血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ）

グループ BAL 実施 時期	被験 者数	血漿中 薬物濃度 ^a (ng/mL)	C _{ELF} (ng/mL)	C _{AM} (ng/mL)	AUC _{0-3.5h} (ng•h/mL)	C _{ELF} /C _{plasma}	C _{AM} /C _{plasma}
グループ 1 投与開始 4 時間後	5	72.302 (33.0046)	24880 (48574)	592400 (379050)	341.428 (208.2977)	324.55 (621.349)	8466.60 (7448.601)
グループ 2 投与開始 8 時間後	5	20.226 (6.9303)	4549 (3617.0)	1282000 (743400)	445.164 (114.1065)	216.87 (171.650)	58772.15 (22068.542)
グループ 3 投与開始 24 時間後	5	0.312 ^b (0.6977)	760.1 (766.00)	340500 (305420)	404.594 (59.2105)	1169.04 (-)	457000.41 (-)
グループ 4 投与開始 48 時間後	5	< LLQ ^c	108.5 (38.730)	378600 (450270)	348.550 (103.4509)	(-) (-)	(-) (-)
グループ 5 投与開始 72 時間後	5	< LLQ ^c	72.28 (86.645)	75740 (49704)	325.260 (51.7221)	(-) (-)	(-) (-)
グループ 6 投与開始 168 時間後	5	< LLQ ^c	122.7 (123.00)	50480 (44506)	307.222 (168.0499)	(-) (-)	(-) (-)
グループ 7 投与開始 240 時間後	5	< LLQ ^c	22.24 (14.663)	21810 (10021)	386.440 (72.7435)	(-) (-)	(-) (-)

上段: 算術平均値 下段括弧内: 標準偏差、C_{ELF}: 肺胞粘液中薬物濃度、C_{AM}: 肺胞マクロファージ中薬物濃度、AUC_{0-3.5h}: 血漿中薬物濃度の投与開始 3.5 時間までの AUC、-: データなし

a: 血漿中薬物濃度測定用の採血時期は BAL 実施時期の 30 分前

b: 血漿中薬物濃度が定量下限を上回った被験者は 1 名

c: グループ 4~7 では血漿中薬物濃度は全被験者で定量下限 (lower limit of quantitation: LLQ) 未満

表 2.7.2.2.1-2 CS-8958 の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)
血漿	161.98 (12.97)	0.3	704.86 (44.53)	706.03	2.6
ELF	24881.56 (21722.91)	4.0	178259.25 (88801.69)	179646.18	43.2
AM	1282326.57 (332460.11)	8.0	40659772.46 (6850626.33)	43673191.43	95.8

C_{max}、AUC_{last} は推定値 (標準誤差)、t_{max}、AUC_{0-inf}、t_{1/2} は推定値を示した。

ELF: 肺胞粘液、AM: 肺胞マクロファージ

2.1.2 R-125489 濃度推移

R-125489 の薬物濃度推移を図 2.7.2.2.1-2 及び表 2.7.2.2.1-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-4 に示す。

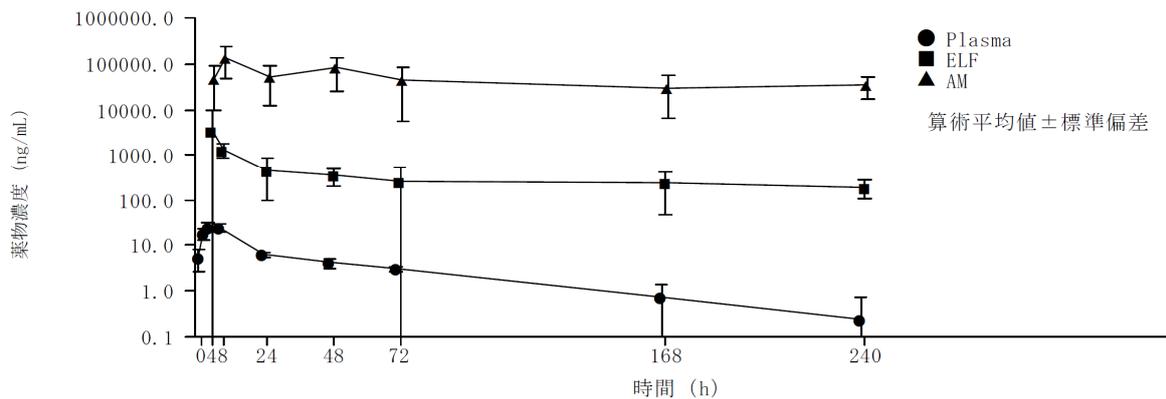
血漿では、C_{max} が 25.45 ng/mL、t_{max} が 3.5 h、t_{1/2} が 45.7 h であった。血漿中からの消失は CS-8958 の血漿中からの消失よりも遅かった。BAL 実施時期が投与 168 時間後のグループ 6 では、血

漿中濃度は 0.726 ng/mL（算術平均値）で、5 名中 2 名の被験者が定量下限（1 ng/mL）未満であった。投与 240 時間後のグループ 7 では、血漿中濃度は 0.230 ng/mL（算術平均値）で、5 名中 4 名の被験者が定量下限未満であった。AUC_{0-3.5h} は BAL 実施時期ごとのグループ間で大きな違いはなかった。

肺胞粘液では、 C_{max} が 3506.12 ng/mL、 t_{max} が 4.0 h、 $t_{1/2}$ が 358.5 h であった。R-125489 の肺胞粘液中濃度は血漿中濃度と比較して高濃度に推移し、肺胞粘液中濃度は投与 240 時間後にも検出され、肺胞粘液中からの R-125489 の消失は血漿中からの R-125489 の消失及び CS-8958 の肺胞粘液中からの消失のそれぞれと比較して遅かった。 C_{ELF}/C_{plasma} は投与 4~240 時間後で 58.07~248.94 であった。

肺胞マクロファージでは、 C_{max} が 143314.88 ng/mL、 t_{max} が 8.0 h、 $t_{1/2}$ が 211.0 h であった。R-125489 の肺胞マクロファージ中濃度は肺胞粘液中濃度及び血漿中濃度と比較して高濃度に推移し、肺胞マクロファージからの R-125489 の消失は、血漿中からの R-125489 の消失及び CS-8958 の肺胞マクロファージからの消失のそれぞれと比較して遅かった。 C_{AM}/C_{plasma} は投与 4~240 時間後で 1817.58~29457.00 であった。

図 2.7.2.2.1-2 R-125489 の薬物濃度推移（血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ）



ELF: 肺胞粘液、AM: 肺胞マクロファージ

2.7.2 臨床薬理の概要

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 2.7.2.2.1-3 R-125489 の薬物濃度（血漿、肺胞粘液、肺胞マクロファージ）

グループ BAL 実施 時期	被験 者数	血漿中 薬物濃度 ^a (ng/mL)	C _{ELF} (ng/mL)	C _{AM} (ng/mL)	AUC _{0-3.5h} (ng•h/mL)	C _{ELF} /C _{plasma}	C _{AM} /C _{plasma}
グループ 1 投与開始 4 時間後	5	26.660 (6.7283)	3506 (6013.9)	50680 (40973)	52.086 (19.3059)	187.01 (356.077)	1817.58 (1394.904)
グループ 2 投与開始 8 時間後	5	24.382 (5.4034)	1324 (476.68)	143300 (96084)	62.996 (15.8266)	58.07 (31.800)	5657.04 (3318.388)
グループ 3 投与開始 24 時間後	5	6.286 (0.6311)	471.8 (368.93)	53210 (41215)	53.590 (8.6529)	73.08 (56.690)	8169.77 (6127.238)
グループ 4 投与開始 48 時間後	5	4.208 (1.0219)	356.5 (153.13)	83740 (58397)	49.874 (10.4201)	89.20 (39.489)	19818.37 (12598.388)
グループ 5 投与開始 72 時間後	5	3.020 (0.4065)	270.1 (280.80)	44300 (38558)	53.720 (4.8456)	94.40 (101.045)	15053.60 (14012.284)
グループ 6 投与開始 168 時間後	5	0.726 ^b (0.6630)	233.5 (185.92)	31050 (24603)	48.322 (19.2876)	168.50 (185.714)	29457.00 (28405.119)
グループ 7 投与開始 240 時間後	5	0.230 ^c (0.5143)	194.4 (87.692)	34560 (17702)	58.000 (13.2758)	248.94 (-)	20816.51 (-)

上段: 算術平均値 下段括弧内: 標準偏差、C_{ELF}: 肺胞粘液中薬物濃度、C_{AM}: 肺胞マクロファージ中薬物濃度、AUC_{0-3.5h}: 血漿中薬物濃度の投与開始 3.5 時間までの AUC、-: データなし

a: 血漿中薬物濃度測定用の採血時期は BAL 実施時期の 30 分前

b: 血漿中薬物濃度が定量下限を上回った被験者は 3 名

c: 血漿中薬物濃度が定量下限を上回った被験者は 1 名

表 2.7.2.2.1-4 R-125489 の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{last} (ng•h/mL)	AUC _{0-inf} (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)
血漿	25.45 (0.93)	3.5	825.98 (40.93)	841.14	45.7
ELF	3506.12 (2689.49)	4.0	88076.57 (15537.43)	188628.43	358.5
AM	143314.88 (42970.03)	8.0	11220201.04 (1650637.32)	21742633.06	211.0

C_{max}、AUC_{last} は推定値（標準誤差）、t_{max}、AUC_{0-inf}、t_{1/2} は推定値を示した。

ELF: 肺胞粘液、AM: 肺胞マクロファージ

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

これまでの臨床薬理試験での結果から、CS-8958 は単回吸入投与後、血漿中から速やかに消失するが、R-125489 の消失は緩やかで、投与 144 時間後まで血漿中で R-125489 濃度が認められることが明らかになっていた。しかし、インフルエンザウイルス感染症でウイルスの増殖部位であり、かつ CS-8958 の標的器官の 1 つである肺での薬物動態は不明であった。特に、インフルエンザウイルスが最初に曝露する器官中の薬物の挙動は、抗インフルエンザウイルス薬を予防薬として使用する場合の適切な用法や用量を考察するために重要な情報となる。そこで、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検討した。

その結果、CS-8958 及び R-125489 は肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に投与 240 時間後でも検出され、長時間にわたりとどまっていることが判明した。また、CS-8958 及び R-125489 の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は、CS-8958 で肺胞粘液中が血漿中の 220～1170 倍、肺胞マクロファージ中が血漿中の 8500～457000 倍であり、R-125489 ではそれぞれ 60～250 倍及び 1800～29500 倍であった。いずれも血漿中より高濃度であり、R-125489 の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は、投与 240 時間後も A 型及び B 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ活性に対する 50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration: IC₅₀)、1.29～38.8 nM¹ の 14～77400 倍の高濃度を維持していた。また、t_{max} は最初の測定時点である投与 4 時間後であった。

したがって、肺では CS-8958 の吸入投与後、R-125489 が速やかに有効な濃度に達し、それが 240 時間後まで持続することが示唆された。

4. 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5. 付録

なし。

目次

1.	背景及び概観	5
1.1	臨床試験の構成	5
1.2	試験デザイン	6
1.2.1	対象	6
1.2.1.1	初発患者	7
1.2.1.2	被験者	7
1.2.1.3	無作為化及び盲検化	8
1.2.2	投与量及び投与方法	8
1.3	評価方法	9
1.3.1	主要及び副次評価項目	9
1.3.2	ウイルス PCR 検査と体温及びインフルエンザ症状の観察	10
1.3.2.1	ウイルス PCR 検査	11
1.3.2.2	体温及びインフルエンザ症状	11
1.3.3	解析対象集団	12
1.3.4	統計解析方法	13
1.4	治験実施時期	13
2.	個々の試験結果の要約	14
2.1	J306 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）	14
2.1.1	主要評価項目	14
2.1.2	副次評価項目	16
2.2	J307 試験（添付資料番号 5.3.5.1-2）	17
2.2.1	主要評価項目	17
2.2.2	副次評価項目	19
3.	全試験を通しての結果の比較と解析	20
3.1	試験対象集団	20
3.1.1	試験者対象集団の内訳	20
3.1.2	初発患者及び被験者の背景	21
3.1.2.1	初発患者の背景	21
3.1.2.2	被験者背景	22
3.2	全有効性試験の結果の比較検討	24
3.2.1	臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合	24
3.2.2	症候性、無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合	26
3.2.3	インフルエンザウイルス感染症の感染割合	27
3.2.4	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推移	28
3.3	部分集団における結果の比較	30

3.3.1	ウイルス型・亜型.....	30
3.3.2	ハイリスク被験者.....	32
3.3.3	その他の背景因子.....	33
4.	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	36
5.	効果の持続、耐薬性.....	37
6.	付録.....	38

2.7.3 臨床的有効性の概要

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

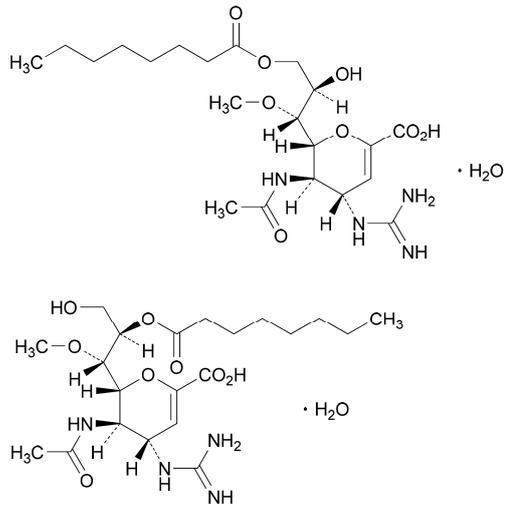
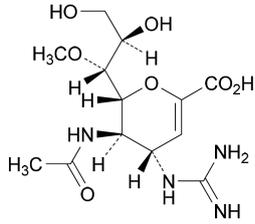
略語	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AH1	seasonal influenza A(H1N1)	A(H1N1)
AH1-2009	influenza A(H1N1)pdm09	A(H1N1)2009
AH3	influenza A(H3N2)	A(H3N2)
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FASII	full analysis set index infected virus	最大の解析対象集団の中で、登録時ウイルス PCR 検査が陽性と判定された初発患者と接触した集団
FASIIINAB	full analysis set index 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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
RRR	relative risk reduction	相対リスク減少率

2.7.3 臨床的有効性の概要

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)	(2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate (2R,3R,4S)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1S,2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid monohydrate	
R-125489 (活性代謝物)	(2R,3R,4S)-3-Acetamido-2-[(1R,2R)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2H-pyran-6-carboxylic acid	

1. 背景及び概観

1.1 臨床試験の構成

有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

表 2.7.3.1.1-1 有効性評価の対象とした臨床試験の一覧

試験名 (治験実施計画書番号) 添付資料番号	治験課題名
J306 試験 (CS8958-A-J306) 5.3.5.1-1	CS-8958 第 III 相試験 (接触後予防) ーインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験ー
J307 試験 (CS8958-A-J307) 5.3.5.1-2	CS-8958 第 III 相試験 (接触後予防 2011) ーインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験ー

1.2 試験デザイン

いずれの試験も、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患者と接触後の CS-8958 による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。有効性を評価した臨床試験の要約を表 2.7.3.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.1.2-1 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 40 mg	20 mg
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

1.2.1 対象

有効性を評価した試験では、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者の同居家族又は共同生活者を対象とした。同居家族又は共同生活者の中で、インフルエンザ流行期に最初にインフルエンザウイルス感染症に罹患した者を初発患者とし、初発患者と同居しているがインフルエンザウイルス感染症を発症していない者を被験者とした。それぞれの選択基準とその設定根拠を以下に示す。

1.2.1.1 初発患者

- 1) インフルエンザウイルスキットで陽性
インフルエンザウイルス感染症患者を精度良く組み入れるため、診断基準としてインフルエンザウイルスキットによる判定を設定した。
- 2) 同意取得前4週間以内 (J306 試験)、20●年●月以降 (J307 試験) に同居家族又は共同生活者の中にインフルエンザウイルス感染症に罹患した者なし
初発患者は同居家族の中で、インフルエンザ流行期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。インフルエンザ流行期開始の目安として試験ごとに時期を設定した。J306 試験を実施した 2009/10 年シーズンは、2009 年 5 月のインフルエンザ A(H1N1)2009 (AH1-2009) ウイルスのパンデミックに伴い、同ウイルスがその後継続的に流行するなど¹、流行の傾向が例年と異なっていたことから、流行開始時期の設定が困難と判断し、同意取得前4週間と設定した。J307 試験では、AH1-2009 ウイルスの流行の傾向がその後のシーズンに他の季節性インフルエンザウイルスと同様になった²こと、及び試験開始時に明確な流行が確認されていなかったことから、一般的にサーベイランス等でインフルエンザシーズン開始の目安となっている●月に設定した。

1.2.1.2 被験者

- 1) 初発患者と同居家族又は共同生活者で同日中の同意取得が可能
接触後の予防試験を精度良く実施するため、初発患者と同意取得は同日と規定した。
- 2) インフルエンザウイルスキット陰性 (J306 試験)、臨床診断にてインフルエンザウイルス感染症を発症していないと判断 (J307 試験)
J306 試験では、インフルエンザウイルス感染症を発症していない被験者を精度良く組み入れるため、診断基準としてインフルエンザウイルスキットによる判定を設定した。しかし、J306 試験にて「インフルエンザウイルス感染症を発症していない」と治験責任医師又は治験分担医師が臨床診断し同意取得した被験者 612 名のうち、同意取得時に実施したインフルエンザウイルスキットの結果が陽性となった被験者は 1 名のみであった。したがって、J307 試験では「インフルエンザウイルス感染症を発症していない」ことを確認するためのインフルエンザウイルスキットの規定は設定せず、治験責任医師又は治験分担医師の臨床診断のみで判断することとした。
- 3) 腋窩体温: 36.9℃ 以下、インフルエンザウイルス感染症と区別できない症状: なし
インフルエンザウイルス感染症を発症していないことを判断するため、体温及び臨床症状に関する基準を設定した。
- 4) 年齢: 専用の吸入用容器を用いた吸入が可能 (J306 試験)、10 歳以上 (J307 試験)
J306 試験では、それまでに実施した臨床試験で、成人及び小児での CS-8958 の治療効果及び安全性が確認されていることから年齢による制限を設定せず、専用の吸入用容器での吸入を可能とした。一方、J307 試験では被験者日記の記録方法が変更となり、10 歳未満では被験者日記の記載が難しいと考えられたことから、対象年齢を 10 歳以上とした。

1.2.1.3 無作為化及び盲検化

初発患者のウイルス型（インフルエンザウイルスキットによる判定）及び医療機関を層とした置換ブロック法により、各投与群で均一になるように治験薬を無作為に割り付けた。いずれの試験も、ブロックサイズは3、割付比は1:1:1とし、2ブロックで1組とした。

CS-8958 と外観上識別不能なプラセボ製剤を作製し、割付責任者以外のすべての関係者に対して盲検化した。CS-8958 及びそのプラセボ製剤の外観（形状、色調など）、包装形態などの識別不能性は割付責任者により治験薬の割付前と開鍵前に確認された。

1.2.2 投与量及び投与方法

J306 試験では1回投与量を、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]）で治療薬として有効であること（オセルタミビルリン酸塩に対する非劣性）が検証された20 mg、40 mgとした。また、投与間隔はCS-8958 第I相単回投与試験（治験実施計画書番号: CS8958-A-J107 [1.13.1.2.2]）でのR-125489の血漿中薬物濃度から、投与後7日間は発症抑制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又は40 mg 週1回投与では、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、効果は十分とは言えなかった。そこで、インフルエンザウイルス感染症患者の接触者に対してさらに高い予防効果を得るためには、初発患者からのウイルス排出が多い時期にCS-8958の追加投与を行うことが重要であると考え、J307試験ではDay 2及びDay 3に、それぞれ2回目及び3回目の投与を行い、予防効果と投与回数との関係を検討することとした。また、J108試験の結果、CS-8958の活性代謝物であるR-125489は投与240時間後でも肺に高い濃度（A型又はB型インフルエンザのノイラミニダーゼ活性に対する50%阻害濃度 [50% inhibitory concentration: IC₅₀] の14~77400倍）が維持されており、それ以上の反復投与は不要と判断した。

なお、J307試験におけるCS-8958の1回投与量は、J306試験で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。

1.3 評価方法

有効性の評価は CS-8958 群でのインフルエンザウイルス感染症の発症割合をプラセボ群と比較した。主要及び副次評価項目に分類される各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、体温及び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）の程度に基づいて判定した。

1.3.1 主要及び副次評価項目

いずれの試験とも同様の主要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 2.7.3.1.3-1 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、発熱や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、臨床的に特に重要であると考えた。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、主要評価項目とした。

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。

インフルエンザウイルス感染症の発症の有無と臨床的インフルエンザウイルス感染症など、各有効性評価項目の基準を満たしているかの判定は、治験依頼者が表 2.7.3.1.3-1 の定義に従い、データ固定前に医学専門家と協議して決定した。J307 試験では、別途インフルエンザ判定委員を設置し、インフルエンザ判定委員から得た判定結果を参考に、治験依頼者が医学専門家と協議して決定した。

2.7.3 臨床的有効性の概要

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 2.7.3.1.3-1 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

発症の種類	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があった場合、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。

1.3.2 ウイルス PCR 検査と体温及びインフルエンザ症状の観察

ウイルス PCR 検査と体温及びインフルエンザ症状観察のスケジュールを表 2.7.3.1.3-2 に示す。

表 2.7.3.1.3-2 ウイルス PCR 検査と体温及びインフルエンザ症状観察のスケジュール

観察及び検査時点	スクリーニング時	症状発現による来院時 ^a	治験終了時 ^b (中止時)
規定日	Day 1	投与開始後～Day 10	Day 11～Day 15
ウイルス PCR 検査	○	○	○
体温及びインフルエンザ症状の確認	問診 インフルエンザ症状カード (J306 試験) / 被験者日記 (J307 試験)	○	○

a: インフルエンザ症状が発現している場合、速やかに来院し所定の検査を実施した。J306 試験では、来院時にインフルエンザウイルス感染症と診断された場合はその時点で治験を終了した。

b: J306 試験では、Day 10 までにインフルエンザウイルス感染症と診断され治験を終了した場合は実施しなかった。

1.3.2.1 ウイルス PCR 検査

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。

1.3.2.2 体温及びインフルエンザ症状

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）又は被験者日記（J307 試験）、及び来院時の問診結果を用いた。

J306 試験では、被験者は1日1回就寝前に、体温測定及びインフルエンザ症状の有無（1日を通して）を表 2.7.3.1.3-3 を目安に判定しインフルエンザ症状カードに記録した。

一方、J307 試験では、被験者は1日2回朝夕に、体温の測定及び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）の程度を表 2.7.3.1.3-3 を目安に判定し、それを被験者日記に記録した。また、インフルエンザ症状については「中等度」以上の場合を「症状あり」と定義した。

なお、インフルエンザ症状の程度の判定に、J306 試験では2段階（インフルエンザ症状の有無）、J307 試験ではインフルエンザウイルス感染症の発症をより精度良く確認するために、4段階（インフルエンザ症状の程度）の基準を用いた。両試験の判定基準は異なっていたが、J306 試験では日常生活が制限される程度の症状を「症状あり」とし、J307 試験では「中等度」以上、つまり生活が制限される症状を「症状あり」と定義していることから、「症状あり」と判定する基準に違いはなく、このインフルエンザ症状の判定方法の変更は主要評価項目及び副次評価項目の結果に影響は及ぼさないと考えられた。

表 2.7.3.1.3-3 インフルエンザ症状の目安

J306 試験		J307 試験	
有無	目安	程度	目安
なし	症状がない。 日常生活が制限されな い。	なし	なし (症状が全くない。)
		軽度	ほとんど気 にならない (症状が軽く、いつも通り生活できる。)
あり	症状がある。 日常生活が制限される。	中等度	かなり気 になる (症状があつて、生活がやや制限される。)
		高度	がまんで き ない (症状が重く、生活が制限される。例えば、 起きているのが辛い、薬が必要と感 じる程度。)

1.3.3 解析対象集団

有効性解析対象集団の定義を表 2.7.3.1.3-4 に示す。治験に登録された被験者のうち、重大な GCP 違反症例、治験薬未投与例、有効性データを有さない症例などを除外した被験者集団を最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。J307 試験では、FAS の中で、登録時のウイルス PCR 検査の結果、接触する初発患者が陽性と判定された被験者を FAS index infected（FASII）、登録時のウイルス PCR 検査が陰性でかつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者を FAS index infected virus negative at baseline（FASIINAB）とした。また、FAS（J306 試験）あるいは FASIINAB（J307 試験）の中で事前に定義した基準を満たした集団を治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）とした。

J306 試験では FAS を主たる解析対象集団としたが、J307 試験では CS-8958 投与前に既に感染成立している発症リスクの高い被験者を除外し、薬剤による真の予防効果を評価するために、FASIINAB を主たる解析対象集団と規定した。

なお、J307 試験では感度分析として FAS を対象に FASIINAB と同様の解析を行い、結果の一様性を確認した。

表 2.7.3.1.3-4 有効性解析対象集団の定義

	J306 試験	J307 試験
FAS	治験へ登録された被験者のうち、以下の被験者を除外した集団 1) 重大な GCP 違反症例（同意取得違反、治験手続き上の重大な違反） 2) 治験薬投与が全く行われていない被験者 3) 無作為化後、インフルエンザウイルス感染症の発症判定に必要な観察データがない被験者 4) 同意取得時、初発患者がインフルエンザウイルスキットで陰性と判定された被験者 5) 同意取得時、インフルエンザウイルスキットで陽性と判定された被験者	治験へ登録された被験者のうち、以下の被験者を除外した集団 1) 重大な GCP 違反症例（同意取得違反、治験手続き上の重大な違反） 2) 治験薬投与が全く行われていない被験者 3) 無作為化後、インフルエンザウイルス感染症の発症判定に必要な観察データがない被験者 4) 同意取得時、初発患者がインフルエンザウイルスキットで陰性と判定された被験者 5) 同意取得時、インフルエンザウイルス感染症を発症していると治験責任医師又は治験分担医師が判断した被験者
FASII	設定せず	FAS の中で、登録時のウイルス PCR 検査の結果、接触する初発患者が陽性と判定された被験者
FASIINAB	設定せず	FAS の中で、登録時のウイルス PCR 検査が陰性でかつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者
PPS	FAS に含まれる被験者のうち、以下の基準を満たす被験者 1) 治験実施計画書に従って、CS-8958 又はそのプラセボの投与を完了していること 2) 登録基準違反、併用禁止薬の使用などの重大な治験実施計画書違反がないこと	FASIINAB に含まれる被験者のうち、以下の基準を満たす被験者 1) 治験実施計画書に従って、CS-8958 又はそのプラセボの投与を完了していること 2) 登録基準違反、併用禁止薬の使用などの重大な治験実施計画書違反がないこと

1.3.4 統計解析方法

J306 試験及び J307 試験の主解析では、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対し、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 試験では Holm 法、J307 試験では 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 ($100 \times [1 - \text{CS-8958 群の割合} / \text{プラセボ群の割合}]$) 及びその 95%信頼区間を算出した。

1.4 治験実施時期

J306 試験は 2009/10 年シーズンに実施し、J307 試験は 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、2008/09 年まで流行のあった A(H1N1) (AH1) 型は報告されておらず、A(H3N2) (AH3) 型及び B 型の報告数も極めて少なかった。例年と異なり、2009 年 11 月が流行のピークであった¹。

試験を実施しなかった 2010/11 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 型が最も多く 52%を占め、AH3 型及び B 型はそれぞれ 32%及び 15%であり、前年と比較し流行の傾向は大きく変化した。流行時期は例年と同様、2011 年 1 月下旬にピークを示し、ピーク時までは AH1-2009 型の割合が非常に高く、その後 AH3 型、B 型の順に流行した²。

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 型が減少するとともに B 型の分離数が増加した³。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 J306 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）

本試験は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として実施した。CS-8958は1回20又は40 mgを週1回、計2回吸入投与した。

有効性解析対象集団（FAS）はCS-8958 20 mg 週1回投与群207名、CS-8958 40 mg 週1回投与群205名、及びプラセボ群は198名であった。投与群間で、被験者の背景、対応する初発患者の背景に偏りは認められなかった。対応する初発患者のウイルス型は陰性（0.5%～2.0%）を除くと、すべてAH1-2009型（98.0%～99.5%）であった。

2.1.1 主要評価項目

主要評価項目として臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を表 2.7.3.2.1-1 に示す。

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、それぞれ4.8%（10/207）及び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（Fisherの正確検定： $P=0.1633$ [CS-8958 20 mg 週1回投与群]、 $P=0.1643$ [CS-8958 40 mg 週1回投与群]）。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（95%信頼区間）は、それぞれ43.7%（-19.9～73.6）及び43.2%（-21.0～73.3）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（Fisherの正確検定： $P=1.0000$ ）であり、用量間に効果の違いは認められなかった。

表 2.7.3.2.1-1 臨床的インフルエンザウイルス感染症（Day 1～Day 11） FAS

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週1回投与群	CS-8958 40 mg 週1回投与群	プラセボ群
被験者数	207	205	198
発症被験者数	10	10	17
発症割合 (%)	4.8	4.9	8.6
P 値 ^a	0.1633	0.1643	-
相対リスク減少率 ^b (%)	43.7	43.2	-
相対リスク減少率の95%信頼区間	-19.9～73.6	-21.0～73.3	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

なお、解析対象集団を J307 試験での主な解析対象集団である FAS に含まれる被験者のうち、登録時のウイルス PCR 検査が陰性でかつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者集団（FAS index infected virus negative at baseline: FASIINAB）相当とした場合の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表 2.7.3.2.1-2 に示す。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、それぞ

2.7.3 臨床的有効性の概要

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

れ 3.6% (7/197) 及び 3.7% (7/188) であり、いずれもプラセボ群の 6.6% (12/183) 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 (Fisher の正確検定: $P = 0.2393$ [CS-8958 20 mg 週 1 回投与群]、 $P = 0.2454$ [CS-8958 40 mg 週 1 回投与群])。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 (95%信頼区間) は、それぞれ 45.8% (-34.6~78.2) 及び 43.2% (-41.0~77.1) であり、FAS での結果と同様であった。

表 2.7.3.2.1-2 臨床的インフルエンザウイルス感染症 (Day 1~Day 11) FASIINAB 相当

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	197	188	183
発症被験者数	7	7	12
発症割合 (%)	3.6	3.7	6.6
P 値 ^a	0.2393	0.2454	-
相対リスク減少率 ^b (%)	45.8	43.2	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-34.6~78.2	-41.0~77.1	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

2.7.3 臨床的有効性の概要

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

2.1.2 副次評価項目

副次評価項目とした症候性インフルエンザウイルス感染症及び無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合、並びにインフルエンザウイルス感染症の感染割合を表 2.7.3.2.1-3 に示す。

症候性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 7.2% (15/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 6.8% (14/205)、プラセボ群で 11.1% (22/198) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して低い傾向であったが、統計的に有意ではなかった。

無症候性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 2.4% (5/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 6.3% (13/205)、プラセボ群で 5.1% (10/198) であり、CS-8958 各群とプラセボ群との間に明確な関係は認められなかった。

インフルエンザウイルス感染症の感染割合は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 5.6% (11/198)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 5.8% (11/189)、プラセボ群で 9.8% (18/184) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して低い傾向であったが、統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1-3 各副次評価項目 (Day 1~Day 11) FAS

評価項目	投与群	被験者数	発症被験者数	発症割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
症候性インフルエンザウイルス感染症の発症	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	207	15	7.2	0.2270	34.8 (-22.0~65.2)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	14	6.8	0.1624	38.5 (-16.7~67.6)
	プラセボ群	198	22	11.1	-	-
無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	207	5	2.4	0.1933	52.2 (-37.4~83.4)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	13	6.3	0.6696	-25.6 (-179.7~43.6)
	プラセボ群	198	10	5.1	-	-
インフルエンザウイルス感染症の感染 ^c	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	198	11	5.6	0.1268	43.2 (-17.0~72.4)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	189	11	5.8	0.1780	40.5 (-22.5~71.1)
	プラセボ群	184	18	9.8	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: 登録時のウイルス PCR 検査が陰性の被験者を対象とした

2.2 J307 試験（添付資料番号 5.3.5.1-2）

本試験は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として実施した。CS-8958は1回20 mgを1日1回2日間又は3日間吸入投与した。

有効性解析対象被験者（FASIINAB）は、CS-8958 20 mg 2回投与群 487名、CS-8958 20 mg 3回投与群 486名、及びプラセボ群は 478名であった。投与群間で、被験者の背景、対応する初発患者の背景に偏りは認められなかった。対応する初発患者のウイルス型は AH3 型が 90.5%～91.0%を占め、B 型は 8.8%～9.0%であった。

2.2.1 主要評価項目

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を表 2.7.3.2.2-1 に示す。

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]）。CS-8958 20 mg 2回投与群及びCS-8958 20 mg 3回投与群は、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。なお、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。

また、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（Fisher の正確検定: $P = 1.0000$ ）であり、両群間で用法による効果の違いは認められなかった。

表 2.7.3.2.2-1 臨床的インフルエンザウイルス感染症（Day 1～Day 11） FASIINAB

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 2回投与群	CS-8958 20 mg 3回投与群	プラセボ群
被験者数	487	486	478
発症被験者数	19	18	81
発症割合 (%)	3.9	3.7	16.9
P 値 ^a	< 0.0001	< 0.0001	-
相対リスク減少率 ^b (%)	77.0	78.1	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	62.7～85.8	64.1～86.7	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

2.7.3 臨床的有効性の概要

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

FAS での臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を表 2.7.3.2.2-2 に示す。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 5.3% (29/550) 及び 5.6% (31/550) であり、プラセボ群の 20.4% (114/558) 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])。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 74.2% (61.9~82.5) 及び 72.4% (59.7~81.1) であり、FASIINAB での結果と同様であった。

表 2.7.3.2.2-2 臨床的インフルエンザウイルス感染症 (Day 1~Day 11) FAS

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	プラセボ群
被験者数	550	550	558
発症被験者数	29	31	114
発症割合 (%)	5.3	5.6	20.4
P 値 ^a	< 0.0001	< 0.0001	-
相対リスク減少率 ^b (%)	74.2	72.4	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	61.9~82.5	59.7~81.1	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

2.2.2 副次評価項目

副次評価項目とした症候性インフルエンザウイルス感染症及び無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合、並びにインフルエンザウイルス感染症の感染割合を表 2.7.3.2.2-3 に示す。

症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、CS-8958 20 mg 2 回投与群で 6.8% (33/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 6.6% (32/486)、プラセボ群で 20.9% (100/478) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった。

無症候性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 3.5% (17/487)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 3.7% (18/486)、プラセボ群で 4.6% (22/478) であった。

インフルエンザウイルス感染症の感染割合は、CS-8958 20 mg 2 回投与群で 10.3% (50/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 10.3% (50/486)、プラセボ群で 25.5% (122/478) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して統計的に有意に低かった。

表 2.7.3.2.2-3 各副次評価項目 (Day 1~Day 11) FASIINAB

評価項目	投与群	被験者数	発症 被験者数	発症割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
症候性インフルエンザウイルス感染症の発症	CS-8958 20 mg 2 回投与群	487	33	6.8	<0.0001	67.6 (53.0~77.7)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	32	6.6	<0.0001	68.5 (54.1~78.4)
	プラセボ群	478	100	20.9	-	-
無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症	CS-8958 20 mg 2 回投与群	487	17	3.5	0.4165	24.2 (-41.0~59.2)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	18	3.7	0.5211	19.5 (-48.1~56.3)
	プラセボ群	478	22	4.6	-	-
インフルエンザウイルス感染症の感染	CS-8958 20 mg 2 回投与群	487	50	10.3	<0.0001	59.8 (45.5~70.3)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	50	10.3	<0.0001	59.7 (45.4~70.3)
	プラセボ群	478	122	25.5	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性評価の対象とした J306 試験と J307 試験の結果を比較した。J306 試験の主たる解析対象集団は FAS だが、J307 試験の結果と比較するため、J307 試験の主たる解析対象集団である FASIINAB に相当する集団で解析を行い、その結果を比較した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 試験者対象集団の内訳

被験者の内訳を表 2.7.3.3.1-1 に、解析対象集団の内訳を表 2.7.3.3.1-2 に示す。

無作為化した被験者のうち、中止となった被験者の割合は J306 試験で 0.7% (4/606)、J307 試験で 0.5% (9/1711) であった。

表 2.7.3.3.1-1 被験者数の内訳（中止理由の内訳）

試験名	J306 試験		J307 試験	
無作為化した被験者数	610		1711	
完了被験者数 (%)	606	(99.3)	1702	(99.5)
中止被験者数 (%)	4	(0.7)	9	(0.5)
中止理由	被験者の申し出	3	4	
	有害事象発現	1	0	
	登録基準に抵触	0	1	
	併用禁止薬使用	0	0	
	来院せず	0	2	
	その他	0	2	

表 2.7.3.3.1-2 解析対象集団の内訳

試験名	J306 試験	J307 試験
無作為化した被験者数	610	1711
FAS 採用被験者数	610	1658
FASII 採用被験者数	設定せず ^a	1628
FASIINAB 採用被験者数	設定せず ^b	1451
PPS 採用被験者数	598	1374

a: J306 試験では FASII は設定しなかったが 604 名 (FASII 相当) が該当した。

b: J306 試験では FASIINAB は設定しなかったが 568 名 (FASIINAB 相当) が該当した。

3.1.2 初発患者及び被験者の背景

3.1.2.1 初発患者の背景

初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FASIINAB）を表 2.7.3.3.1-3 に示す。

初発患者の年齢の平均値は、J306 試験では 10.4 歳であったのに対し、J307 試験では 7.4 歳であった。これは J307 試験で J306 試験より小児科施設の割合が高かったこと、AH3 型と AH1-2009 型で流行した年齢層の違いがあったことなどの影響と考えられた。また、初発患者に対する治療内容は、J306 試験ではオセルタミビルリン酸塩が 55.1%、ザナミビル水和物が 44.6%であったのに対し、J307 試験ではそれぞれ 78.8%、20.6%であり、オセルタミビルリン酸塩で治療する初発患者の割合が高かった。これは、治験実施計画書に「初発患者に対する治療は原則オセルタミビルリン酸塩、10 歳代に限りザナミビル水和物の使用可」と規定した影響と考えられた。ウイルス型・亜型は、J306 試験では AH1-2009 型が 100%であったのに対し、J307 試験では AH3 型が 90.8%、B 型が 8.8%であった。初発患者 1 名に対応する被験者数が 1 名である割合は、J306 試験では 66.3%であったのに対し、J307 試験では 86.2%であった。その他の初発患者の背景因子の分布に試験間での違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1-3 初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FASIINAB

項目	試験名	J306 試験		J307 試験	
	評価初発患者数 ^a	被験者数	(%)	被験者数	(%)
年齢 (歳)	4 歳以下	50	(12.2)	262	(20.5)
	5~9 歳	196	(47.8)	721	(56.4)
	10~14 歳	95	(23.2)	267	(20.9)
	15~19 歳	40	(9.8)	14	(1.1)
	20~29 歳	17	(4.1)	6	(0.5)
	30~39 歳	3	(0.7)	4	(0.3)
	40~49 歳	5	(1.2)	2	(0.2)
	50~59 歳	2	(0.5)	1	(0.1)
	60 歳以上	2	(0.5)	1	(0.1)
		算術平均値±標準偏差	10.4±8.1		7.4±4.5
	中央値 (最小値,最大値)	9.0 (1,68)		7.0 (0,70)	
性別	男	211	(51.5)	683	(53.4)
	女	199	(48.5)	595	(46.6)
治療内容	オセルタミビルリン酸塩	226	(55.1)	1007	(78.8)
	ザナミビル水和物	183	(44.6)	263	(20.6)
	その他	10	(2.4)	8	(0.6)
ウイルス型・亜型の判定	陰性	0	(0.0)	0	(0.0)
	AH1-2009 型	410	(100.0)	0	(0.0)
	AH1 型	0	(0.0)	0	(0.0)
	AH3 型	0	(0.0)	1161	(90.8)
	B 型	0	(0.0)	113	(8.8)
	混合型	0	(0.0)	4	(0.3)
同居する被験者数 ^b	1 名	272	(66.3)	1102	(86.2)
	2 名	105	(25.6)	141	(11.0)
	3 名	27	(6.6)	35	(2.7)
	4 名以上	6	(1.5)	0	(0.0)

a: 評価初発患者数は、1 名の初発患者に複数の被験者が対応している場合は、重複カウントされている

b: 同一の初発患者に対しての無作為化された被験者数

3.1.2.2 被験者背景

被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FASIIINAB）を表 2.7.3.3.1-4 に示す。

30～39 歳及び 40～49 歳の被験者は J306 試験で 64.1%であったのに対し、J307 試験で 78.4%であった。女性は J306 試験で 75.2%であったのに対し、J307 試験で 87.7%であった。初発患者の親は J306 試験で 68.8%であったのに対し、J307 試験では 86.2%であった。いずれの試験も、主に初発患者の母親が組み入れられたが、J307 試験で 10 歳未満の被験者を除外した影響で、これらの被験者の割合が相対的に高くなったものと考えられた。初発患者のインフルエンザ発症から治験薬初回投与までの時間が 24 時間未満の被験者は J306 試験で 50.7%であるのに対し、J307 試験で 60.5%であった。その他の被験者の背景因子の分布に試験間での大きな違いは認められなかった。

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、又は慢性心疾患を合併する患者は、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^{4,5,6}。これらに該当する被験者をハイリスク被験者と定義し、評価を行った。なお、ハイリスク被験者は J306 試験で 5.3% (30/568)、J307 試験で 3.0% (44/1451) であった。

2.7.3 臨床的有効性の概要

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 2.7.3.3.1-4 被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FASIINAB

項目	試験名		J306 試験		J307 試験	
	評価被験者数		568		1451	
			被験者数	(%)	被験者数	(%)
年齢 (歳)	4 歳以下		7	(1.2)	0	(0.0)
	5~9 歳		57	(10.0)	0	(0.0)
	10~14 歳		46	(8.1)	144	(9.9)
	15~19 歳		27	(4.8)	38	(2.6)
	20~29 歳		32	(5.6)	115	(7.9)
	30~39 歳		235	(41.4)	740	(51.0)
	40~49 歳		129	(22.7)	398	(27.4)
	50~59 歳		24	(4.2)	13	(0.9)
	60 歳以上		11	(1.9)	3	(0.2)
	16 歳未満		117	(20.6)	154	(10.6)
16 歳以上		451	(79.4)	1297	(89.4)	
	算術平均値±標準偏差		31.9±14.1		34.1±9.7	
	中央値 (最小値,最大値)		36.0 (3,75)		36.0 (10,65)	
性別	男		141	(24.8)	179	(12.3)
	女		427	(75.2)	1272	(87.7)
初発患者のインフルエンザ発症から治験薬初回投与終了までの時間	24 時間未満		288	(50.7)	878	(60.5)
	24 時間以上		280	(49.3)	573	(39.5)
12 時間未満	12 時間未満		68	(12.0)	301	(20.7)
	12 時間以上~24 時間未満		220	(38.7)	577	(39.8)
	24 時間以上~36 時間未満		183	(32.2)	362	(24.9)
	36 時間以上~48 時間未満		93	(16.4)	204	(14.1)
	48 時間以上		4	(0.7)	7	(0.5)
	算術平均値±標準偏差		24.73±11.04		22.42±12.22	
	中央値 (最小値,最大値)		23.80 (2.0,49.7)		21.30 (1.7,118.5)	
初発患者との関係	親		391	(68.8)	1251	(86.2)
	兄弟姉妹		139	(24.5)	185	(12.7)
	子		9	(1.6)	2	(0.1)
	配偶者		8	(1.4)	4	(0.3)
	その他		21	(3.7)	9	(0.6)
インフルエンザワクチン接種の有無	なし		369	(65.0)	1451	(100.0)
	あり		199	(35.0)	0	(0.0)
喫煙習慣の有無	なし		466	(82.0)	1185	(81.7)
	あり		102	(18.0)	266	(18.3)
喫煙習慣の有無 (20 歳以上)	なし		331	(76.8)	1005	(79.2)
	あり		100	(23.2)	264	(20.8)
合併症の有無	なし		424	(74.6)	1077	(74.2)
	あり		144	(25.4)	374	(25.8)
i)免疫機能不全	i)免疫機能不全		0	(0.0)	0	(0.0)
	ii)代謝性疾患		4	(0.7)	9	(0.6)
	iii)慢性呼吸器疾患		19	(3.3)	31	(2.1)
	iv)慢性腎機能障害		2	(0.4)	4	(0.3)
	v)慢性心疾患		1	(0.2)	3	(0.2)
	i)~v)のいずれか		26	(4.6)	44	(3.0)
ハイリスク被験者	高齢者 (65 歳以上) もしくは合併症 (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) を有する被験者		30	(5.3)	44	(3.0)

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

評価対象とした2試験の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（Day 1～Day 11: FASIINAB）を表 2.7.3.3.2-1 に示した。

J306 試験（FASIINAB 相当）では、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群及びプラセボ群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FASIINAB 相当）はそれぞれ 3.6%（7/197）、3.7%（7/188）、及び 6.6%（12/183）であり、CS-8958 各群はプラセボ群に対し臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を低下させる傾向を示したが統計的な有意差は認められなかった。また、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 45.8%及び 43.2%であった。

J307 試験（FASIINAB）では、CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群及びプラセボ群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合（FASIINAB）は、それぞれ 3.9%（19/487）、3.7%（18/486）、及び 16.9%（81/478）であり、CS-8958 各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に対して有意に低かった。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は、それぞれ 77.0%及び 78.1%であり、J306 試験での CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回投与したときの相対リスク減少率を大きく上回った。

J306 試験及び J307 試験はともに、解析対象集団を FAS にした場合でも、FASIINAB の結果と同様の傾向が認められた（表 2.7.3.3.2-2）。

以上より、CS-8958 20 mg、1 日 1 回 2 日間又は 3 日間投与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し、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。

2.7.3 臨床的有効性の概要

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 2.7.3.3.2-1 臨床的インフルエンザウイルス感染症 (Day 1~Day 11) FASIINAB

試験名	投与群	被験者数	発症 被験者数	発症割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
J306 試験	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	197	7	3.6	0.2393	45.8 (-34.6~78.2)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	188	7	3.7	0.2454	43.2 (-41.0~77.1)
	プラセボ群	183	12	6.6	-	-
J307 試験	CS-8958 20 mg 2 回投与群	487	19	3.9	< 0.0001	77.0 (62.7~85.8)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	18	3.7	< 0.0001	78.1 (64.1~86.7)
	プラセボ群	478	81	16.9	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

表 2.7.3.3.2-2 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (Day 1~Day 11) FAS

試験名	投与群	被験者数	発症 被験者数	発症割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
J306 試験	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	207	10	4.8	0.1633	43.7 (-19.9~73.6)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	10	4.9	0.1643	43.2 (-21.0~73.3)
	プラセボ群	198	17	8.6	-	-
J307 試験	CS-8958 20 mg 2 回投与群	550	29	5.3	< 0.0001	74.2 (61.9~82.5)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	550	31	5.6	< 0.0001	72.4 (59.7~81.1)
	プラセボ群	558	114	20.4	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

3.2.2 症候性、無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合

評価対象とした2試験の症候性及び無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 (Day 1～Day 11: FASIINAB) をそれぞれ表 2.7.3.3.2-3 に示す。

J306 試験 (FASIINAB 相当) では、CS-8958 20 mg 週1回投与群及びCS-8958 40 mg 週1回投与群の症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、それぞれ 5.6% (11/197) 及び 3.7% (7/188) であり、プラセボ群の 8.7% (16/183) と比較し低い傾向であったが、統計的な有意差は認められなかった。また、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 36.1%及び 57.4%であった。一方、無症候性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回投与群が 0.0% (0/197)、CS-8958 40 mg 週1回投与群が 2.1% (4/188)、プラセボ群が 1.1% (2/183) であった。

J307 試験 (FASIINAB) では、CS-8958 20 mg 2回投与群及びCS-8958 20 mg 3回投与群の症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、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) と比較し統計的に有意に低かった。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は、それぞれ 67.6%及び 68.5%であり、J306 試験でのCS-8958 20 又は 40 mg を週1回投与したときの相対リスク減少率を上回った。一方、無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合は、CS-8958 20 mg 2回投与群で 3.5% (17/487)、CS-8958 20 mg 3回投与群で 3.7% (18/486)、プラセボ群で 4.6% (22/478) であった。CS-8958 20 mg 2回投与及び3回投与は、症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合に加え、無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合も低い傾向を示した。

表 2.7.3.3.2-3 症候性及び無症候性インフルエンザウイルス感染症
(Day 1～Day 11) FASIINAB

試験名	投与群	被験者数	発症被験者数	発症割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
J306 試験						
症候性インフルエンザウイルス感染症	CS-8958 20 mg 週1回投与群	197	11	5.6	0.2391	36.1 (-34.0～69.6)
	CS-8958 40 mg 週1回投与群	188	7	3.7	0.0532	57.4 (-1.1～82.1)
	プラセボ群	183	16	8.7	-	-
無症候性インフルエンザウイルス感染症	CS-8958 20 mg 週1回投与群	197	0	0.0	0.2313	100.0 -
	CS-8958 40 mg 週1回投与群	188	4	2.1	0.6851	-94.7 (-949.9～63.9)
	プラセボ群	183	2	1.1	-	-
J307 試験						
症候性インフルエンザウイルス感染症	CS-8958 20 mg 2回投与群	487	33	6.8	< 0.0001	67.6 (53.0～77.7)
	CS-8958 20 mg 3回投与群	486	32	6.6	< 0.0001	68.5 (54.1～78.4)
	プラセボ群	478	100	20.9	-	-
無症候性インフルエンザウイルス感染症	CS-8958 20 mg 2回投与群	487	17	3.5	0.4165	24.2 (-41.0～59.2)
	CS-8958 20 mg 3回投与群	486	18	3.7	0.5211	19.5 (-48.1～56.3)
	プラセボ群	478	22	4.6	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction:相対リスク減少率) = 100 × (1 - CS-8958 群の発症割合/プラセボ群の発症割合)

3.2.3 インフルエンザウイルス感染症の感染割合

評価対象とした2試験のインフルエンザウイルス感染症の感染割合（FASIINAB）を表 2.7.3.3.2-4 に示す。

J306 試験では CS-8958 20 mg 週1回投与群、CS-8958 40 mg 週1回投与群及びプラセボ群のインフルエンザウイルス感染症の感染割合（FASIINAB）は、それぞれ 5.6%（11/197）、5.9%（11/188）、及び 9.8%（18/183）であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較してインフルエンザウイルス感染症の感染を防止する傾向を示したが、統計的な有意差は認められなかった。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 43.2%及び 40.5%であった。

J307 試験では、CS-8958 20 mg 2回投与群、CS-8958 20 mg 3回投与群及びプラセボ群のインフルエンザウイルス感染症の感染割合（FASIINAB）は、それぞれ 10.3%（50/487）、10.3%（50/486）、及び 25.5%（122/478）であり、CS-8958 各群のインフルエンザウイルス感染症の感染割合はプラセボ群に対して有意に低かった。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は、それぞれ 59.8%及び 59.7%であり、J306 試験での CS-8958 20 又は 40 mg を週1回投与したときの相対リスク減少率を上回った。

以上より、CS-8958 20 mg 1日1回2日間又は3日間投与はインフルエンザウイルスの感染自体を防止する効果を有すると考えられた。

表 2.7.3.3.2-4 インフルエンザウイルス感染症の感染割合とその内訳 FASIINAB

試験名	投与群	被験者数	感染被験者数	感染割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
J306 試験	CS-8958 20 mg 週1回投与群	197	11	5.6	0.1267	43.2 (-16.9~72.4)
	CS-8958 40 mg 週1回投与群	188	11	5.9	0.1779	40.5 (-22.4~71.1)
	プラセボ群	183	18	9.8	-	-
J307 試験	CS-8958 20 mg 2回投与群	487	50	10.3	< 0.0001	59.8 (45.5~70.3)
	CS-8958 20 mg 3回投与群	486	50	10.3	< 0.0001	59.7 (45.4~70.3)
	プラセボ群	478	122	25.5	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の感染割合} / \text{プラセボ群の感染割合})$

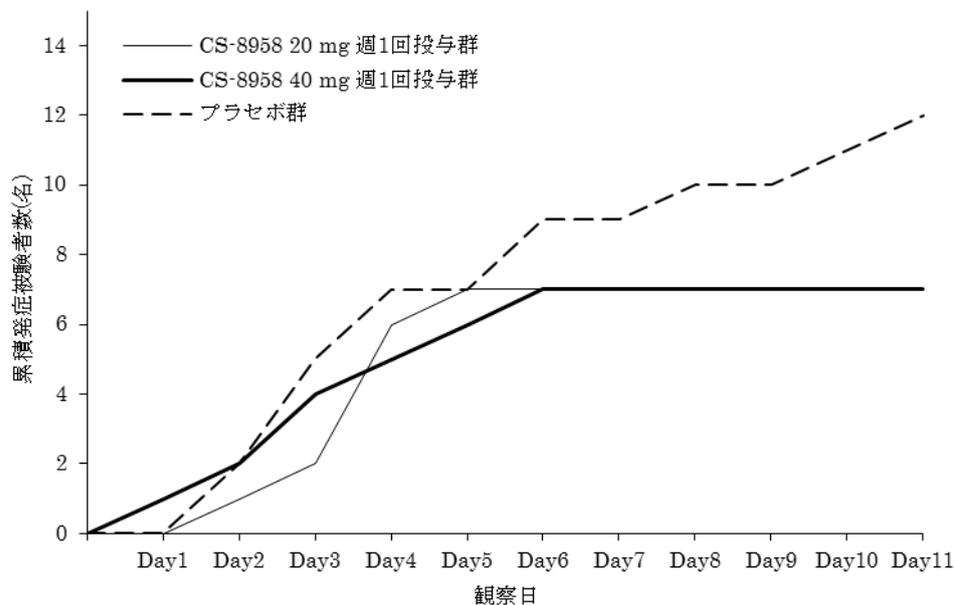
3.2.4 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症被験者数の推移

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観察日ごとの累積発症被験者数の推移を図 2.7.3.3.2-1 及び図 2.7.3.3.2-2 に示す。

J306 試験では、Day 5 時点の累積発症被験者数は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 7 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 6 名、プラセボ群で 7 名であった。CS-8958 20 及び 40 mg 週 1 回投与は初発患者からウイルスが多く排出されている期間である Day 1 から Day 5 の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症を十分に抑制していないことが示唆された。

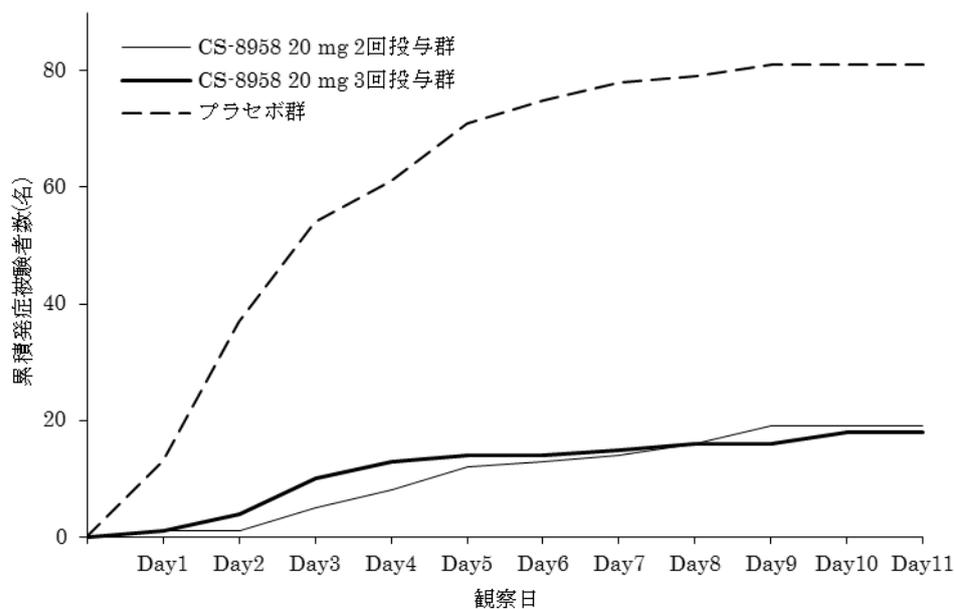
J307 試験では、Day 5 時点の累積発症被験者数は、CS-8958 20 mg 2 回投与群で 12 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 14 名、プラセボ群で 71 名であった。また、すべての観察期間を通して、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群の累積発症被験者数は、プラセボ群と比較して少なかった。CS-8958 20 mg 2 日間及び 3 日間投与は、Day 1 から Day 11 を通じて一貫して臨床的インフルエンザウイルス感染症を抑制していると考えられた。

図 2.7.3.3.2-1 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症者数の推移
(Day 1~Day 11) FASIINAB 相当: J306 試験



J306 試験治験総括報告書 (5.3.5.1-1) 表 14.2-71 より作成

図 2.7.3.3.2-2 臨床的インフルエンザウイルス感染症の累積発症者数の推移
(Day 1~Day 11) FASIINAB: J307 試験



J307 試験治験総括報告書 (5.3.5.1-2) 表 15.2-52 より作成

3.3 部分集団における結果の比較

背景因子別にサブグループ解析を行い、部分集団における有効性を比較した。J306 試験と J307 試験は CS-8958 の用法・用量が異なることから、両試験結果の併合は行わなかった。

3.3.1 ウイルス型・亜型

初発患者のウイルス型・亜型 (FASIIINAB) は、J306 試験では AH1-2009 型が 100%であったのに対し、J307 試験では AH3 型が 90.8%、B 型が 8.8%であり、AH1 型は J306 試験、J307 試験ともに組み入れられなかった。AH1-2009 型は J306 試験の結果から、AH3 型及び B 型は J307 試験の結果から評価した。

AH1-2009 型では、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、それぞれ 3.6% (7/197) 及び 3.7% (7/188) であり、プラセボ群の 6.6% (12/183) と比較して低い傾向を示した (表 2.7.3.3.3-1)。J307 試験では AH1-2009 型は組み入れられなかった。

AH3 型では、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は、それぞれ 3.6% (16/443) 及び 3.2% (14/440) であり、プラセボ群の 17.3% (75/434) と比較して統計的に有意に低かった (いずれも $P < 0.0001$) (表 2.7.3.3.3-2)。

B 型では、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は、それぞれ 7.0% (3/43) 及び 9.1% (4/44) であったのに対し、プラセボ群は 14.0% (6/43) であった (表 2.7.3.3.3-2)。

以上より、CS-8958 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低い傾向が認められたことから、いずれのウイルス型でも CS-8958 はインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を期待できると考えられた。

なお、AH1 型は J306 試験、J307 試験ともに組み入れられなかったため評価できなかった。AH1 型に対しては CS-8958 の活性代謝物 R-125489 のノイラミニダーゼ阻害活性は高い⁷ことから、AH1 型に対しても他のウイルス型・亜型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期待できると考えられた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

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 2.7.3.3.3-1 初発患者のウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症
(Day 1~Day 11) FASIINAB 相当: J306 試験

初発患者のウイルス型・亜型	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群			CS-8958 40 mg 週 1 回投与群			プラセボ群
	発症割合	P 値 ^a	RRR ^b (95%信頼区間)	発症割合	P 値 ^a	RRR ^b (95%信頼区間)	発症割合
AH1-2009 型	3.6% (7/197)	0.2393	45.8% (-34.6~78.2)	3.7% (7/188)	0.2454	43.2% (-41.0~77.1)	6.6% (12/183)

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = 100 × (1 - CS-8958 群の発症割合 / プラセボ群の発症割合)

表 2.7.3.3.3-2 初発患者のウイルス型・亜型別の臨床的インフルエンザウイルス感染症
(Day 1~Day 11) FASIINAB: J307 試験

初発患者のウイルス型・亜型	CS-8958 20 mg 2 回投与群			CS-8958 20 mg 3 回投与群			プラセボ群
	発症割合	P 値 ^a	RRR ^b (95%信頼区間)	発症割合	P 値 ^a	RRR ^b (95%信頼区間)	発症割合
AH3 型	3.6% (16/443)	< 0.0001	79.1% (64.7~87.6)	3.2% (14/440)	< 0.0001	81.6% (67.9~89.4)	17.3% (75/434)
B 型	7.0% (3/43)	0.4833	50.0% (-87.1~86.6)	9.1% (4/44)	0.5210	34.8% (-114.9~80.2)	14.0% (6/43)

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = 100 × (1 - CS-8958 群の発症割合 / プラセボ群の発症割合)

3.3.2 ハイリスク被験者

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、又は慢性心疾患を合併する患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。これらに該当する被験者をハイリスク被験者と定義し、評価を行った。J306試験及びJ307試験のハイリスク被験者のサブグループの結果(FASIINAB)をそれぞれ表 2.7.3.3.3-3 及び表 2.7.3.3.3-4 に示す。

J306試験では、ハイリスク被験者は30名(CS-8958 20 mg 週1回投与群: 13名、CS-8958 40 mg 週1回投与群: 10名、プラセボ群: 7名)であり、いずれの投与群も臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者は認められなかった。

J307試験では、ハイリスク被験者は44名(CS-8958 20 mg 2回投与群: 14名、CS-8958 20 mg 3回投与群: 10名、プラセボ群: 20名)で、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7.1% (1/14) 及び0.0% (0/10) であり、プラセボ群の20.0% (4/20) と比較して低かった。被験者数は少ないものの、ハイリスク被験者に対しCS-8958はインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を発揮すると考えられた。

表 2.7.3.3.3-3 ハイリスク被験者の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合
FASIINAB 相当: J306 試験

	CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		プラセボ群
	発症割合	RRR ^a (95%信頼区間)	発症割合	RRR ^a (95%信頼区間)	発症割合
ハイリスク被験者	0.0% (0/13)	- -	0.0% (0/10)	- -	0.0% (0/7)

a: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

表 2.7.3.3.3-4 ハイリスク被験者の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合
FASIINAB: J307 試験

	CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		プラセボ群
	発症割合	RRR ^a (95%信頼区間)	発症割合	RRR ^a (95%信頼区間)	発症割合
ハイリスク被験者	7.1% (1/14)	64.3% (-186.5~95.5)	0.0% (0/10)	100.0% -	20.0% (4/20)

a: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

3.3.3 その他の背景因子

その他の背景因子別（年齢、性別、初発患者のインフルエンザ発症から治験薬初回投与までの時間、喫煙習慣の有無、初発患者との関係、初発患者の年齢、初発患者の治療内容）のサブグループについては、CS-8958 のインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果が検証された試験である J307 試験の結果をもとに評価した。背景因子別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を表 2.7.3.3.3-5 に示す。

大部分のサブグループで、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群ともにプラセボ群と比較し低い発症割合を示した。プラセボ群と比較して高い発症割合を示したサブグループについて以下に示す。

被験者の年齢が 16 歳未満のサブグループでは、CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群、及びプラセボ群の発症割合はそれぞれ 4.1% (2/49)、11.9% (7/59)、及び 10.9% (5/46) であり、被験者数は少ないものの、CS-8958 20 mg 3 回投与群の発症割合はプラセボ群より高かった。同様に、被験者の年齢が 10～19 歳のサブグループでも、CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群、及びプラセボ群の発症割合はそれぞれ 3.3% (2/61)、10.4% (7/67)、及び 9.3% (5/54) であり、被験者数は少ないものの、CS-8958 20 mg 3 回投与群の発症割合はプラセボ群より高かった。初発患者の兄弟姉妹のサブグループでは、CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群、及びプラセボ群の発症割合はそれぞれ 3.2% (2/62)、10.1% (7/69)、及び 9.3% (5/54) であり、被験者数は少ないものの、CS-8958 20 mg 3 回投与群の発症割合はプラセボ群より高かった。

以上より、一部のサブグループで、プラセボ群と比較して臨床的インフルエンザウイルス感染症の割合が高かったものの、いずれも少ない被験者数での評価であり、その他のサブグループでは、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群は様々なサブグループに対して一貫した有効性が確認された。

2.7.3 臨床的有効性の概要

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 2.7.3.3.3-5 背景因子別の臨床的インフルエンザウイルス感染症
FASIINAB: J307 試験 (1/2)

項目	投与群	被験者数	発症 被験者数	発症割合	P 値 ^a	RRR ^b		
年齢 1	16 歳未満	CS-8958 20 mg 2 回投与群	49	2	4.1%	0.2582	62.4%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	59	7	11.9%	1.0000	-9.2%	
		プラセボ群	46	5	10.9%	-	-	
	16 歳以上	CS-8958 20 mg 2 回投与群	438	17	3.9%	<0.0001	77.9%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	427	11	2.6%	<0.0001	85.4%	
		プラセボ群	432	76	17.6%	-	-	
年齢 2	10~19 歳	CS-8958 20 mg 2 回投与群	61	2	3.3%	0.2505	64.6%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	67	7	10.4%	1.0000	-12.8%	
		プラセボ群	54	5	9.3%	-	-	
	20~29 歳	CS-8958 20 mg 2 回投与群	36	1	2.8%	0.0332	85.4%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	37	3	8.1%	0.2035	57.4%	
		プラセボ群	42	8	19.0%	-	-	
	30~39 歳	CS-8958 20 mg 2 回投与群	241	12	5.0%	<0.0001	74.2%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	235	8	3.4%	<0.0001	82.4%	
		プラセボ群	264	51	19.3%	-	-	
	40 歳以上	CS-8958 20 mg 2 回投与群	149	4	2.7%	0.0005	81.4%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	147	0	0.0%	<0.0001	100.0%	
		プラセボ群	118	17	14.4%	-	-	
	性別	男	CS-8958 20 mg 2 回投与群	60	2	3.3%	0.0868	73.3%
			CS-8958 20 mg 3 回投与群	63	3	4.8%	0.1872	61.9%
			プラセボ群	56	7	12.5%	-	-
女		CS-8958 20 mg 2 回投与群	427	17	4.0%	<0.0001	77.3%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	423	15	3.5%	<0.0001	79.8%	
		プラセボ群	422	74	17.5%	-	-	
初発患者のインフル エンザ発症から治験 薬初回投与までの時 間 1	24 時間未満	CS-8958 20 mg 2 回投与群	308	13	4.2%	<0.0001	73.0%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	282	13	4.6%	<0.0001	70.5%	
		プラセボ群	288	45	15.6%	-	-	
	24 時間以上	CS-8958 20 mg 2 回投与群	179	6	3.4%	<0.0001	82.3%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	204	5	2.5%	<0.0001	87.1%	
		プラセボ群	190	36	18.9%	-	-	
初発患者のインフル エンザ発症から治験 薬初回投与までの時 間 2	12 時間未満	CS-8958 20 mg 2 回投与群	101	5	5.0%	0.0800	59.2%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	101	8	7.9%	0.3544	34.7%	
		プラセボ群	99	12	12.1%	-	-	
	12 時間以上 ~24 時間未満	CS-8958 20 mg 2 回投与群	207	8	3.9%	<0.0001	77.9%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	181	5	2.8%	<0.0001	84.2%	
		プラセボ群	189	33	17.5%	-	-	
	24 時間以上 ~36 時間未満	CS-8958 20 mg 2 回投与群	122	5	4.1%	0.0002	79.2%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	123	4	3.3%	<0.0001	83.5%	
		プラセボ群	117	23	19.7%	-	-	
36 時間以上	CS-8958 20 mg 2 回投与群	57	1	1.8%	0.0034	90.1%		
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	81	1	1.2%	0.0003	93.1%		
	プラセボ群	73	13	17.8%	-	-		

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

2.7.3 臨床的有効性の概要

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 2.7.3.3.3-5 背景因子別の臨床的インフルエンザウイルス感染症

FASIINAB: J307 試験 (2/2)

項目	投与群	被験者数	発症 被験者数	発症割合	P 値 ^a	RRR ^b		
喫煙習慣の有無	なし	CS-8958 20 mg 2 回投与群	391	17	4.3%	< 0.0001	76.8%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	394	16	4.1%	< 0.0001	78.3%	
		プラセボ群	400	75	18.8%	-	-	
	あり	CS-8958 20 mg 2 回投与群	96	2	2.1%	0.1418	72.9%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	92	2	2.2%	0.1447	71.7%	
		プラセボ群	78	6	7.7%	-	-	
喫煙習慣の有無 (20 歳以上)	なし	CS-8958 20 mg 2 回投与群	332	15	4.5%	< 0.0001	77.7%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	327	9	2.8%	< 0.0001	86.4%	
		プラセボ群	346	70	20.2%	-	-	
	あり	CS-8958 20 mg 2 回投与群	94	2	2.1%	0.1431	72.3%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	92	2	2.2%	0.1447	71.7%	
		プラセボ群	78	6	7.7%	-	-	
初発患者との関係	親	CS-8958 20 mg 2 回投与群	423	17	4.0%	< 0.0001	77.8%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	413	11	2.7%	< 0.0001	85.3%	
		プラセボ群	415	75	18.1%	-	-	
	兄弟姉妹	CS-8958 20 mg 2 回投与群	62	2	3.2%	0.2481	65.2%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	69	7	10.1%	1.0000	-9.6%	
		プラセボ群	54	5	9.3%	-	-	
	初発患者との関係 4 歳以下 (親) かつ初発患者の 年齢	4 歳以下	CS-8958 20 mg 2 回投与群	91	7	7.7%	0.1537	49.7%
			CS-8958 20 mg 3 回投与群	88	4	4.5%	0.0214	70.3%
			プラセボ群	85	13	15.3%	-	-
5~9 歳		CS-8958 20 mg 2 回投与群	232	6	2.6%	< 0.0001	87.2%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	245	7	2.9%	< 0.0001	85.9%	
		プラセボ群	247	50	20.2%	-	-	
10 歳以上		CS-8958 20 mg 2 回投与群	100	4	4.0%	0.0169	72.3%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	80	0	0.0%	0.0003	100.0%	
		プラセボ群	83	12	14.5%	-	-	
初発患者の治療内容	オセルタミビル リン酸塩	CS-8958 20 mg 2 回投与群	373	15	4.0%	< 0.0001	77.0%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	389	16	4.1%	< 0.0001	76.5%	
		プラセボ群	372	65	17.5%	-	-	
	ザナミビル 水和物	CS-8958 20 mg 2 回投与群	113	4	3.5%	0.0066	76.2%	
		CS-8958 20 mg 3 回投与群	94	2	2.1%	0.0017	85.7%	
		プラセボ群	101	15	14.9%	-	-	

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

インフルエンザウイルスは感染後、対数的に増殖すると言われており、インフルエンザ症状を発現する時点と比較し感染初期のウイルス量は非常に少ないと考えられる。抗インフルエンザウイルス薬による予防は感染前又は感染初期の投与となることから、ウイルスが増殖し、インフルエンザ症状を発現した後に投与する治療より少ない薬物量で効果を発揮すると考えた。そこで、J306 試験では治療薬として有効であることが 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]）で検証された 20 及び 40 mg を CS-8958 の 1 回投与量とした。また、投与間隔は、CS-8958 第 I 相単回投与試験（治験実施計画書番号: CS8958-A-J107[1.13.1.2.2]）で単回投与後 7 日目の血漿中薬物濃度が、投与 4 時間後の約 1/15、投与 24 時間後の約 1/4 維持されていることから、投与後 7 日間はインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果が得られると考え、1 週間に 1 回投与とした。

J306 試験の結果、20 mg 週 1 回投与群及び 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、それぞれ 4.8% (10/207) 及び 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。また、プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は、20 mg 週 1 回投与群で 43.7% (-19.9~73.6)、40 mg 週 1 回投与群で 43.2% (-21.0~73.3) であった。これらのことから、20 又は 40 mg 週 1 回投与では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ず、さらに効果を高めるための用法・用量を検討することとした。

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、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期間であることが示唆された。それらを踏まえ、J306 試験での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 (FASIIINAB 相当) から、J306 試験でインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果が十分ではなかった原因を考察した。Day 5 の累積発症被験者数は、20 mg 週 1 回投与群で 7 名、40 mg 週 1 回投与群で 6 名、プラセボ群で 7 名であり、特に Day 1 から Day 5 の間で CS-8958 各群の発症被験者数はプラセボ群と比較して、ほぼ同じだったことが確認された。したがって、前述の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単回吸入投与後 4 時間から 240 時間の長期間にわたり各種ウイルス株に対するノイラミニダーゼ阻害活性 (IC₅₀ 値) を上回る R-125489 濃度が持続した。しかし、J306 試験の結果が、肺で高い薬物濃度が維持されながら、

十分なインフルエンザウイルス感染症の発症抑制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、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では、J306 試験とは異なり 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ると考えられるが、同程度の有効性を示したことから、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. 効果の持続、耐薬性

長期投与しない薬剤であるため該当しない。

2.7.3 臨床的有効性の概要

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

6. 付録

表 2.7.3.6-1 症候性インフルエンザウイルス感染症 (Day 1~Day 11) FAS

試験名	投与群	被験者数	発症 被験者数	発症割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
J306 試験	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	207	15	7.2	0.2270	34.8 (-22.0~65.2)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	14	6.8	0.1624	38.5 (-16.7~67.6)
	プラセボ群	198	22	11.1	-	-
J307 試験	CS-8958 20 mg 2 回投与群	550	53	9.6	< 0.0001	61.3 (48.1~71.2)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	550	54	9.8	< 0.0001	60.6 (47.3~70.5)
	プラセボ群	558	139	24.9	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

表 2.7.3.6-2 無症候性インフルエンザウイルス感染症 (Day 1~Day 11) FAS

試験名	投与群	被験者数	発症 被験者数	発症割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
J306 試験	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	207	5	2.4	0.1933	52.2 (-37.4~83.4)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	13	6.3	0.6696	-25.6 (-179.7~43.6)
	プラセボ群	198	10	5.1	-	-
J307 試験	CS-8958 20 mg 2 回投与群	550	55	10.0	0.8396	-5.3 (-50.7~26.4)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	550	51	9.3	0.9183	2.4 (-40.8~32.3)
	プラセボ群	558	53	9.5	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

2.7.3 臨床的有効性の概要

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

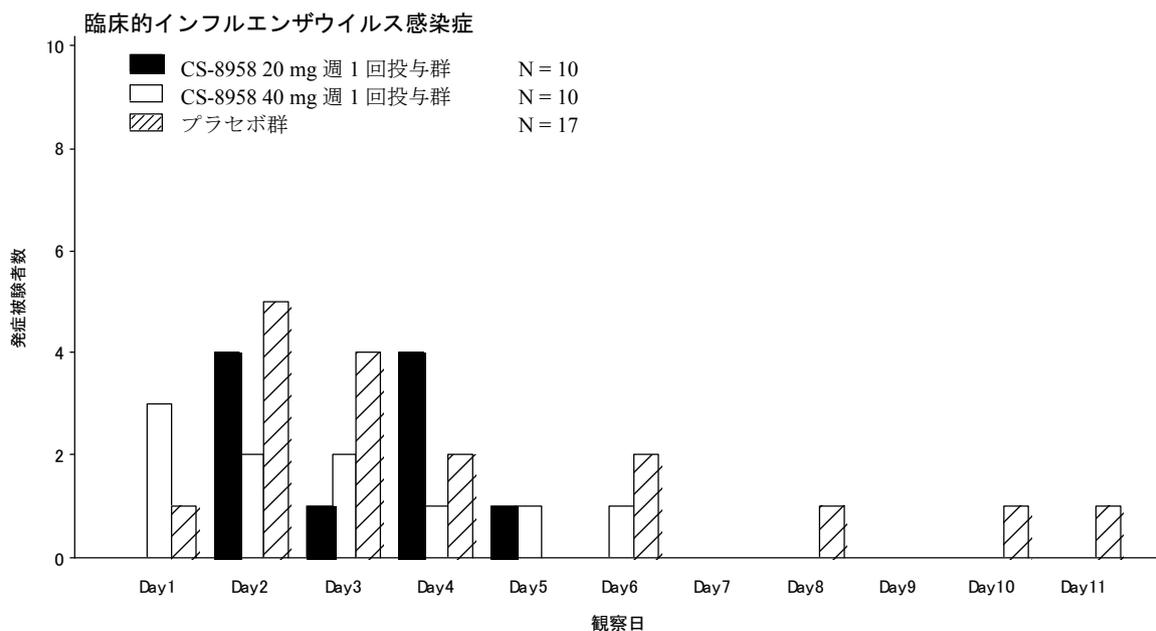
表 2.7.3.6-3 インフルエンザウイルス感染症 (Day 1~Day 11) FAS かつ登録時 PCR 検査陰性

試験名	投与群	被験者数	感染被験者数	感染割合 (%)	P 値 ^a	RRR ^b (%) (95%信頼区間)
J306 試験	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	198	11	5.6	0.1268	43.2 (-17.0~72.4)
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	189	11	5.8	0.1780	40.5 (-22.5~71.1)
	プラセボ群	184	18	9.8	-	-
J307 試験	CS-8958 20 mg 2 回投与群	492	50	10.2	< 0.0001	59.3 (44.9~70.0)
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	495	50	10.1	< 0.0001	59.6 (45.2~70.2)
	プラセボ群	488	122	25.0	-	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: RRR (relative risk reduction: 相対リスク減少率) = $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の感染割合} / \text{プラセボ群の感染割合})$

図 2.7.3.6-1 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数 (Day 1~Day 11) FAS: J306 試験



2.7.3 臨床的有効性の概要

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 2.7.3.6-2 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数
(Day 1~Day 11) FASIINAB 相当: J306 試験

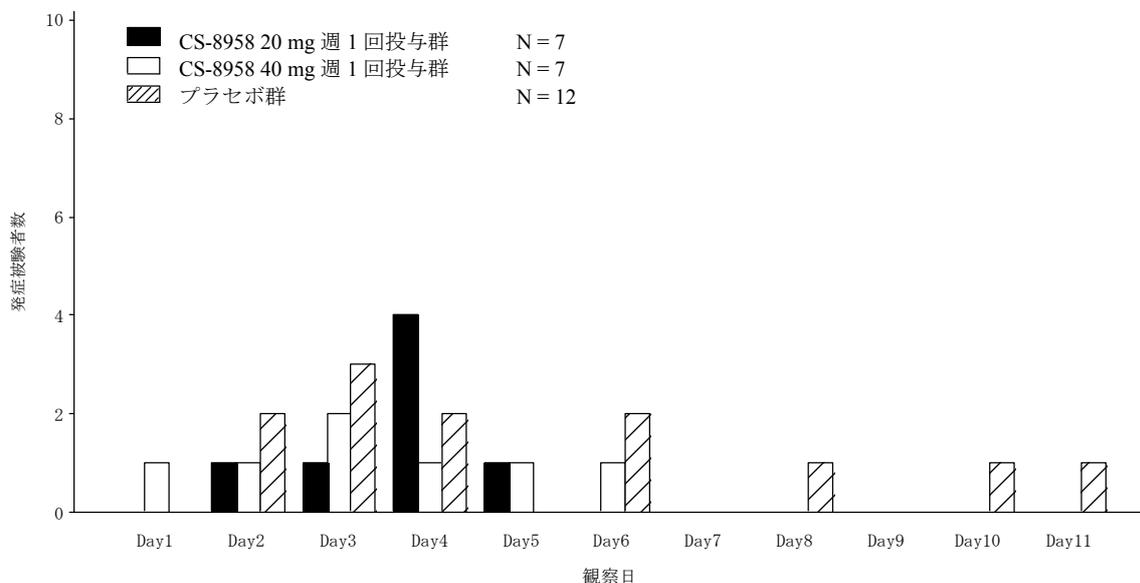


図 2.7.3.6-3 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数
(Day 1~Day 11) FAS: J307 試験

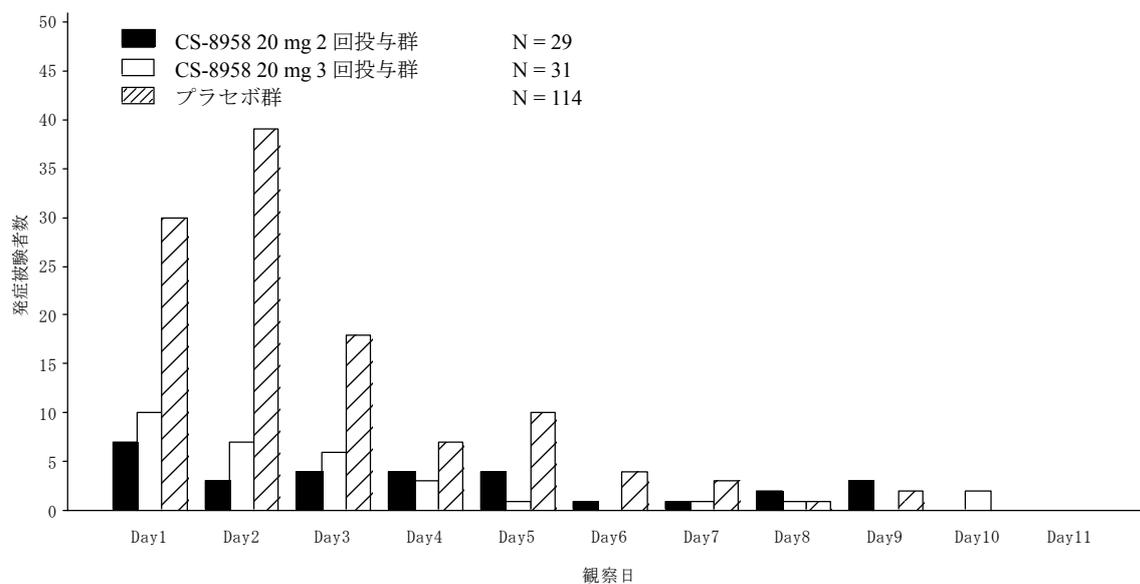
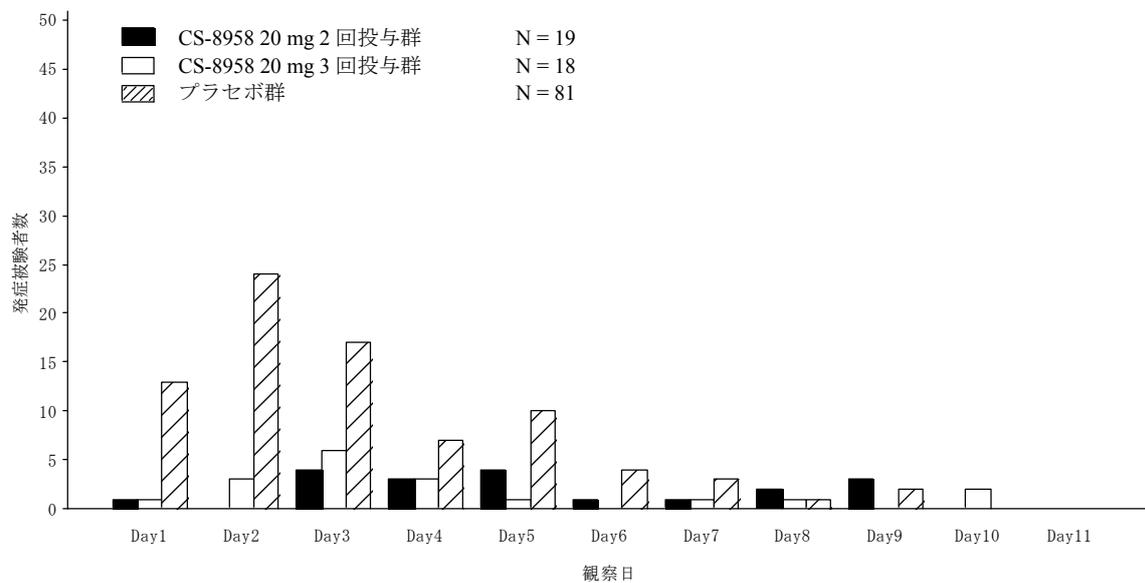


図 2.7.3.6-4 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数
(Day 1~Day 11) FASIINAB: J307 試験



目次

1.	医薬品への曝露	4
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	4
1.1.1	安全性評価に用いた臨床試験の概観	4
1.1.2	安全性の評価方法	4
1.1.2.1	有害事象の定義	4
1.1.2.2	有害事象の各調査項目の判定基準	4
1.1.2.3	安全性の評価項目、データの収集方法	5
1.1.2.4	併合解析	5
1.1.2.5	データの提示方法	5
1.2	全般的な曝露状況	6
1.2.1	安全性解析対象集団の内訳	6
1.2.2	曝露状況	6
1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	7
2.	有害事象	11
2.1	有害事象の解析	11
2.1.1	比較的良好に見られる有害事象	11
2.1.1.1	有害事象発現被験者数	11
2.1.1.2	有害事象の発現状況	13
2.1.1.3	関連ありの有害事象の発現状況	19
2.1.1.4	重症度別の解析	23
2.1.1.5	背景因子の解析	23
2.1.1.6	有害事象発現の経日推移	25
2.1.2	死亡	25
2.1.3	その他の重篤な有害事象	25
2.1.4	その他の重要な有害事象	25
2.1.4.1	重度の有害事象	25
2.1.4.2	治験中止に至った有害事象	26
2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	26
2.1.5.1	呼吸器、胸郭および縦隔障害	29
2.1.5.2	神経系障害	29
2.1.5.3	一般・全身障害および投与部位の状態	29
2.2	個別有害事象の文章による説明	29
3.	臨床検査値の評価	30
3.1	臨床検査値異常の有害事象の発現状況	30
3.2	臨床検査値の平均値の投与前後の変化	32

3.3	臨床的に重要な臨床検査値異常	32
4.	バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目	33
5.	特別な患者集団及び状況下における安全性	33
5.1	内因性要因	33
5.1.1	小児及び未成年の被験者	33
5.1.2	ハイリスク被験者	38
5.2	外因性要因	40
5.3	薬物相互作用	40
5.4	妊娠及び授乳時の使用	40
5.5	過量投与	40
5.6	薬物乱用	40
5.7	離脱症状及び反跳現象	40
5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	40
6.	市販後データ	42
6.1	市販後データの概要	42
6.2	使用成績調査	42
6.3	製造販売後臨床試験	45
6.4	自発報告	48
6.4.1	重篤な副作用の発現状況	48
6.4.2	「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用・感染症	50
7.	付録	52

2.7.4 臨床的安全性の概要

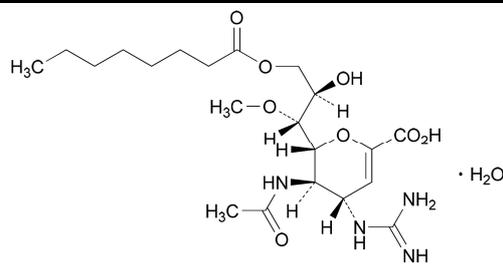
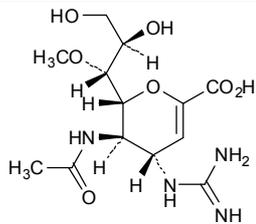
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

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)
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	L-alanine aminotransferase (glutamic pyruvic acid transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
AST (GOT)	L-aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic acid transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
γ-GT (γ-GTP)	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
K	potassium	カリウム
LDH	lactic acid (lactate) dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	sodium	ナトリウム

化合物一覧

化合物名 (由来)	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. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

安全性評価対象臨床試験を表 2.7.4.1.1-1 に示す。

CS-8958 の安全性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を対象に実施した 2 試験の成績を用いて評価した。

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価試験一覧

試験名 (治験実施計画書 番号) 添付資料番号	治験課題名	評価 被験 者数	用法・用量	実施国
J306 試験 (CS8958-A-J306) 5.3.5.1-1	CS-8958 第 III 相試験 (接触後予防) – インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験 –	610	CS-8958 20 又は 40 mg を週 1 回計 2 回投与又はプラセボ	日本
J307 試験 (CS8958-A-J307) 5.3.5.1-2	CS-8958 第 III 相試験 (接触後予防 2011) – インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験 –	1664	CS-8958 20 mg 1 日 1 回 2 日間又は 3 日間投与又はプラセボ	日本

1.1.2 安全性の評価方法

1.1.2.1 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬投与開始から治験終了時までにかかるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のこととし、当該治験薬との因果関係の有無は問わなかった。

ただし、治験責任医師又は治験分担医師がインフルエンザによる症状と判断した事象は、有効性の評価項目として検討されたため有害事象として取り扱わなかった。J307 試験では、インフルエンザによる症状と判断された事象でも、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験薬との因果関係を否定できないと判断した場合、あるいは重篤な有害事象の定義に該当する場合は有害事象として取り上げることとした。治験薬投与前から発現している症状及び疾病は合併症として収集し有害事象としなかった。ただし、治験薬投与中に合併症が悪化した場合は有害事象として取り扱った。

なお、認められた有害事象のうち、「重度の有害事象」及び「中止に至った有害事象」は 2.7.4.2.1.4 に「その他の重要な有害事象」として記載した。

1.1.2.2 有害事象の各調査項目の判定基準

1.1.2.2.1 重症度

個々の有害事象の重症度は表 2.7.4.1.1-2 に示す判定基準に従い、「軽度」、「中等度」、又は「重度」の 3 段階で、治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1.1-2 重症度の判定基準

重症度	判定基準
軽度	無処置で容易に耐えられる程度
中等度	処置により治験が継続可能な程度
重度	治験を中止すべき程度

1.1.2.2.2 治験薬との因果関係

個々の有害事象の治験薬との因果関係は表 2.7.4.1.1-3 に示す判定基準に従い、「関連あり」又は「関連なし」の2段階で治験責任医師又は治験分担医師が判定した。

表 2.7.4.1.1-3 因果関係判定基準

因果関係	判定基準
関連あり	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関があり、患者の状態や本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当ではなく、本剤との関連性を否定できない場合 有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関があり、本剤又は類似化合物で知られている反応ないし、薬理作用として説明できる場合
関連なし	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象発現と本剤投与に合理的な時間的相関がない場合、又は有害事象発現が患者の状態や本剤以外の要因（原疾患、合併症、併用薬など）によると判断することが妥当であり、本剤との関連性を否定できる場合

1.1.2.3 安全性の評価項目、データの収集方法

安全性は被験者に発現した有害事象（臨床症状及び臨床検査値の異常変動）及び臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）の治験薬投与前後の推移を評価した。有害事象のうち、臨床症状は治験責任医師又は治験分担医師の問診で、被験者あるいは保護者から自発的に報告された有害事象を収集した。また、臨床検査値の異常変動は治験責任医師又は治験分担医師が、臨床的に有意な異常変動と判断した臨床検査値の変動を有害事象として収集した。

安全性データの収集は試験ごとに規定された観察期間で実施した。治験責任医師又は治験分担医師は、発現した有害事象に対して適切な処置を行い、可能な限り有害事象が消失するまで（規定の観察期間終了後も）経過を観察した。

1.1.2.4 併合解析

安全性評価対象臨床試験の安全性解析対象集団を併合して解析を行った（5.3.5.3-1）。

1.1.2.5 データの提示方法

有害事象の集計結果は発現被験者数及び発現率を示した。

重症度別の有害事象の集計は、同一被験者で有害事象を複数発現した場合は程度の重い方を集計対象とした。

有害事象名は MedDRA/J Version 15.0 の器官別大分類及び基本語で記載した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 安全性解析対象集団の内訳

安全性解析対象集団の内訳を表 2.7.4.1.2-1 に、安全性解析対象集団の投与群別の内訳を表 2.7.4.1.2-2 に示す。

無作為化した被験者 2321 名から、適正な治験に支障を及ぼし治験を中止した医療機関の被験者 40 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 14 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 13 名、プラセボ群 13 名）、重大な GCP 違反 4 名（CS-8958 20 mg 3 回投与群及びプラセボ群各 2 名）、治験薬投与なし 3 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 2 名、プラセボ群 1 名）を除いた 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）を安全性解析対象集団とした。

表 2.7.4.1.2-1 安全性解析対象集団の内訳

	合計
無作為化した被験者数	2321
安全性解析対象集団から除外した被験者数	47
安全性解析対象集団の被験者数	2274

表 2.7.4.1.2-2 安全性解析対象集団の投与群別の内訳

CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群	
被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
207	(9.1)	205	(9.0)	552	(24.3)	553	(24.3)	1517	(66.7)	757	(33.3)

1.2.2 曝露状況

CS-8958 各投与群及び CS-8958 群全体での被験者の曝露状況を表 2.7.4.1.2-3 に示す。

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。いずれの投与群でも、規定数を超えて吸入した被験者はいなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.1.2-3 曝露状況

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体	
評価 被験者数	207		205		552		553		1517	
総曝露量 ^a	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
10 mg	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20 mg	13	(6.3)	0	(0.0)	5	(0.9)	9	(1.6)	27	(1.8)
30 mg	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
40 mg	194	(93.7)	7	(3.4)	547	(99.1)	11	(2.0)	759	(50.0)
50 mg	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
60 mg	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	533	(96.4)	533	(35.1)
70 mg	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
80 mg	0	(0.0)	197	(96.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	197	(13.0)

a: 「服薬できた」もしくは「服薬不良」の総キャビティ数から換算 (1 キャビティ = 10 mg)

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

CS-8958 各投与群及びCS-8958 群全体での安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。

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。その他の項目を含め、CS-8958 各投与群間及びCS-8958 群全体とプラセボ群との間で、すべての背景因子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言われていたことから^{1,2,3}、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、CS-8958 群全体で 3.6% (55/1517) であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.1.3-1 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (1/3)

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		207		205		552		553		1517		757	
項目		被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
年齢 (歳)	4 歳以下	2	(1.0)	3	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.3)	3	(0.4)
	5～9 歳	20	(9.7)	23	(11.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	43	(2.8)	25	(3.3)
	10～14 歳	16	(7.7)	15	(7.3)	48	(8.7)	63	(11.4)	142	(9.4)	67	(8.9)
	15～19 歳	8	(3.9)	10	(4.9)	19	(3.4)	10	(1.8)	47	(3.1)	22	(2.9)
	20～29 歳	13	(6.3)	11	(5.4)	41	(7.4)	41	(7.4)	106	(7.0)	59	(7.8)
	30～39 歳	92	(44.4)	73	(35.6)	276	(50.0)	274	(49.5)	715	(47.1)	390	(51.5)
	40～49 歳	44	(21.3)	57	(27.8)	163	(29.5)	158	(28.6)	422	(27.8)	175	(23.1)
	50～59 歳	7	(3.4)	9	(4.4)	4	(0.7)	6	(1.1)	26	(1.7)	13	(1.7)
	60 歳以上	5	(2.4)	4	(2.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	11	(0.7)	3	(0.4)
	16 歳未満	39	(18.8)	45	(22.0)	54	(9.8)	65	(11.8)	203	(13.4)	100	(13.2)
16 歳以上	168	(81.2)	160	(78.0)	498	(90.2)	488	(88.2)	1314	(86.6)	657	(86.8)	
算術平均値±標準偏差		32.2±14.0		32.0±14.7		34.4±9.6		33.9±10.0		33.6±11.2		33.0±10.8	
中央値 (最小値,最大値)		36.0 (3,75)		36.0 (3,74)		37.0 (10,65)		36.0 (10,60)		36.0 (3,75)		36.0 (4,63)	
性別	男	53	(25.6)	51	(24.9)	68	(12.3)	68	(12.3)	240	(15.8)	115	(15.2)
	女	154	(74.4)	154	(75.1)	484	(87.7)	485	(87.7)	1277	(84.2)	642	(84.8)

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.1.3-1 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (2/3)

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	207	205	552	553	1517	757					
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
初発患者の インフルエンザ発症から 治験薬初回投与終了までの時間	24 時間未満	102	(49.3)	101	(49.3)	346	(62.7)	321	(58.0)	870	(57.4)	440	(58.1)
	24 時間以上	105	(50.7)	104	(50.7)	206	(37.3)	232	(42.0)	647	(42.6)	317	(41.9)
	12 時間未満	25	(12.1)	25	(12.2)	116	(21.0)	107	(19.3)	273	(18.0)	140	(18.5)
	12 時間以上～24 時間未満	77	(37.2)	76	(37.1)	230	(41.7)	214	(38.7)	597	(39.4)	300	(39.6)
	24 時間以上～36 時間未満	76	(36.7)	63	(30.7)	137	(24.8)	142	(25.7)	418	(27.6)	194	(25.6)
	36 時間以上～48 時間未満	28	(13.5)	40	(19.5)	66	(12.0)	88	(15.9)	222	(14.6)	118	(15.6)
	48 時間以上	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.4)	7	(0.5)	5	(0.7)
	算術平均値±標準偏差		24.61±10.63		25.43±11.42		21.71±11.46		23.18±12.58		23.14±11.83		23.04±12.23
中央値 (最小値,最大値)		24.20 (2.9,49.7)		24.40 (2.9,48.0)		20.60 (2.3,92.0)		21.90 (1.7,118.5)		22.00 (1.7,118.5)		21.80 (1.9,114.0)	
初発患者との関係	親	147	(71.0)	138	(67.3)	479	(86.8)	473	(85.5)	1237	(81.5)	619	(81.8)
	兄弟姉妹	48	(23.2)	53	(25.9)	68	(12.3)	75	(13.6)	244	(16.1)	115	(15.2)
	子	4	(1.9)	2	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	7	(0.5)	5	(0.7)
	配偶者	2	(1.0)	4	(2.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.5)	5	(0.7)
	その他	6	(2.9)	8	(3.9)	3	(0.5)	4	(0.7)	21	(1.4)	13	(1.7)
登録時ウィルス型・亜型の判定	陰性	198	(95.7)	189	(92.2)	493	(89.3)	497	(89.9)	1377	(90.8)	673	(88.9)
	AH1-2009 型	9	(4.3)	16	(7.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	25	(1.6)	14	(1.8)
	AH1 型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	AH3 型	0	(0.0)	0	(0.0)	58	(10.5)	53	(9.6)	111	(7.3)	69	(9.1)
	B 型	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.5)	4	(0.3)	1	(0.1)
	混合型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.1.3-1 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (3/3)

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	207	205	552	553	1517	757					
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
インフルエンザワクチン接種の有無	なし	138	(66.7)	141	(68.8)	552	(100.0)	553	(100.0)	1384	(91.2)	675	(89.2)
	あり	69	(33.3)	64	(31.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	133	(8.8)	82	(10.8)
喫煙習慣の有無	なし	162	(78.3)	168	(82.0)	443	(80.3)	450	(81.4)	1223	(80.6)	640	(84.5)
	あり	45	(21.7)	37	(18.0)	109	(19.7)	103	(18.6)	294	(19.4)	117	(15.5)
喫煙習慣の有無 (20歳以上)	なし	116	(72.0)	119	(77.3)	378	(77.9)	377	(78.5)	990	(77.3)	524	(81.9)
	あり	45	(28.0)	35	(22.7)	107	(22.1)	103	(21.5)	290	(22.7)	116	(18.1)
合併症の有無	なし	154	(74.4)	153	(74.6)	413	(74.8)	411	(74.3)	1131	(74.6)	558	(73.7)
	あり	53	(25.6)	52	(25.4)	139	(25.2)	142	(25.7)	386	(25.4)	199	(26.3)
	i) 免疫機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ii) 代謝性疾患	2	(1.0)	2	(1.0)	2	(0.4)	5	(0.9)	11	(0.7)	3	(0.4)
	iii) 慢性呼吸器疾患	9	(4.3)	4	(2.0)	11	(2.0)	11	(2.0)	35	(2.3)	28	(3.7)
	iv) 慢性腎機能障害	0	(0.0)	2	(1.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.3)	1	(0.1)
	v) 慢性心疾患	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.3)
	i)~v)のいずれか	11	(5.3)	9	(4.4)	14	(2.5)	17	(3.1)	51	(3.4)	33	(4.4)
ハイリスク	i) 高齢者 (65歳以上)	4	(1.9)	2	(1.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.5)	0	(0.0)
	ii) 高齢者 (65歳以上) もしくは合併症 (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) を有する被験者	13	(6.3)	11	(5.4)	14	(2.5)	17	(3.1)	55	(3.6)	33	(4.4)

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.1.1.1 有害事象発現被験者数

有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2.1-1 に示す。

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。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 3.9% (59/1517)、プラセボ群で 2.5% (19/757) であった。CS-8958 群全体とプラセボ群で、有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-1 有害事象発現被験者数

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数	207	205	205	552	552	553	553	1517	1517	757	757	
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象	すべて	28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
	関連あり	8	(3.9)	8	(3.9)	17	(3.1)	26	(4.7)	59	(3.9)	19	(2.5)
重篤な有害事象	すべて	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
軽度の有害事象 ^a	すべて	17	(8.2)	15	(7.3)	35	(6.3)	40	(7.2)	107	(7.1)	41	(5.4)
	関連あり	7	(3.4)	7	(3.4)	14	(2.5)	22	(4.0)	50	(3.3)	17	(2.2)
中等度の有害事象 ^a	すべて	10	(4.8)	14	(6.8)	39	(7.1)	32	(5.8)	95	(6.3)	54	(7.1)
	関連あり	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	4	(0.7)	8	(0.5)	2	(0.3)
重度の有害事象 ^a	すべて	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	関連あり	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
有害事象発現による中止 (すべて)		1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

a: 同一被験者に有害事象が複数発現した場合は、程度の重い方を優先して集計

2.1.1.2 有害事象の発現状況

事象別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2.1-2 に示す。

CS-8958 群全体で発現した有害事象のうち、比較的良好に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 CS-8958 群全体とプラセボ群を比較すると、CS-8958 群全体は発現率が高い傾向であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニ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 2.7.4.2.1-2 事象別の有害事象発現被験者数 (1/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	207		205		552		553		1517		757		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
眼障害	全体	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アレルギー性結膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	角膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	全体	4	(1.9)	2	(1.0)	11	(2.0)	5	(0.9)	22	(1.5)	12	(1.6)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.3)	1	(0.1)
	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	下痢	4	(1.9)	2	(1.0)	5	(0.9)	1	(0.2)	12	(0.8)	8	(1.1)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	歯根嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	アセトン血性嘔吐症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2	(1.0)	4	(2.0)	6	(1.1)	4	(0.7)	16	(1.1)	3	(0.4)
	悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.4)	7	(0.5)	0	(0.0)
	発熱	2	(1.0)	3	(1.5)	2	(0.4)	2	(0.4)	9	(0.6)	3	(0.4)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-2 事象別の有害事象発現被験者数 (2/5)

投与群	CS-8958 20 mg	CS-8958 40 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 群	プラセボ群							
	週 1 回投与群	週 1 回投与群	2 回投与群	3 回投与群	全体	併合							
評価被験者数	207	205	552	553	1517	757							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数		28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
感染症および寄生虫症	全体	10	(4.8)	12	(5.9)	26	(4.7)	29	(5.2)	77	(5.1)	50	(6.6)
	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.7)
	膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	3	(0.5)	7	(0.5)	4	(0.5)
	麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	7	(3.4)	10	(4.9)	12	(2.2)	18	(3.3)	47	(3.1)	28	(3.7)
	歯冠周囲炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	咽頭炎	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)	7	(0.5)	3	(0.4)
	マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	β溶血性レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ウイルス性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	細菌性腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	凍瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-2 事象別の有害事象発現被験者数 (3/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		207		205		552		553		1517		757
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
臨床検査	全体	5	(2.4)	6	(2.9)	9	(1.6)	19	(3.4)	39	(2.6)	15	(2.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.5)	7	(0.5)	4	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	7	(0.5)	5	(0.7)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.3)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	1	(0.5)	3	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	7	(0.5)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	3	(0.5)	7	(0.5)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.9)	7	(0.5)	1	(0.1)
	尿中血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	低蛋白血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニ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 2.7.4.2.1-2 事象別の有害事象発現被験者数 (4/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	207		205		552		553		1517		757		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	背部痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	全体	3	(1.4)	4	(2.0)	10	(1.8)	6	(1.1)	23	(1.5)	5	(0.7)
	頰腕症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	頭痛	2	(1.0)	4	(2.0)	7	(1.3)	6	(1.1)	19	(1.3)	4	(0.5)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
	腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)	
生殖系および乳房障害	全体	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	月経困難症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	6	(2.9)	4	(2.0)	16	(2.9)	9	(1.6)	35	(2.3)	12	(1.6)
	喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	咳嗽	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.3)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
	鼻漏	0	(0.0)	2	(1.0)	3	(0.5)	0	(0.0)	5	(0.3)	2	(0.3)
	上気道の炎症	3	(1.4)	1	(0.5)	11	(2.0)	7	(1.3)	22	(1.5)	5	(0.7)
	口腔咽頭痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-2 事象別の有害事象発現被験者数 (5/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数												
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
	有害事象発現被験者数	28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
	皮膚および皮下組織障害												
	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.7)
	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)
	皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)
	血管障害												
	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	レイノー現象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.1.1.3 関連ありの有害事象の発現状況

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の事象別の発現被験者数を表 2.7.4.2.1-3 に示す。

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象のうち、CS-8958 群全体で発現率が 1.0%以上の有害事象は認められなかった。3 名以上で発現した有害事象を抽出すると、下痢 (CS-8958 群全体 0.7% [10/1517]、プラセボ群 0.8% [6/757])、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (CS-8958 群全体 0.4% [6/1517]、プラセボ群 0.5% [4/757])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (CS-8958 群全体 0.4% [6/1517]、プラセボ群 0.5% [4/757])、C-反応性蛋白増加 (CS-8958 群全体 0.3% [4/1517]、プラセボ群 0.0% [0/757])、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 (CS-8958 群全体 0.4% [6/1517]、プラセボ群 0.3% [2/757])、尿中ブドウ糖陽性 (CS-8958 群全体 0.3% [4/1517]、プラセボ群 0.0% [0/757])、尿中血陽性 (CS-8958 群全体 0.2% [3/1517]、プラセボ群 0.3% [2/757])、白血球数増加 (CS-8958 群全体 0.3% [5/1517]、プラセボ群 0.0% [0/757])、頭痛 (CS-8958 群全体 0.5% [8/1517]、プラセボ群 0.0% [0/757]) が認められた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニ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 2.7.4.2.1-3 事象別の関連ありの有害事象の発現状況 (1/3)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		207		205		552		553		1517		757
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		8	(3.9)	8	(3.9)	17	(3.1)	26	(4.7)	59	(3.9)	19	(2.5)
胃腸障害	全体	4	(1.9)	1	(0.5)	6	(1.1)	4	(0.7)	15	(1.0)	7	(0.9)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	下痢	4	(1.9)	1	(0.5)	4	(0.7)	1	(0.2)	10	(0.7)	6	(0.8)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-3 事象別の関連ありの有害事象の発現状況 (2/3)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数	207	205	205	552	552	553	553	1517	1517	757	757	
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		8	(3.9)	8	(3.9)	17	(3.1)	26	(4.7)	59	(3.9)	19	(2.5)
臨床検査	全体	3	(1.4)	3	(1.5)	7	(1.3)	18	(3.3)	31	(2.0)	11	(1.5)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	6	(0.4)	4	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	6	(0.4)	4	(0.5)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)	1	(0.1)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.5)	6	(0.4)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	4	(0.3)	0	(0.0)
	尿中血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	全体	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	3	(0.5)	8	(0.5)	0	(0.0)
	頭痛	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	3	(0.5)	8	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-3 事象別の関連ありの有害事象の発現状況 (3/3)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	207		205		552		553		1517		757		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		8	(3.9)	8	(3.9)	17	(3.1)	26	(4.7)	59	(3.9)	19	(2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.1.1.4 重症度別の解析

2.1.1.4.1 重症度別の有害事象の発現状況

有害事象の重症度別の発現被験者数を表 2.7.4.2.1-1 に、事象別の発現被験者数を表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に示す。

軽度の有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 7.1% (107/1517)、プラセボ群で 5.4% (41/757)、中等度の有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 6.3% (95/1517)、プラセボ群で 7.1% (54/757) であった。CS-8958 群全体とプラセボ群で軽度又は中等度の有害事象の発現率に大きな違いはなかった。重度の有害事象は CS-8958 群全体で認められた下痢の 1 名のみであった。重度の有害事象の詳細を 2.7.4.2.1.4.1 に示す。

2.1.1.4.2 重症度別の関連ありの有害事象の発現状況

治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象の重症度別の発現被験者数を表 2.7.4.2.1-1 に、事象別の発現被験者数を表 2.7.4.7-6 及び表 2.7.4.7-7 に示す。

軽度の関連ありの有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 3.3% (50/1517)、プラセボ群で 2.2% (17/757)、中等度の関連ありの有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 0.5% (8/1517)、プラセボ群で 0.3% (2/757) であった。CS-8958 群全体とプラセボ群で軽度又は中等度の関連ありの有害事象の発現率に大きな違いはなかった。重度の関連ありの有害事象は CS-8958 群全体で認められた下痢の 1 名のみであった。

2.1.1.5 背景因子の解析

2.1.1.5.1 背景因子別の有害事象の発現状況

背景因子別の有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-4 に示す。

CS-8958 群全体で、年齢別の有害事象発現率は、10 歳未満で 6.3% (3/48)、10～19 歳で 15.9% (30/189)、20 歳以上で 13.3% (170/1280) であった。性別では、男性で 14.2% (34/240)、女性で 13.2% (169/1277) であった。ハイリスク被験者では、65 歳以上の高齢者で 14.3% (1/7)、高齢者 (65 歳以上) もしくは合併症 (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) を有する被験者で 7.3% (4/55) であった。CS-8958 群全体とプラセボ群で、背景因子別の有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-4 背景因子別の有害事象発現状況

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		207		205		552		553		1517		757	
項目		被験 者数	発現被験 者数(%)	被験 者数	発現被験 者数(%)	被験 者数	発現被験 者数(%)	被験 者数	発現被験 者数(%)	被験 者数	発現被験 者数(%)	被験 者数	発現被験 者数(%)
年齢 (歳)	10 歳未満	22	1(4.5)	26	2(7.7)	-	-	-	-	48	3(6.3)	28	5(17.9)
	10~19 歳	24	3(12.5)	25	3(12.0)	67	15(22.4)	73	9(12.3)	189	30(15.9)	89	12(13.5)
	20 歳以上	161	24(14.9)	154	24(15.6)	485	59(12.2)	480	63(13.1)	1280	170(13.3)	640	78(12.2)
性別	男	53	4(7.5)	51	6(11.8)	68	12(17.6)	68	12(17.6)	240	34(14.2)	115	17(14.8)
	女	154	24(15.6)	154	23(14.9)	484	62(12.8)	485	60(12.4)	1277	169(13.2)	642	78(12.1)
喫煙習慣 の有無	なし	162	23(14.2)	168	26(15.5)	443	58(13.1)	450	55(12.2)	1223	162(13.2)	640	74(11.6)
	あり	45	5(11.1)	37	3(8.1)	109	16(14.7)	103	17(16.5)	294	41(13.9)	117	21(17.9)
喫煙習慣の有 無 (20 歳以上)	なし	116	19(16.4)	119	21(17.6)	378	44(11.6)	377	46(12.2)	990	130(13.1)	524	57(10.9)
	あり	45	5(11.1)	35	3(8.6)	107	15(14.0)	103	17(16.5)	290	40(13.8)	116	21(18.1)
合併症 の有無	なし	154	18(11.7)	153	24(15.7)	413	55(13.3)	411	48(11.7)	1131	145(12.8)	558	61(10.9)
	あり	53	10(18.9)	52	5(9.6)	139	19(13.7)	142	24(16.9)	386	58(15.0)	199	34(17.1)
	i)免疫機能不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ii)代謝性疾患	2	0(0.0)	2	0(0.0)	2	0(0.0)	5	1(20.0)	11	1(9.1)	3	2(66.7)
	iii)慢性呼吸器疾患	9	0(0.0)	4	1(25.0)	11	1(9.1)	11	1(9.1)	35	3(8.6)	28	7(25.0)
	iv)慢性腎機能障害	-	-	2	0(0.0)	1	0(0.0)	2	0(0.0)	5	0(0.0)	1	0(0.0)
	v)慢性心疾患	-	-	1	0(0.0)	1	1(100.0)	-	-	2	1(50.0)	2	1(50.0)
	i)~v)のいずれか	11	0(0.0)	9	1(11.1)	14	1(7.1)	17	2(11.8)	51	4(7.8)	33	10(30.3)
ハイリスク	i)高齢者 (65 歳以上)	4	0(0.0)	2	0(0.0)	1	1(100.0)	-	-	7	1(14.3)	-	-
	ii)高齢者 (65 歳以上) もしくは合併症 (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) を有する被験者	13	0(0.0)	11	1(9.1)	14	1(7.1)	17	2(11.8)	55	4(7.3)	33	10(30.3)

2.1.1.5.2 背景因子別の関連ありの有害事象の発現状況

背景因子別の治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象発現状況を表 2.7.4.7-8 に示す。

CS-8958 群全体で関連ありの年齢別の有害事象発現率は、10 歳未満で 0.0% (0/48)、10～19 歳で 3.2% (6/189)、20 歳以上で 4.1% (53/1280) であった。性別では、男性で 4.2% (10/240)、女性で 3.8% (49/1277) であった。ハイリスク被験者では、65 歳以上の高齢者で 0.0% (0/7)、高齢者 (65 歳以上) もしくは合併症 (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) を有する被験者で 3.6% (2/55) であった。CS-8958 群全体とプラセボ群で、背景因子別の有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

2.1.1.6 有害事象発現の経日推移

有害事象発現の経日推移を表 2.7.4.7-9 に、関連ありの有害事象発現の経日推移を表 2.7.4.7-10 に示す。

CS-8958 各投与群別に発現日ごとの有害事象を集計した。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。

2.1.2 死亡

安全性評価対象臨床試験で治験期間中に死亡に至った被験者は認められなかった。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

安全性評価対象臨床試験で重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.1.1.2.1 に記載したとおり、有害事象のうち、「重度の有害事象」及び「中止に至った有害事象」を「その他の重要な有害事象」とし、以下に記述する。

2.1.4.1 重度の有害事象

重度の有害事象を表 2.7.4.2.1-5 に示す。

治験実施計画書では重度の有害事象を治験を中止すべき程度の有害事象と定義した。重度の有害事象は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 1 名に認められた下痢 (CS-8958 群全体で 0.1%) のみであった。同事象は治験薬の 1 回目投与当日に発症し、投与 3 日後から処置薬が投与され、投与 7 日後に回復が確認された。治験責任医師は再発の可能性が否定できないと考えて治験を中止したため、2 回目の投与は行わず治験を中止し、治験薬との因果関係を「関連あり」と判定した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-5 重度の有害事象

投与群	年齢 性別	有害事象名 基本語 ^a	発現まで の日数 ^b	重篤度	治験薬投与 処置	転帰 持続期間 ^c	治験薬との 因果関係
CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	31 歳 女	下痢	0 日	非重篤	中止 薬物治療	回復 8 日間	関連あり

a: MedDRA/J Ver.12.1 の基本語で読み替えた有害事象名

b: 発現までの日数: 発現日 - 1 回目の治験薬投与日

c: 持続期間: 消失日 - 発現日 + 1 日

2.1.4.2 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 1 名に発現した下痢のみであった。同有害事象は 2.7.4.2.1.4.1 での記述事象と同一事象である。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別大分類ごとの有害事象の発現状況を表 2.7.4.2.1-6 に、治験薬との因果関係が関連ありの有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-7 に示す。

CS-8958 群全体で発現した有害事象のうち、器官別大分類で発現率が 1.0%以上であったのは、感染症および寄生虫症 (CS-8958 群全体 5.1% [77/1517]、プラセボ群 6.6% [50/757])、臨床検査 (CS-8958 群全体 2.6% [39/1517]、プラセボ群 2.0% [15/757])、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])、神経系障害 (CS-8958 群全体 1.5% [23/1517]、プラセボ群 0.7% [5/757])、胃腸障害 (CS-8958 群全体 1.5% [22/1517]、プラセボ群 1.6% [12/757])、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]) であった。CS-8958 群全体で呼吸器、胸郭および縦隔障害、神経系障害、及び一般・全身障害および投与部位の状態の器官別大分類で有害事象の発現率がプラセボ群と比較して高かったが、その他の器官別大分類では CS-8958 群全体とプラセボ群で有害事象の発現率に大きな違いはなかった。なお、CS-8958 群全体でプラセボ群と比較して有害事象の発現率が高かった。これらの各器官別大分類での有害事象発現状況を、以下に要約した。「臨床検査」は 2.7.4.3.1 に記載した。

また、CS-8958 群全体で発現した関連ありの有害事象のうち、器官別大分類で発現率が 1.0%以上であった有害事象は、臨床検査 (CS-8958 群全体 2.0% [31/1517]、プラセボ群 1.5% [11/757])、胃腸障害 (CS-8958 群全体 1.0% [15/1517]、プラセボ群 0.9% [7/757]) であった。関連ありの有害事象では、その他の器官別大分類を含め、CS-8958 群全体とプラセボ群で発現率に大きな違いはなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-6 器官別大分類ごとの有害事象発現状況

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数	207		205		552		553		1517		757	
器官別大分類	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数	28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
眼障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	4	(1.9)	2	(1.0)	11	(2.0)	5	(0.9)	22	(1.5)	12	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.0)	4	(2.0)	6	(1.1)	4	(0.7)	16	(1.1)	3	(0.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	10	(4.8)	12	(5.9)	26	(4.7)	29	(5.2)	77	(5.1)	50	(6.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
臨床検査	5	(2.4)	6	(2.9)	9	(1.6)	19	(3.4)	39	(2.6)	15	(2.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
神経系障害	3	(1.4)	4	(2.0)	10	(1.8)	6	(1.1)	23	(1.5)	5	(0.7)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6	(2.9)	4	(2.0)	16	(2.9)	9	(1.6)	35	(2.3)	12	(1.6)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.7)
血管障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.2.1-7 器官別大分類ごとの有害事象発現状況（関連あり）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数	207		205		552		553		1517		757	
器官別大分類	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数	8	(3.9)	8	(3.9)	17	(3.1)	26	(4.7)	59	(3.9)	19	(2.5)
胃腸障害	4	(1.9)	1	(0.5)	6	(1.1)	4	(0.7)	15	(1.0)	7	(0.9)
一般・全身障害および投与部位 の状態	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	3	(1.4)	3	(1.5)	7	(1.3)	18	(3.3)	31	(2.0)	11	(1.5)
神経系障害	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	3	(0.5)	8	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.1.5.1 呼吸器、胸郭および縦隔障害

呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類される有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 2.3% (35/1517)、プラセボ群で 1.6% (12/757) であり、プラセボ群と比較して CS-8958 群全体で上気道の炎症 (CS-8958 群全体 1.5% [22/1517]、プラセボ群 0.7% [5/757]) の発現率が高かった。呼吸器、胸郭および縦隔障害で、治験薬との因果関係が関連ありの有害事象は、CS-8958 群全体で 1 名 (0.1%) に発現した口腔咽頭痛のみであった。

2.1.5.2 神経系障害

神経系障害に分類される有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 1.5% (23/1517)、プラセボ群で 0.7% (5/757) であり、そのうち治験薬との因果関係が関連ありの有害事象は、CS-8958 群全体で 0.5% (8/1517)、プラセボ群で 0.0% (0/757) であり、プラセボ群と比較して CS-8958 群全体で頭痛 (CS-8958 群全体 1.3% [19/1517]、プラセボ群 0.5% [4/757]) の発現率が高かった。神経系障害で治験薬との因果関係が関連ありの有害事象は、CS-8958 群全体で 8 名 (0.5%) に発現した頭痛であった。

2.1.5.3 一般・全身障害および投与部位の状態

一般・全身障害および投与部位の状態に分類される有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 1.1% (16/1517)、プラセボ群で 0.4% (3/757) であり、プラセボ群と比較して CS-8958 群全体で悪寒 (CS-8958 群全体 0.1% [1/1517]、プラセボ群 0.0% [0/757])、疲労 (CS-8958 群全体 0.5% [7/1517]、プラセボ群 0.0% [0/757])、及び発熱 (CS-8958 群全体 0.6% [9/1517]、プラセボ群 0.4% [3/757]) の発現率が高かった。一般・全身障害および投与部位の状態で、治験薬との因果関係が関連ありの有害事象は、CS-8958 群全体で 2 名 (0.1%) に発現した発熱であった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象は発現しなかった。その他の重要な有害事象の被験者ごとの有害事象は [2.7.4.2.1.4](#) に記載した。

3. 臨床検査値の評価

治験責任医師又は治験分担医師は治験開始時及び治験終了時（又は中止時）に採血、採尿を行い、検査項目ごとに治験薬投与前後の基準値逸脱の有無を確認した。基準範囲から逸脱した検査項目を、「生理的変動」、「インフルエンザ発症による変動」、「その他の変動」、「臨床的に有意な異常変動」に分類し、「臨床的に有意な異常変動」を有害事象として取り扱った。

3.1 臨床検査値異常の有害事象の発現状況

臨床検査値異常の有害事象の発現状況を表 2.7.4.3.1-1 に示す。

臨床検査値異常の有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 2.6% (39/1517)、プラセボ群で 2.0% (15/757) であり、そのうち治験薬との因果関係が関連ありの有害事象の発現率は、CS-8958 群全体で 2.0% (31/1517)、プラセボ群で 1.5% (11/757) であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.3.1-1 臨床検査値異常の有害事象発現状況

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数	207		205		552		553		1517		757	
事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
全体	5	(2.4)	6	(2.9)	9	(1.6)	19	(3.4)	39	(2.6)	15	(2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.5)	7	(0.5)	4	(0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	7	(0.5)	5	(0.7)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.3)
血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	1	(0.5)	3	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	7	(0.5)	0	(0.0)
好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	3	(0.5)	7	(0.5)	2	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.9)	7	(0.5)	1	(0.1)
尿中血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
好酸球百分率増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

3.2 臨床検査値の平均値の投与前後の変化

J307 試験での CS-8958 群全体での臨床検査値の平均値の投与前後の変化の要約を表 2.7.4.3.2-1 及び表 2.7.4.7-30 に、J306 試験での CS-8958 各投与群の臨床検査値の平均値の投与前後の変化を表 2.7.4.7-31 及び表 2.7.4.7-32 に示す。

J307 試験では、投与前後で臨床的に特記すべき変動は認められなかった。また、J306 試験でも同様に、投与前後で臨床的に特記すべき変動は認められなかった。

表 2.7.4.3.2-1 臨床検査値の投与前後の変化（定量値）：J307 試験

検査項目	単位	投与前			投与後			変化量			
		被験者数	算術平均値	標準偏差	被験者数	算術平均値	標準偏差	算術平均値	標準偏差		
血液学的検査	白血球数	/ μ L	1096	6307.8	1697.5	1096	6207.1	1727.8	-102.8	1514.1	
	赤血球数	$\times 10^4/\mu$ L	1097	421.4	35.5	1098	418.2	34.7	-2.9	19.2	
	ヘモグロビン	g/dL	1097	12.72	1.44	1098	12.62	1.43	-0.10	0.55	
	ヘマトクリット値	%	1097	37.56	3.78	1098	37.20	3.74	-0.35	1.72	
	血小板数	$\times 10^4/\mu$ L	1086	24.20	5.76	1087	24.16	5.86	-0.01	3.56	
	白血球分画	好中球	%	1098	57.90	9.02	1099	58.17	8.88	0.18	8.92
		好酸球	%	1098	2.73	2.22	1099	2.70	2.16	-0.02	1.55
		好塩基球	%	1098	0.43	0.39	1099	0.48	0.41	0.05	0.55
		単球	%	1098	6.63	2.02	1099	6.73	2.03	0.11	2.20
		リンパ球	%	1098	32.31	8.04	1099	31.92	7.98	-0.31	7.84
血液生化学検査	総蛋白	g/dL	1105	7.29	0.39	1102	7.20	0.38	-0.09	0.35	
	アルブミン	g/dL	1105	4.50	0.23	1102	4.44	0.23	-0.05	0.23	
	A/G 比	-	1105	1.63	0.21	1102	1.64	0.22	0.00	0.15	
	総ビリルビン	mg/dL	1105	0.56	0.25	1102	0.55	0.26	-0.01	0.22	
	AST (GOT)	IU/L/37°C	1105	22.2	7.5	1102	22.3	11.4	0.1	9.0	
	ALT (GPT)	IU/L/37°C	1105	18.3	12.7	1102	18.0	14.2	-0.3	7.5	
	ALP	IU/L/37°C	1105	256.0	229.5	1102	257.4	227.5	1.6	36.1	
	γ -GT (γ -GTP)	IU/L/37°C	1105	20.6	31.2	1102	20.7	30.7	0.1	10.5	
	LDH	IU/L/37°C	1105	162.3	35.0	1102	162.3	40.4	0.0	26.2	
	BUN	mg/dL	1105	12.3	2.9	1102	12.5	2.9	0.1	2.6	
	クレアチニン	mg/dL	1105	0.557	0.099	1102	0.561	0.102	0.004	0.051	
	Na	mEq/L	1105	139.8	1.6	1102	140.0	1.7	0.2	2.0	
	K	mEq/L	1105	4.13	0.32	1102	4.07	0.35	-0.07	0.38	
CRP	mg/dL	1105	0.08	0.25	1102	0.13	0.39	0.05	0.42		

3.3 臨床的に重要な臨床検査値異常

臨床検査値異常により治験を中止した被験者はいなかった。

4. バイタルサイン、身体的所見、及び安全性に関連する他の観察項目

安全性評価対象臨床試験で、脈拍数及び血圧は観察項目に設定しなかった。その他の身体的所見及び安全性に関する観察項目も設定しなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

有害事象の発現状況を背景因子別に層別解析した結果を [2.7.4.2.1.1.5.1](#) 及び [2.7.4.2.1.1.5.2](#) に記載した。

背景因子の相違による有害事象の発現率への影響は認められなかった。

5.1.1 小児及び未成年の被験者

10歳未満及び10歳代（10～19歳）の被験者それぞれの投与群別の有害事象発現者数の内訳を表 [2.7.4.5.1-1](#) に示す。10歳未満及び10歳代の被験者での事象別の有害事象発現被験者数を表 [2.7.4.5.1-2](#) 及び表 [2.7.4.5.1-3](#) に、それぞれの治験薬との因果関係が関連ありの有害事象発現被験者数を表 [2.7.4.7-14](#) 及び表 [2.7.4.7-15](#) に示す。

10歳未満（J306試験のみ）はCS-8958群全体で48名であり、その内訳はCS-8958 20 mg 週1回投与群22名及びCS-8958 40 mg 週1回投与群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、その内訳はCS-8958 20 mg 週1回投与群24名、CS-8958 40 mg 週1回投与群25名、CS-8958 20 mg 2回投与群67名、CS-8958 20 mg 3回投与群73名であった。

10歳未満の被験者でのCS-8958群全体の有害事象発現率は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CS-8958群全体の有害事象発現率は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。安全性評価対象臨床試験では、これらの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。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.5.1-1 有害事象発現被験者数（10歳未満、10歳代）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群	
	被験 者数	発現 被験 者数 (%)	被験 者数	発現 被験 者数 (%)	被験 者数	発現 被験 者数 (%)	被験 者数	発現 被験 者数 (%)	被験 者数	発現 被験 者数 (%)	被験 者数	発現 被験 者数 (%)
10歳未満	22	1 (4.5)	26	2 (7.7)	-	-	-	-	48	3 (6.3)	28	5 (17.9)
10～19歳	24	3 (12.5)	25	3 (12.0)	67	15 (22.4)	73	9 (12.3)	189	30 (15.9)	89	12 (13.5)
全体	207	28 (13.5)	205	29 (14.1)	552	74 (13.4)	553	72 (13.0)	1517	203 (13.4)	757	95 (12.5)

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.5.1-2 事象別の有害事象発現被験者数（10歳未満）

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数											
	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		1	(4.5)	2	(7.7)	-	-	-	-	3	(6.3)	5	(17.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	2	(7.1)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	2	(7.1)
臨床検査	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	2	(7.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
神経系障害	全体	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1	(4.5)	1	(3.8)	-	-	-	-	2	(4.2)	0	(0.0)
	咳嗽	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	1	(4.5)	0	(0.0)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.5.1-3 事象別の有害事象発現被験者数（10歳代）（1/2）

投与群	CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数												
評価被験者数	24		25		67		73		189		89		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		3	(12.5)	3	(12.0)	15	(22.4)	9	(12.3)	30	(15.9)	12	(13.5)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)	3	(1.6)	3	(3.4)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(2.2)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
	アセトン血性嘔吐症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(1.1)
	悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	全体	2	(8.3)	1	(4.0)	3	(4.5)	7	(9.6)	13	(6.9)	3	(3.4)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(2.7)	3	(1.6)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	2	(8.3)	1	(4.0)	2	(3.0)	3	(4.1)	8	(4.2)	3	(3.4)
	鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
	扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	凍瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
臨床検査	全体	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	3	(1.6)	2	(2.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	2	(1.1)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(1.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(1.1)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.5.1-3 事象別の有害事象発現被験者数（10歳代）（2/2）

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		24		25		67		73		189		89	
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		3	(12.5)	3	(12.0)	15	(22.4)	9	(12.3)	30	(15.9)	12	(13.5)
神経系障害	全体	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
	頭痛	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	(0.0)	1	(4.0)	5	(7.5)	1	(1.4)	7	(3.7)	4	(4.5)
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
	鼻漏	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(1.1)
	上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.5)	1	(1.4)	4	(2.1)	1	(1.1)

MedDRA/J Version 15.0

5.1.2 ハイリスク被験者

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。これらに該当する被験者をハイリスク被験者と定義し、これらの被験者について集計を行った。

ハイリスク被験者での事象別の有害事象発現被験者数を表 2.7.4.5.1-4 に、治験薬との因果関係が関連ありの有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7-29 に示す。

CS-8958 群全体の被験者のうち、ハイリスク被験者は55名であり、有害事象発現率は7.3% (4/55) であった。CS-8958 群全体でのすべての被験者の有害事象発現率13.4% (203/1517) と比較して、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。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.5.1-4 事象別の有害事象発現被験者数（ハイリスク被験者）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	13	11	14	17	55	33							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(7.1)	2	(11.8)	4	(7.3)	10	(30.3)	
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(12.1)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.1)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(15.2)
	気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.1)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.1)
	マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
臨床検査	全体	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(7.1)	2	(11.8)	4	(7.3)	1	(3.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(1.8)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(5.9)	2	(3.6)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(3.6)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
	喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)

MedDRA/J Version 15.0

5.2 外因性要因

喫煙習慣の有無による有害事象発現率を表 2.7.4.5.2-1 に示す。

喫煙習慣の有無により、有害事象発現状況に大きな違いはなかった。

表 2.7.4.5.2-1 喫煙習慣別有害事象発現率

項目	投与群	CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
	評価被験者数	1517		757	
		被験者数	発現被験者数(%)	被験者数	発現被験者数(%)
喫煙習慣の有無	なし	1223	162(13.2)	640	74(11.6)
	あり	294	41(13.9)	117	21(17.9)

5.3 薬物相互作用

安全性評価対象臨床試験で、薬物相互作用は検討しなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

安全性評価対象臨床試験の治験実施計画書では、「妊娠又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、治験期間中に妊娠を希望する者」を除外基準として定めており、妊娠及び授乳時の使用については検討しなかった。

5.5 過量投与

規定を超えるキャピティ数吸入した被験者はいなかった。

5.6 薬物乱用

安全性評価対象臨床試験で、薬物乱用に関する安全性情報は収集されなかった。

5.7 離脱症状及び反跳現象

安全性評価対象臨床試験で、離脱症状及び反跳現象に関する安全性情報は収集されなかった。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

器官別大分類で神経系障害及び精神障害に分類される有害事象の一覧を表 2.7.4.5.8-1 に示す。

CS-8958 群全体での神経系障害に分類される有害事象の発現率は、頭痛が 1.3% (19/1517)、片頭痛が 0.1% (2/1517)、頸腕症候群が 0.1% (1/1517)、及び体位性めまいが 0.1% (1/1517) であった。精神障害に分類される有害事象の発現は認められなかった。自動車運転及び機械操作に対して影響する可能性があると考えられる失神や傾眠、感覚鈍麻などの有害事象は確認されなかった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.5.8-1 有害事象発現状況（神経系障害）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	207		205		552		553		1517		757		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		28	(13.5)	29	(14.1)	74	(13.4)	72	(13.0)	203	(13.4)	95	(12.5)
神経系障害	全体	3	(1.4)	4	(2.0)	10	(1.8)	6	(1.1)	23	(1.5)	5	(0.7)
	頰腕症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	頭痛	2	(1.0)	4	(2.0)	7	(1.3)	6	(1.1)	19	(1.3)	4	(0.5)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

6. 市販後データ

6.1 市販後データの概要

CS-8958 は日本で 2010 年 9 月 10 日に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療を効能・効果として製造販売承認を取得し、2010 年 10 月 19 日より販売されている。なお、日本以外の国では CS-8958 は販売されていない。

本項で記述した市販後の安全性データは、2012 年 8 月 31 日までの新医療用医薬品に関する安全性定期報告書に基づいた。同報告書には 2010 年 9 月 10 日から 2012 年 3 月 9 日（第 1 回: 2010 年 9 月 10 日～2011 年 3 月 9 日、第 2 回: 2011 年 3 月 10 日～2011 年 9 月 9 日、第 3 回: 2011 年 9 月 10 日～2012 年 3 月 9 日）まで集積された自発報告、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果、製造販売後臨床試験の成績が含まれる。このうち、特定使用成績調査ではウイルスの薬剤感受性の評価を目的とした調査であり、安全性データは収集されなかった。使用成績調査及び製造販売後臨床試験の概要を表 2.7.4.6.1-1 及び表 2.7.4.6.1-2 に示す。

表 2.7.4.6.1-1 使用成績調査の概要

調査目的	使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況及び安全性・有効性に関する問題点を把握する。
対象患者	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者
目標／調査患者数	3000/3725 名
安全性評価患者数	3542 名
調査期間（状況）	2010 年 11 月 1 日～2011 年 4 月 30 日（終了）
調査方法	中央登録方式

表 2.7.4.6.1-2 製造販売後臨床試験の概要

調査目的	慢性呼吸器疾患を有する 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本剤の安全性・有効性を検討する。本試験は第 III 相臨床試験（治験実施計画書番号: CS8958-A-J305）として開始したが、2010 年 9 月の製造販売承認後は、製造販売後臨床試験に切り替えて実施した。
対象患者	慢性呼吸器疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患など）を有する A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者
目標／調査患者数	200 名（CS-8958 40 mg 群: 100 名、オセルタミビルリン酸塩群: 100 名）／202 名（CS-8958 40 mg 群: 102 名、オセルタミビルリン酸塩群: 100 名）
調査期間	2009 年 11 月～2011 年 3 月（終了）
調査方法	試験デザイン: 多施設共同、無作為化、実薬対照、2 群並行群間二重盲検比較試験 投与量、及び投与方法: CS-8958 40 mg 又はそのプラセボを 1 日 1 回単回吸入投与した。また、オセルタミビルリン酸塩 75 mg 又はそのプラセボを 1 日 2 回 5 日間経口投与した。

6.2 使用成績調査

CS-8958 の使用実態下での未知副作用の検出、並びに安全性及び有効性に関する問題点を把握することを目的として、使用成績調査が 2010 年 11 月 1 日から 2011 年 4 月 30 日に実施された。787 施設から 3732 名が登録され、3725 名の調査票を収集した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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

使用成績調査の副作用・感染症の発現状況を表 2.7.4.6.2-1 及び表 2.7.4.6.2-2 に示す。安全性評価対象 3542 名の副作用発現率は、1.41% (50/3542) であり、主な副作用とその発現率は異常行動・言動等の精神障害で 0.48% (17/3542)、下痢、悪心等の胃腸障害で 0.45% (16/3542)、浮動性めまい等の神経系障害で 0.17% (6/3542) であり、重篤な副作用は認められなかった。小児 (15 歳未満) では 1763 名が安全性評価対象となり、異常行動・言動等の精神障害の副作用が 0.91% (16/1763) に認められたが、重篤な副作用はなかった。高齢者 (65 歳以上) では 64 名が安全性評価対象となり、1 名に下痢が認められた。妊婦では 1 名が安全性評価対象となり、妊婦及び出生児ともに異常は認められなかった。腎機能障害を有する患者では 4 名が安全性評価対象となり、副作用は認められなかった。肝機能障害を有する患者では 4 名が安全性評価対象となり、副作用は認められなかった。なお、感染症報告の対象となる症例は認められなかった。

表 2.7.4.6.2-1 使用成績調査の副作用・感染症の発現状況

調査時期	2010年9月10日 ～ 2011年3月9日	2011年3月10日 ～ 2011年9月9日	2011年9月10日 ～ 2012年3月9日	使用成績 調査 の累計
調査施設数	0	693	244	777
調査症例数	0	2907	635	3542
副作用等の発現症例数	0	38	12	50
副作用等の発現件数	0	42	17	59
副作用等の発現症例率 (%)	-	1.31	1.89	1.41

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.6.2-2 使用成績調査の副作用・感染症の事象別の発現状況

調査時期	2010年9月10日	2011年3月10日	2011年9月10日	使用成績調査 の累計
	2011年3月9日	2011年9月9日	2012年3月9日	
副作用等の種類	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)	件数 (%)
精神障害	-	12(0.41)	5(0.79)	17(0.48)
譫妄	-	3(0.10)	1(0.16)	4(0.11)
高揚状態	-	-	1(0.16)	1(0.03)
恐怖	-	2(0.07)	-	2(0.06)
幻覚	-	4(0.14)	-	4(0.11)
不相応な情動	-	1(0.03)	1(0.16)	2(0.06)
恐怖症	-	-	1(0.16)	1(0.03)
落ち着きのなさ	-	-	1(0.16)	1(0.03)
睡眠時驚愕	-	-	1(0.16)	1(0.03)
異常行動	-	5(0.17)	1(0.16)	6(0.17)
神経系障害	-	4(0.14)	2(0.31)	6(0.17)
泣き	-	-	1(0.16)	1(0.03)
浮動性めまい	-	4(0.14)	-	4(0.11)
*感覚鈍麻	-	-	1(0.16)	1(0.03)
耳および迷路障害	-	1(0.03)	1(0.16)	2(0.06)
*耳痛	-	-	1(0.16)	1(0.03)
回転性めまい	-	1(0.03)	-	1(0.03)
心臓障害	-	1(0.03)	-	1(0.03)
*動悸	-	1(0.03)	-	1(0.03)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	-	1(0.03)	-	1(0.03)
*咳嗽	-	1(0.03)	-	1(0.03)
胃腸障害	-	14(0.48)	2(0.31)	16(0.45)
腹痛	-	1(0.03)	1(0.16)	2(0.06)
下痢	-	10(0.34)	1(0.16)	11(0.31)
悪心	-	3(0.10)	-	3(0.08)
嘔吐	-	1(0.03)	1(0.16)	2(0.06)
皮膚および 皮下組織障害	-	2(0.07)	2(0.31)	4(0.11)
湿疹	-	-	1(0.16)	1(0.03)
蕁麻疹	-	2(0.07)	1(0.16)	3(0.08)
腎および尿路障害	-	1(0.03)	-	1(0.03)
*頻尿	-	1(0.03)	-	1(0.03)
一般・全身障害 および 投与部位の状態	-	2(0.07)	2(0.31)	4(0.11)
*低体温	-	1(0.03)	-	1(0.03)
*発熱	-	1(0.03)	2(0.31)	3(0.08)

MedDRA/J Ver. 14.0

*: 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

6.3 製造販売後臨床試験

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対する CS-8958 の安全性及び有効性を検討するため、オセルタミビルリン酸塩を対照とした無作為化二重盲検比較試験を実施した（実施期間: 2009 年 11 月～2011 年 3 月）。有害事象の発現状況を表 2.7.4.6.3-1 及び表 2.7.4.6.3-2 に、関連ありの有害事象の発現状況を表 2.7.4.6.3-3 に示す。

安全性解析対象集団は 202 名（CS-8958 40 mg 群 102 名、オセルタミビルリン酸塩群 100 名）であり、有害事象発現率は、CS-8958 40 mg 群で 40.2%（41/102）、オセルタミビルリン酸塩群で 29.0%（29/100）であった。CS-8958 40 mg 群で発現率が 2.0%以上であった有害事象は、喘息、気管支炎、下痢、上腹部痛、鼻出血、白血球数増加、口腔ヘルペス、副鼻腔炎、胃腸炎、及び口内炎であった。

関連ありの有害事象発現率は、CS-8958 40 mg 群で 13.7%（14/102）、オセルタミビルリン酸塩群で 10.0%（10/100）であり、CS-8958 40 mg 群の発現率はオセルタミビルリン酸塩群と同程度であった。発現率が 2.0%以上であった副作用は、CS-8958 40 mg 群及びオセルタミビルリン酸塩群ともに下痢のみであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.6.3-1 製造販売後臨床試験の有害事象の発現状況

投与群	CS-8958 40 mg 群		オセルタミビルリン酸塩群	
	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	102	-	100	-
有害事象（すべて）	41	40.2	29	29.0
有害事象（関連あり）	14	13.7	10	10.0
重篤な有害事象（すべて）	0	0.0	0	0.0
重篤な有害事象（関連あり）	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象（すべて）	0	0.0	1	1.0
重度の有害事象（関連あり）	0	0.0	1	1.0
有害事象発現による中止（すべて）	0	0.0	1	1.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.6.3-2 製造販売後臨床試験の事象別の有害事象の発現状況 (1/2)

器官別大分類	事象名	投与群		オセルタミビル群	
		CS-8958 40 mg 群		100	
		評価被験者数	102	被験者数	100
血液およびリンパ系障害	リンパ節炎	1	1.0	0	0.0
胃腸障害	上腹部痛	3	2.9	1	1.0
	下痢	4	3.9	5	5.0
	腸炎	1	1.0	0	0.0
	悪心	1	1.0	0	0.0
	口内炎	2	2.0	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	1	1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1	1.0	2	2.0
感染症および寄生虫症	気管支炎	4	3.9	3	3.0
	胃腸炎	2	2.0	0	0.0
	鼻咽頭炎	1	1.0	0	0.0
	急性中耳炎	0	0.0	1	1.0
	咽頭炎	1	1.0	1	1.0
	副鼻腔炎	2	2.0	1	1.0
	感染性腸炎	1	1.0	0	0.0
	細菌性気管支炎	0	0.0	2	2.0
	口腔ヘルペス	2	2.0	1	1.0
	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	0
血中ビリルビン増加		0	0.0	1	1.0
拡張期血圧低下		1	1.0	0	0.0
C-反応性蛋白増加		1	1.0	0	0.0
尿中血陽性		0	0.0	1	1.0
好中球数増加		1	1.0	0	0.0
白血球数減少		0	0.0	1	1.0
白血球数増加		2	2.0	0	0.0
尿中蛋白陽性		1	1.0	0	0.0
血中アルカリホスファターゼ増加		1	1.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0.0	1	1.0
	頸部痛	1	1.0	0	0.0

MedDRA/J Ver. 13.1

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.6.3-2 製造販売後臨床試験の事象別の有害事象の発現状況 (2/2)

器官別大分類	事象名	投与群 CS-8958 40 mg 群		オセルタミ ビル群	
		評価被験者数	102	100	100
		被験 者数	%	被験 者数	%
神経系障害	浮動性めまい	1	1.0	0	0.0
	頭痛	1	1.0	3	3.0
精神障害	幻視	0	0.0	1	1.0
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	1.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	6	5.9	7	7.0
	慢性閉塞性肺疾患	1	1.0	0	0.0
	咳嗽	1	1.0	0	0.0
	鼻出血	2	2.0	1	1.0
	喀血	0	0.0	1	1.0
	アレルギー性鼻炎	1	1.0	1	1.0
	上気道の炎症	1	1.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	1	1.0	0	0.0
	アトピー性皮膚炎	0	0.0	1	1.0
	接触性皮膚炎	1	1.0	0	0.0
	発疹	0	0.0	1	1.0
血管障害	起立性低血圧	0	0.0	1	1.0

MedDRA/J Ver. 13.1

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.6.3-3 製造販売後臨床試験の関連ありの有害事象発現状況

器官別大分類	事象名	投与群		オセルタミビル群	
		評価被験者数	CS-8958 40 mg 群	102	100
		被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	上腹部痛	1	1.0	1	1.0
	下痢	3	2.9	4	4.0
	悪心	1	1.0	0	0.0
	口内炎	1	1.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1	1.0	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	1.0	0	0.0
	血中ビリルビン増加	0	0.0	1	1.0
	拡張期血圧低下	1	1.0	0	0.0
	C-反応性蛋白増加	1	1.0	0	0.0
	好中球数増加	1	1.0	0	0.0
	白血球数減少	0	0.0	1	1.0
	白血球数増加	1	1.0	0	0.0
	尿中蛋白陽性	1	1.0	0	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.0	0	0.0
神経系障害	浮動性めまい	1	1.0	0	0.0
	頭痛	0	0.0	1	1.0
精神障害	幻視	0	0.0	1	1.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0	0.0	1	1.0
	慢性閉塞性肺疾患	1	1.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	アトピー性皮膚炎	0	0.0	1	1.0

MedDRA/J Ver. 13.1

6.4 自発報告

6.4.1 重篤な副作用の発現状況

2010年9月10日から2012年3月9日の期間に、医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用は57名70件(第1回～第3回の合計、うち完了報告が44名54件)であった。なお、感染症の報告はなかった。副作用・感染症症例報告件数を表 2.7.4.6.4-1 に示す。

このうち、死亡に至った重篤な副作用は2名3件であった。その内訳は糖尿病性ケトアシドーシス、錯乱状態、及び心不全であった。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.6.4-1 副作用・感染症症例報告件数 (1/2)

副作用等の種類	第1回	第2回	第3回
	2010年9月10日 ～ 2011年3月9日	2011年3月10日 ～ 2011年9月9日	2011年9月10日 ～ 2012年3月9日
	血液およびリンパ系障害	-	1
* 白血球減少症	-	1	-
* 血小板減少症	-	1	-
免疫系障害	-	1	2
アナフィラキシーショック	-	-	2
* アナフィラキシーショック ^a	-	1	-
内分泌障害	-	1	-
* 甲状腺機能低下症	-	1	-
代謝および栄養障害	-	1	1
* 糖尿病性ケトアシドーシス	-	-	1
* 低カリウム血症	-	1	-
精神障害	4	5	14
錯乱状態	-	-	2
譫妄	-	-	1
* うつ病	-	1	-
幻覚	1	-	-
幻視	1	-	-
恐怖症	1	-	-
精神障害	-	-	2
異常行動	2	4	9
神経系障害	4	5	10
* 意識変容状態	-	1	-
* 痙攣	-	-	4
* 浮動性めまい	1	1	-
* 体位性めまい	-	1	-
意識消失	-	-	3
* 意識消失 ^b	2	-	-
* 視神経炎	-	1	-
小発作てんかん	-	1	-
* 四肢麻痺	-	1	-
失神	-	-	4
* 失神 ^c	1	-	-
眼障害	-	-	1
* 結膜浮腫	-	-	1
心臓障害	-	1	1
* 徐脈	-	1	-
* 心不全	-	-	1
血管障害	-	1	-
ショック	-	1	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	-	-
* 呼吸困難	1	-	-

MedDRA/J Ver. 14.1

* 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

a, b, c: 意識消失及び失神は2011年3月、アナフィラキシーショックは2011年7月の添付文書改訂で「使用上の注意」から予測できる副作用となったため、2012年8月31日現在では既知の事象としている。

表 2.7.4.6.4-1 副作用・感染症症例報告件数 (2/2)

副作用等の種類	第1回	第2回	第3回
	2010年9月10日 ～ 2011年3月9日	2011年3月10日 ～ 2011年9月9日	2011年9月10日 ～ 2012年3月9日
胃腸障害	-	-	1
* 口腔障害	-	-	1
皮膚および皮下組織障害	-	1	4
* 薬疹	-	-	1
紅斑	-	-	1
* 内出血発生の増加傾向	-	-	1
* 全身性皮疹	-	-	1
* 蕁麻疹	-	1	-
筋骨格系および結合組織障害	-	1	1
筋痙縮	-	-	1
* 筋骨格硬直	-	1	-
腎および尿路障害	-	-	2
失禁	-	-	1
* 急性腎不全	-	-	1
先天性、家族性および遺伝性障害	-	-	1
* 口唇裂	-	-	1
臨床検査	-	-	1
* 白血球数減少	-	-	1

MedDRA/J Ver. 14.1

* 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

6.4.2 「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用・感染症

医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用 22 名 29 件（第1回～第3回の合計、うち完了報告が 17 名 23 件）の一覧を表 2.7.4.6.4-2 に示す。なお、意識消失及び失神は 2011 年 3 月、アナフィラキシーショックは 2011 年 7 月の添付文書改訂で「使用上の注意」から予測できる副作用となったため、一覧からは除いた。

その内訳は、痙攣が 4 件、白血球数減少及び浮動性めまいが各 2 件、うつ病、意識変容状態、急性腎不全、筋骨格硬直、結膜浮腫、血小板減少症、呼吸困難、口腔障害、口唇裂、甲状腺機能低下症、四肢麻痺、視神経炎、徐脈、心不全、全身性皮疹、体位性めまい、低カリウム血症、糖尿病性ケトアシドーシス、内出血発生の増加傾向、薬疹、及び蕁麻疹がそれぞれ 1 件であった。痙攣は 4 名 4 件が報告されているが、高熱時の発現であったり、熱性痙攣の既往のある患者も含まれていたことから、インフルエンザウイルス感染症の発熱により発現した可能性が考えられた。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.6.4-2 「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用・感染症

	性別	年齢	器官別大分類	基本語	転帰	
第1回	女	50歳代	神経系障害	浮動性めまい	回復	
	男	18歳	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	軽快	
第2回	女	7歳	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	軽快	
				血小板減少症	軽快	
	男	13歳	内分泌障害	甲状腺機能低下症	未回復	
				精神障害	うつ病	未回復
				心臓障害	徐脈	未回復
	男	14歳	代謝および栄養障害	低カリウム血症	回復	
				神経系障害	四肢麻痺	回復
	女	37歳	神経系障害	意識変容状態	軽快	
	男	34歳	神経系障害	浮動性めまい	不明	
				体位性めまい	不明	
	女	25歳	神経系障害	視神経炎	不明	
	男	9歳	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	回復	
男	11歳	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	回復		
第3回	女	40歳	代謝および栄養障害	糖尿病性ケトアシドーシス	死亡	
				心臓障害	心不全	死亡
	男	7歳	神経系障害	痙攣	回復	
	男	10歳代	神経系障害	痙攣	回復	
	男	6歳	神経系障害	痙攣	回復	
	女	14歳	神経系障害	痙攣	回復	
	男	10歳	眼障害	結膜浮腫	未回復	
				胃腸障害	口腔障害	未回復
	男	14歳	皮膚および皮下組織障害	薬疹	軽快	
	男	78歳	皮膚および皮下組織障害	内出血発生の増加傾向	回復	
	女	73歳	皮膚および皮下組織障害	全身性皮疹	軽快	
	男	17歳	腎および尿路障害	急性腎不全	未回復	
男	1日	先天性、家族性および遺伝性障害	口唇裂	未回復		
女	7歳	臨床検査	白血球数減少	未回復		

MedDRA/J Ver. 14.1

* 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（2012年8月31日現在）

7. 付録

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-1 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（10歳未満）（1/3）

投与群		CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		22		26		0		0		48		28	
項目		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
年齢（歳）	4歳以下	2	(9.1)	3	(11.5)	-	-	-	-	5	(10.4)	3	(10.7)
	5～9歳	20	(90.9)	23	(88.5)	-	-	-	-	43	(89.6)	25	(89.3)
	算術平均値±標準偏差	7.2±1.7		6.4±1.5		-		-		6.8±1.6		6.8±1.6	
	中央値（最小値,最大値）	7.0 (3,9)		6.5 (3,9)		-		-		7.0 (3,9)		7.0 (4,9)	
性別	男	10	(45.5)	13	(50.0)	-	-	-	-	23	(47.9)	18	(64.3)
	女	12	(54.5)	13	(50.0)	-	-	-	-	25	(52.1)	10	(35.7)
初発患者の インフルエンザ発症から	24時間未満	9	(40.9)	10	(38.5)	-	-	-	-	19	(39.6)	17	(60.7)
	24時間以上	13	(59.1)	16	(61.5)	-	-	-	-	29	(60.4)	11	(39.3)
治験薬初回 投与終了までの時間	12時間未満	1	(4.5)	4	(15.4)	-	-	-	-	5	(10.4)	7	(25.0)
	12時間以上～ 24時間未満	8	(36.4)	6	(23.1)	-	-	-	-	14	(29.2)	10	(35.7)
	24時間以上～ 36時間未満	11	(50.0)	9	(34.6)	-	-	-	-	20	(41.7)	6	(21.4)
	36時間以上～ 48時間未満	2	(9.1)	7	(26.9)	-	-	-	-	9	(18.8)	4	(14.3)
	48時間以上	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	算術平均値±標準偏差	25.31±8.81		27.34±13.13		-		-		26.41±11.29		22.76±12.14	
中央値（最小値,最大値）	25.85 (10.2,47.2)		26.25 (2.9,47.9)		-		-		25.95 (2.9,47.9)		22.70 (5.2,48.0)		

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-1 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (10 歳未満) (2/3)

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		22		26		0		0		48		28	
項目		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
初発患者との関係	親	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	兄弟姉妹	21	(95.5)	24	(92.3)	-	-	45	(93.8)	25	(89.3)	25	(89.3)
	子	1	(4.5)	2	(7.7)	-	-	3	(6.3)	3	(10.7)	3	(10.7)
	配偶者	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
登録時ウィルス型・亜型の判定	陰性	19	(86.4)	19	(73.1)	-	-	38	(79.2)	26	(92.9)	26	(92.9)
	AH1-2009 型	3	(13.6)	7	(26.9)	-	-	10	(20.8)	2	(7.1)	2	(7.1)
	AH1 型	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	AH3 型	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	B 型	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
混合型	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
インフルエンザワクチン接種の有無	なし	13	(59.1)	14	(53.8)	-	-	27	(56.3)	13	(46.4)	13	(46.4)
	あり	9	(40.9)	12	(46.2)	-	-	21	(43.8)	15	(53.6)	15	(53.6)
喫煙習慣の有無	なし	22	(100.0)	26	(100.0)	-	-	48	(100.0)	28	(100.0)	28	(100.0)
	あり	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喫煙習慣の有無 (20 歳以上)	なし	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	あり	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-1 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (10歳未満) (3/3)

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	22	26	0	0	48	28					
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
合併症の有無	なし	14	(63.6)	22	(84.6)	-	-	36	(75.0)	21	(75.0)		
	あり	8	(36.4)	4	(15.4)	-	-	12	(25.0)	7	(25.0)		
	i) 免疫機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)		
	ii) 代謝性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)		
	iii) 慢性呼吸器疾患	4	(18.2)	0	(0.0)	-	-	4	(8.3)	4	(14.3)		
	iv) 慢性腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)		
	v) 慢性心疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)		
	i)~v)のいずれか	4	(18.2)	0	(0.0)	-	-	4	(8.3)	4	(14.3)		

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-2 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（10歳代）（1/3）

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	24	25	67	73	189	89	被験者数	(%)	被験者数	(%)	
年齢（歳）	10～14歳	16	(66.7)	15	(60.0)	48	(71.6)	63	(86.3)	142	(75.1)	67	(75.3)
	15～19歳	8	(33.3)	10	(40.0)	19	(28.4)	10	(13.7)	47	(24.9)	22	(24.7)
	算術平均値±標準偏差	13.1±2.8		13.6±2.9		13.0±2.6		12.4±2.2		12.9±2.5		13.0±2.4	
	中央値（最小値,最大値）	12.5 (10,18)		14.0 (10,19)		13.0 (10,19)		12.0 (10,19)		12.0 (10,19)		12.0 (10,19)	
	性別	男	14	(58.3)	10	(40.0)	34	(50.7)	36	(49.3)	94	(49.7)	48
	女	10	(41.7)	15	(60.0)	33	(49.3)	37	(50.7)	95	(50.3)	41	(46.1)
初発患者 のインフル エンザ	24時間未満	11	(45.8)	15	(60.0)	29	(43.3)	36	(49.3)	91	(48.1)	36	(40.4)
	24時間以上	13	(54.2)	10	(40.0)	38	(56.7)	37	(50.7)	98	(51.9)	53	(59.6)
発症から 治験薬初 回投与終 了までの 時間	12時間未満	1	(4.2)	3	(12.0)	8	(11.9)	13	(17.8)	25	(13.2)	10	(11.2)
	12時間以上～ 24時間未満	10	(41.7)	12	(48.0)	21	(31.3)	23	(31.5)	66	(34.9)	26	(29.2)
	24時間以上～ 36時間未満	13	(54.2)	6	(24.0)	27	(40.3)	24	(32.9)	70	(37.0)	33	(37.1)
	36時間以上～ 48時間未満	0	(0.0)	4	(16.0)	11	(16.4)	12	(16.4)	27	(14.3)	19	(21.3)
	48時間以上	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(1.1)
	算術平均値±標準偏差	24.51±5.98		24.69±10.33		26.10±11.17		25.82±16.32		25.60±12.81		26.85±11.84	
中央値（最小値,最大値）	24.95 (11.5,34.6)		22.60 (7.0,47.9)		24.80 (4.4,47.6)		24.40 (2.5,118.5)		24.40 (2.5,118.5)		25.10 (7.6,48.0)		

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-2 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（10歳代）（2/3）

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		24		25		67		73		189		89	
項目		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
初発患者との関係	親	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	兄弟姉妹	22	(91.7)	25	(100.0)	67	(100.0)	73	(100.0)	187	(98.9)	87	(97.8)
	子	2	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(2.2)
	配偶者	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
登録時ウィルス型・亜型の判定	陰性	22	(91.7)	23	(92.0)	61	(91.0)	69	(94.5)	175	(92.6)	83	(93.3)
	AH1-2009 型	2	(8.3)	2	(8.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.1)	0	(0.0)
	AH1 型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	AH3 型	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(7.5)	4	(5.5)	9	(4.8)	6	(6.7)
	B 型	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
混合型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
インフルエンザワクチン接種の有無	なし	14	(58.3)	15	(60.0)	67	(100.0)	73	(100.0)	169	(89.4)	79	(88.8)
	あり	10	(41.7)	10	(40.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	20	(10.6)	10	(11.2)
喫煙習慣の有無	なし	24	(100.0)	23	(92.0)	65	(97.0)	73	(100.0)	185	(97.9)	88	(98.9)
	あり	0	(0.0)	2	(8.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	4	(2.1)	1	(1.1)
喫煙習慣の有無（20歳以上）	なし	-		-		-		-		-		-	
	あり	-		-		-		-		-		-	

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-2 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性（10歳代）（3/3）

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	24	25	67	73	189	89					
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
合併症の有無	なし	20	(83.3)	18	(72.0)	57	(85.1)	55	(75.3)	150	(79.4)	69	(77.5)
	あり	4	(16.7)	7	(28.0)	10	(14.9)	18	(24.7)	39	(20.6)	20	(22.5)
	i) 免疫機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ii) 代謝性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	iii) 慢性呼吸器疾患	2	(8.3)	2	(8.0)	2	(3.0)	3	(4.1)	9	(4.8)	4	(4.5)
	iv) 慢性腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	v) 慢性心疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
	i)~v)のいずれか	2	(8.3)	2	(8.0)	2	(3.0)	3	(4.1)	9	(4.8)	5	(5.6)

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-3 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (20 歳以上) (1/3)

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		161		154		485		480		1280		640	
項目		被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)	被験 者数	(%)
年齢 (歳)	20~29 歳	13	(8.1)	11	(7.1)	41	(8.5)	41	(8.5)	106	(8.3)	59	(9.2)
	30~39 歳	92	(57.1)	73	(47.4)	276	(56.9)	274	(57.1)	715	(55.9)	390	(60.9)
	40~49 歳	44	(27.3)	57	(37.0)	163	(33.6)	158	(32.9)	422	(33.0)	175	(27.3)
	50~59 歳	7	(4.3)	9	(5.8)	4	(0.8)	6	(1.3)	26	(2.0)	13	(2.0)
	60 歳以上	5	(3.1)	4	(2.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	11	(0.9)	3	(0.5)
算術平均値±標準偏差		38.5±8.3		39.3±8.2		37.4±5.6		37.1±5.8		37.7±6.4		36.9±6.0	
中央値 (最小値,最大値)		38.0 (20,75)		39.0 (20,74)		38.0 (21,65)		37.0 (20,60)		38.0 (20,75)		37.0 (21,63)	
性別	男	29	(18.0)	28	(18.2)	34	(7.0)	32	(6.7)	123	(9.6)	49	(7.7)
	女	132	(82.0)	126	(81.8)	451	(93.0)	448	(93.3)	1157	(90.4)	591	(92.3)

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-3 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (20 歳以上) (2/3)

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	161	154	485	480	1280	640					
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
初発患者の インフルエンザ発症から 治験薬初回 投与終了までの時間	24 時間未満	82	(50.9)	76	(49.4)	317	(65.4)	285	(59.4)	760	(59.4)	387	(60.5)
	24 時間以上	79	(49.1)	78	(50.6)	168	(34.6)	195	(40.6)	520	(40.6)	253	(39.5)
	12 時間未満	23	(14.3)	18	(11.7)	108	(22.3)	94	(19.6)	243	(19.0)	123	(19.2)
	12 時間以上～24 時間未満	59	(36.6)	58	(37.7)	209	(43.1)	191	(39.8)	517	(40.4)	264	(41.3)
	24 時間以上～36 時間未満	52	(32.3)	48	(31.2)	110	(22.7)	118	(24.6)	328	(25.6)	155	(24.2)
	36 時間以上～48 時間未満	26	(16.1)	29	(18.8)	55	(11.3)	76	(15.8)	186	(14.5)	95	(14.8)
	48 時間以上	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(0.6)	1	(0.2)	6	(0.5)	3	(0.5)
	算術平均値±標準偏差		24.53±11.40		25.23±11.33		21.10±11.37		22.78±11.88		22.66±11.64		22.52±12.22
中央値 (最小値,最大値)		23.80 (2.9,49.7)		24.20 (4.5,48.0)		19.80 (2.3,92.0)		21.80 (1.7,89.7)		21.35 (1.7,92.0)		21.00 (1.9,114.0)	
初発患者と の関係	親	147	(91.3)	138	(89.6)	479	(98.8)	473	(98.5)	1237	(96.6)	619	(96.7)
	兄弟姉妹	5	(3.1)	4	(2.6)	1	(0.2)	2	(0.4)	12	(0.9)	3	(0.5)
	子	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	配偶者	2	(1.2)	4	(2.6)	2	(0.4)	0	(0.0)	8	(0.6)	5	(0.8)
	その他	6	(3.7)	8	(5.2)	3	(0.6)	4	(0.8)	21	(1.6)	13	(2.0)
登録時ウィ ルス型・亜 型の判定	陰性	157	(97.5)	147	(95.5)	432	(89.1)	428	(89.2)	1164	(90.9)	564	(88.1)
	AH1-2009 型	4	(2.5)	7	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(0.9)	12	(1.9)
	AH1 型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	AH3 型	0	(0.0)	0	(0.0)	53	(10.9)	49	(10.2)	102	(8.0)	63	(9.8)
	B 型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	3	(0.2)	1	(0.2)
混合型	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-3 安全性解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 (20 歳以上) (3/3)

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	161	154	485	480	1280	640					
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
インフルエンザワクチン接種の有無	なし	111	(68.9)	112	(72.7)	485	(100.0)	480	(100.0)	1188	(92.8)	583	(91.1)
	あり	50	(31.1)	42	(27.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	92	(7.2)	57	(8.9)
喫煙習慣の有無	なし	116	(72.0)	119	(77.3)	378	(77.9)	377	(78.5)	990	(77.3)	524	(81.9)
	あり	45	(28.0)	35	(22.7)	107	(22.1)	103	(21.5)	290	(22.7)	116	(18.1)
喫煙習慣の有無 (20 歳以上)	なし	116	(72.0)	119	(77.3)	378	(77.9)	377	(78.5)	990	(77.3)	524	(81.9)
	あり	45	(28.0)	35	(22.7)	107	(22.1)	103	(21.5)	290	(22.7)	116	(18.1)
合併症の有無	なし	120	(74.5)	113	(73.4)	356	(73.4)	356	(74.2)	945	(73.8)	468	(73.1)
	あり	41	(25.5)	41	(26.6)	129	(26.6)	124	(25.8)	335	(26.2)	172	(26.9)
	i) 免疫機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	ii) 代謝性疾患	2	(1.2)	2	(1.3)	2	(0.4)	5	(1.0)	11	(0.9)	3	(0.5)
	iii) 慢性呼吸器疾患	3	(1.9)	2	(1.3)	9	(1.9)	8	(1.7)	22	(1.7)	20	(3.1)
	iv) 慢性腎機能障害	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(0.2)	2	(0.4)	5	(0.4)	1	(0.2)
	v) 慢性心疾患	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
	i)~v)のいずれか	5	(3.1)	7	(4.5)	12	(2.5)	14	(2.9)	38	(3.0)	24	(3.8)
ハイリスク	i) 高齢者 (65 歳以上)	4	(2.5)	2	(1.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	7	(0.5)	0	(0.0)
	ii) 高齢者 (65 歳以上) もしくは合併症 (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) を有する被験者	7	(4.3)	9	(5.8)	12	(2.5)	14	(2.9)	42	(3.3)	24	(3.8)

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-4 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（1/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	207	205	552	553	1517	757							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数	全体	17	(8.2)	15	(7.3)	35	(6.3)	40	(7.2)	107	(7.1)	41	(5.4)
胃腸障害	全体	3	(1.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	4	(0.7)	12	(0.8)	9	(1.2)
	腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	下痢	3	(1.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	1	(0.2)	9	(0.6)	7	(0.9)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2	(1.0)	3	(1.5)	6	(1.1)	4	(0.7)	15	(1.0)	3	(0.4)
	悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	1	(0.5)	4	(0.7)	2	(0.4)	7	(0.5)	0	(0.0)
	発熱	2	(1.0)	2	(1.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	8	(0.5)	3	(0.4)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	6	(2.9)	1	(0.5)	9	(1.6)	8	(1.4)	24	(1.6)	14	(1.8)
	膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	6	(2.9)	1	(0.5)	4	(0.7)	7	(1.3)	18	(1.2)	11	(1.5)
	咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	2	(0.3)
	鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-4 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（2/3）

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	207	205	552	553	1517	757					
	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		17	(8.2)	15	(7.3)	35	(6.3)	40	(7.2)	107	(7.1)	41	(5.4)
臨床検査	全体	5	(2.4)	6	(2.9)	9	(1.6)	19	(3.4)	39	(2.6)	15	(2.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.2)	3	(0.5)	7	(0.5)	4	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	7	(0.5)	5	(0.7)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	2	(0.3)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	1	(0.5)	3	(1.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	7	(0.5)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	2	(0.4)	3	(0.5)	7	(0.5)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(0.9)	7	(0.5)	1	(0.1)
	尿中血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
代謝および栄養障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	低蛋白血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	背部痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-4 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（3/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		207		205		552		553		1517		757
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		17	(8.2)	15	(7.3)	35	(6.3)	40	(7.2)	107	(7.1)	41	(5.4)
神経系障害	全体	1	(0.5)	2	(1.0)	4	(0.7)	2	(0.4)	9	(0.6)	1	(0.1)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	頭痛	1	(0.5)	2	(1.0)	3	(0.5)	2	(0.4)	8	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3	(1.4)	3	(1.5)	6	(1.1)	4	(0.7)	16	(1.1)	3	(0.4)
	咳嗽	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.3)	1	(0.1)
	上気道の炎症	1	(0.5)	1	(0.5)	3	(0.5)	2	(0.4)	7	(0.5)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
血管障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	レイノー現象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-5 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（1/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		207		205		552		553		1517		757
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		10	(4.8)	14	(6.8)	39	(7.1)	32	(5.8)	95	(6.3)	54	(7.1)
眼障害	全体	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アレルギー性結膜炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	角膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	2	(1.0)	6	(1.1)	1	(0.2)	9	(0.6)	3	(0.4)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	1	(0.1)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	歯根嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アセトン血性嘔吐症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-5 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（2/3）

投与群	CS-8958 20 mg	CS-8958 40 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 20 mg	CS-8958 群	プラセボ群							
	週 1 回投与群	週 1 回投与群	2 回投与群	3 回投与群	全体	併合							
評価被験者数	207	205	552	553	1517	757							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数		10	(4.8)	14	(6.8)	39	(7.1)	32	(5.8)	95	(6.3)	54	(7.1)
感染症および寄生虫症	全体	4	(1.9)	11	(5.4)	17	(3.1)	21	(3.8)	53	(3.5)	36	(4.8)
	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.7)
	膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.5)	5	(0.3)	4	(0.5)
	麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	1	(0.5)	9	(4.4)	8	(1.4)	11	(2.0)	29	(1.9)	17	(2.2)
	歯冠周囲炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	咽頭炎	2	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.3)	1	(0.1)
	マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	β溶血性レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	ウイルス性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	細菌性腸炎	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	凍瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.7-5 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（3/3）

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	207	205	552	553	1517	757					
	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		10	(4.8)	14	(6.8)	39	(7.1)	32	(5.8)	95	(6.3)	54	(7.1)
代謝および栄養障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	全体	2	(1.0)	2	(1.0)	6	(1.1)	4	(0.7)	14	(0.9)	4	(0.5)
	頸腕症候群	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	頭痛	1	(0.5)	2	(1.0)	4	(0.7)	4	(0.7)	11	(0.7)	4	(0.5)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	全体	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	月経困難症	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3	(1.4)	1	(0.5)	10	(1.8)	5	(0.9)	19	(1.3)	9	(1.2)
	喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	1	(0.1)
	鼻漏	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	上気道の炎症	2	(1.0)	0	(0.0)	8	(1.4)	5	(0.9)	15	(1.0)	5	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	5	(0.7)
	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)
	皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-6 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（1/3）

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		207		205		552		553		1517		757	
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		7	(3.4)	7	(3.4)	14	(2.5)	22	(4.0)	50	(3.3)	17	(2.2)
胃腸障害	全体	3	(1.4)	0	(0.0)	5	(0.9)	3	(0.5)	11	(0.7)	6	(0.8)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
	下痢	3	(1.4)	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.2)	8	(0.5)	5	(0.7)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-6 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（2/3）

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	207	205	552	553	1517	757					
	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		7	(3.4)	7	(3.4)	14	(2.5)	22	(4.0)	50	(3.3)	17	(2.2)
臨床検査	全体	3	(1.4)	3	(1.5)	7	(1.3)	18	(3.3)	31	(2.0)	11	(1.5)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	6	(0.4)	4	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.7)	6	(0.4)	4	(0.5)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.1)	1	(0.1)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	3	(0.5)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.5)	6	(0.4)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.7)	4	(0.3)	0	(0.0)
	尿中血陽性	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.5)	5	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	全体	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.3)	0	(0.0)
	頭痛	1	(0.5)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	4	(0.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-6 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（3/3）

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		207		205		552		553		1517		757	
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		7	(3.4)	7	(3.4)	14	(2.5)	22	(4.0)	50	(3.3)	17	(2.2)
呼吸器、胸部および縦隔障害	全体	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニ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 2.7.4.7-7 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（関連あり）

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		207		205		552		553		1517		757	
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		0	(0.0)	1	(0.5)	3	(0.5)	4	(0.7)	8	(0.5)	2	(0.3)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.1)
	下痢	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.1)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.3)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-8 背景因子別の有害事象発現被験者数（関連あり）

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	207	205	205	552	553	553	553	1517	1517	757	757
事象名	被験者数	発現被験者数(%)	被験者数	発現被験者数(%)	被験者数	発現被験者数(%)	被験者数	発現被験者数(%)	被験者数	発現被験者数(%)	被験者数	発現被験者数(%)	
年齢（歳）	10 歳未満	22	0(0.0)	26	0(0.0)	-	-	-	-	48	0(0.0)	28	1(3.6)
	10～19 歳	24	1(4.2)	25	1(4.0)	67	3(4.5)	73	1(1.4)	189	6(3.2)	89	3(3.4)
	20 歳以上	161	7(4.3)	154	7(4.5)	485	14(2.9)	480	25(5.2)	1280	53(4.1)	640	15(2.3)
性別	男	53	1(1.9)	51	3(5.9)	68	1(1.5)	68	5(7.4)	240	10(4.2)	115	5(4.3)
	女	154	7(4.5)	154	5(3.2)	484	16(3.3)	485	21(4.3)	1277	49(3.8)	642	14(2.2)
喫煙習慣の有無	なし	162	7(4.3)	168	7(4.2)	443	12(2.7)	450	21(4.7)	1223	47(3.8)	640	15(2.3)
	あり	45	1(2.2)	37	1(2.7)	109	5(4.6)	103	5(4.9)	294	12(4.1)	117	4(3.4)
喫煙習慣の有無（20 歳以上）	なし	116	6(5.2)	119	6(5.0)	378	10(2.6)	377	20(5.3)	990	42(4.2)	524	11(2.1)
	あり	45	1(2.2)	35	1(2.9)	107	4(3.7)	103	5(4.9)	290	11(3.8)	116	4(3.4)
合併症の有無	なし	154	8(5.2)	153	7(4.6)	413	12(2.9)	411	14(3.4)	1131	41(3.6)	558	12(2.2)
	あり	53	0(0.0)	52	1(1.9)	139	5(3.6)	142	12(8.5)	386	18(4.7)	199	7(3.5)
	i)免疫機能不全	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ii)代謝性疾患	2	0(0.0)	2	0(0.0)	2	0(0.0)	5	0(0.0)	11	0(0.0)	3	0(0.0)
	iii)慢性呼吸器疾患	9	0(0.0)	4	1(25.0)	11	0(0.0)	11	1(9.1)	35	2(5.7)	28	1(3.6)
	iv)慢性腎機能障害	-	-	2	0(0.0)	1	0(0.0)	2	0(0.0)	5	0(0.0)	1	0(0.0)
	v)慢性心疾患	-	-	1	0(0.0)	1	0(0.0)	-	-	2	0(0.0)	2	1(50.0)
	i)～v)のいずれか	11	0(0.0)	9	1(11.1)	14	0(0.0)	17	1(5.9)	51	2(3.9)	33	2(6.1)
ハイリスク	i)高齢者（65 歳以上）	4	0(0.0)	2	0(0.0)	1	0(0.0)	-	-	7	0(0.0)	-	-
	ii)高齢者（65 歳以上）もしくは合併症（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）を有する被験者	13	0(0.0)	11	1(9.1)	14	0(0.0)	17	1(5.9)	55	2(3.6)	33	2(6.1)

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-9 有害事象発現の経日推移

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群			CS-8958 40 mg 週 1 回投与群			CS-8958 20 mg 2 回投与群			CS-8958 20mg 3 回投与群			プラセボ群 併合		
	評価被 験者数	207		205		552		553		757					
日数 ^a	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)
1	3	(1.4)	(1.4)	3	(1.5)	(1.5)	12	(2.2)	(2.2)	3	(0.5)	(0.5)	7	(0.9)	(0.9)
2	3	(1.4)	(2.9)	4	(2.0)	(3.4)	11	(2.0)	(4.2)	15	(2.7)	(3.3)	17	(2.2)	(3.2)
3	3	(1.4)	(4.3)	1	(0.5)	(3.9)	8	(1.4)	(5.6)	6	(1.1)	(4.3)	4	(0.5)	(3.7)
4	2	(1.0)	(5.3)	4	(2.0)	(5.9)	10	(1.8)	(7.4)	4	(0.7)	(5.1)	8	(1.1)	(4.8)
5	2	(1.0)	(6.3)	2	(1.0)	(6.8)	3	(0.5)	(8.0)	7	(1.3)	(6.3)	9	(1.2)	(5.9)
6	3	(1.4)	(7.7)	0	(0.0)	(6.8)	2	(0.4)	(8.3)	3	(0.5)	(6.9)	3	(0.4)	(6.3)
7	1	(0.5)	(8.2)	3	(1.5)	(8.3)	4	(0.7)	(9.1)	5	(0.9)	(7.8)	7	(0.9)	(7.3)
8	1	(0.5)	(8.7)	1	(0.5)	(8.8)	6	(1.1)	(10.1)	2	(0.4)	(8.1)	10	(1.3)	(8.6)
9	3	(1.4)	(10.1)	1	(0.5)	(9.3)	4	(0.7)	(10.9)	3	(0.5)	(8.7)	7	(0.9)	(9.5)
10	1	(0.5)	(10.6)	0	(0.0)	(9.3)	4	(0.7)	(11.6)	3	(0.5)	(9.2)	2	(0.3)	(9.8)
11	1	(0.5)	(11.1)	4	(2.0)	(11.2)	6	(1.1)	(12.7)	13	(2.4)	(11.6)	6	(0.8)	(10.6)
12	3	(1.4)	(12.6)	2	(1.0)	(12.2)	1	(0.2)	(12.9)	6	(1.1)	(12.7)	6	(0.8)	(11.4)
13	0	(0.0)	(12.6)	2	(1.0)	(13.2)	0	(0.0)	(12.9)	2	(0.4)	(13.0)	4	(0.5)	(11.9)
14	2	(1.0)	(13.5)	0	(0.0)	(13.2)	1	(0.2)	(13.0)	0	(0.0)	(13.0)	1	(0.1)	(12.0)
15	0	(0.0)	(13.5)	2	(1.0)	(14.1)	2	(0.4)	(13.4)	0	(0.0)	(13.0)	4	(0.5)	(12.5)

a: 投与開始日を 1 日とする。発現日が不明の有害事象を持つ被験者は、最初の有害事象発現日を治療期開始日として集計した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-10 有害事象発現の経日推移（関連あり）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群			CS-8958 40 mg 週 1 回投与群			CS-8958 20 mg 2 回投与群			CS-8958 20mg 3 回投与群			プラセボ群 併合		
	評価被 験者数	207		205		552		553		757					
日数 ^a	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)	発現被 験者数	発現率 (%)	累積 発現率 (%)
1	2	(1.0)	(1.0)	3	(1.5)	(1.5)	5	(0.9)	(0.9)	0	(0.0)	(0.0)	1	(0.1)	(0.1)
2	0	(0.0)	(1.0)	1	(0.5)	(2.0)	1	(0.2)	(1.1)	4	(0.7)	(0.7)	2	(0.3)	(0.4)
3	2	(1.0)	(1.9)	0	(0.0)	(2.0)	1	(0.2)	(1.3)	0	(0.0)	(0.7)	0	(0.0)	(0.4)
4	0	(0.0)	(1.9)	0	(0.0)	(2.0)	1	(0.2)	(1.4)	2	(0.4)	(1.1)	2	(0.3)	(0.7)
5	0	(0.0)	(1.9)	0	(0.0)	(2.0)	0	(0.0)	(1.4)	1	(0.2)	(1.3)	0	(0.0)	(0.7)
6	0	(0.0)	(1.9)	0	(0.0)	(2.0)	0	(0.0)	(1.4)	0	(0.0)	(1.3)	1	(0.1)	(0.8)
7	0	(0.0)	(1.9)	0	(0.0)	(2.0)	0	(0.0)	(1.4)	0	(0.0)	(1.3)	0	(0.0)	(0.8)
8	0	(0.0)	(1.9)	1	(0.5)	(2.4)	1	(0.2)	(1.6)	0	(0.0)	(1.3)	2	(0.3)	(1.1)
9	1	(0.5)	(2.4)	0	(0.0)	(2.4)	0	(0.0)	(1.6)	1	(0.2)	(1.4)	0	(0.0)	(1.1)
10	0	(0.0)	(2.4)	0	(0.0)	(2.4)	0	(0.0)	(1.6)	0	(0.0)	(1.4)	0	(0.0)	(1.1)
11	1	(0.5)	(2.9)	2	(1.0)	(3.4)	5	(0.9)	(2.5)	11	(2.0)	(3.4)	4	(0.5)	(1.6)
12	1	(0.5)	(3.4)	1	(0.5)	(3.9)	1	(0.2)	(2.7)	6	(1.1)	(4.5)	2	(0.3)	(1.8)
13	0	(0.0)	(3.4)	0	(0.0)	(3.9)	1	(0.2)	(2.9)	1	(0.2)	(4.7)	2	(0.3)	(2.1)
14	1	(0.5)	(3.9)	0	(0.0)	(3.9)	1	(0.2)	(3.1)	0	(0.0)	(4.7)	0	(0.0)	(2.1)
15	0	(0.0)	(3.9)	0	(0.0)	(3.9)	0	(0.0)	(3.1)	0	(0.0)	(4.7)	3	(0.4)	(2.5)

a: 投与開始日を 1 日とする。発現日が不明の有害事象を持つ被験者は、最初の有害事象発現日を治療期開始日として集計した。

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-11 有害事象発現被験者数（10歳未満）

投与群	評価被験者数	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象	すべて	1	(4.5)	2	(7.7)	-	-	-	-	3	(6.3)	5	(17.9)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
重篤な有害事象	すべて	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)
軽度の有害事象 ^a	すべて	1	(4.5)	1	(3.8)	-	-	-	-	2	(4.2)	3	(10.7)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
中等度の有害事象 ^a	すべて	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	2	(7.1)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)
重度の有害事象 ^a	すべて	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)
	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）		0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	0	(0.0)

a: 同一被験者に有害事象が複数発現した場合は、程度の重い方を優先して集計

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-12 有害事象発現被験者数 (10 歳代)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数	24	25	67	73	189	89						
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	
有害事象	すべて	3	(12.5)	3	(12.0)	15	(22.4)	9	(12.3)	30	(15.9)	12	(13.5)
	関連あり	1	(4.2)	1	(4.0)	3	(4.5)	1	(1.4)	6	(3.2)	3	(3.4)
重篤な有害事象	すべて	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
軽度の有害事象 ^a	すべて	3	(12.5)	1	(4.0)	6	(9.0)	3	(4.1)	13	(6.9)	8	(9.0)
	関連あり	1	(4.2)	1	(4.0)	2	(3.0)	1	(1.4)	5	(2.6)	2	(2.2)
中等度の有害事象 ^a	すべて	0	(0.0)	2	(8.0)	9	(13.4)	6	(8.2)	17	(9.0)	4	(4.5)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
重度の有害事象 ^a	すべて	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	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)		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

a: 同一被験者に有害事象が複数発現した場合は、程度の重い方を優先して集計

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-13 有害事象発現被験者数 (20 歳以上)

投与群	評価被験者数	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象	すべて	24	(14.9)	24	(15.6)	59	(12.2)	63	(13.1)	170	(13.3)	78	(12.2)
	関連あり	7	(4.3)	7	(4.5)	14	(2.9)	25	(5.2)	53	(4.1)	15	(2.3)
重篤な有害事象	すべて	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	関連あり	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
軽度の有害事象 ^a	すべて	13	(8.1)	13	(8.4)	29	(6.0)	37	(7.7)	92	(7.2)	30	(4.7)
	関連あり	6	(3.7)	6	(3.9)	12	(2.5)	21	(4.4)	45	(3.5)	14	(2.2)
中等度の有害事象 ^a	すべて	10	(6.2)	11	(7.1)	30	(6.2)	26	(5.4)	77	(6.0)	48	(7.5)
	関連あり	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)	4	(0.8)	7	(0.5)	1	(0.2)
重度の有害事象 ^a	すべて	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	関連あり	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
有害事象発現による中止 (すべて)		1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

a: 同一被験者に有害事象が複数発現した場合は、程度の重い方を優先して集計

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-14 事象別の有害事象発現被験者数（10歳未満）（関連あり）

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		22		26		0		0		48		28	
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
臨床検査	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-15 事象別の有害事象発現被験者数（10歳代）（関連あり）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		24		25		67		73		189		89
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		1	(4.2)	1	(4.0)	3	(4.5)	1	(1.4)	6	(3.2)	3	(3.4)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	3	(3.4)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(2.2)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
臨床検査	全体	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	3	(1.6)	0	(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	2	(1.1)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	全体	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
	頭痛	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.7-16 事象別の有害事象発現被験者数 (20 歳以上) (1/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	161		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		24	(14.9)	24	(15.6)	59	(12.2)	63	(13.1)	170	(13.3)	78	(12.2)
眼障害	全体	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アレルギー性結膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	角膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	全体	4	(2.5)	2	(1.3)	8	(1.6)	5	(1.0)	19	(1.5)	9	(1.4)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.3)	1	(0.2)
	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	下痢	4	(2.5)	2	(1.3)	4	(0.8)	1	(0.2)	11	(0.9)	6	(0.9)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	歯根嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2	(1.2)	3	(1.9)	3	(0.6)	4	(0.8)	12	(0.9)	2	(0.3)
	疲労	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	5	(0.4)	0	(0.0)
	発熱	2	(1.2)	2	(1.3)	1	(0.2)	2	(0.4)	7	(0.5)	2	(0.3)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-16 事象別の有害事象発現被験者数 (20 歳以上) (2/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		24	(14.9)	24	(15.6)	59	(12.2)	63	(13.1)	170	(13.3)	78	(12.2)
感染症および寄生虫症	全体	8	(5.0)	11	(7.1)	23	(4.7)	22	(4.6)	64	(5.0)	45	(7.0)
	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.8)
	膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	2	(0.2)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	4	(0.3)	4	(0.6)
	麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	5	(3.1)	9	(5.8)	10	(2.1)	15	(3.1)	39	(3.0)	23	(3.6)
	歯冠周囲炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	咽頭炎	2	(1.2)	0	(0.0)	4	(0.8)	1	(0.2)	7	(0.5)	3	(0.5)
	マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	β 溶血性レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	ウイルス性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	細菌性腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-16 事象別の有害事象発現被験者数 (20 歳以上) (3/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		24	(14.9)	24	(15.6)	59	(12.2)	63	(13.1)	170	(13.3)	78	(12.2)
臨床検査	全体	5	(3.1)	5	(3.2)	8	(1.6)	18	(3.8)	36	(2.8)	11	(1.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.4)	3	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(0.5)	3	(0.5)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	1	(0.6)	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.6)	7	(0.5)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	7	(0.5)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(1.0)	7	(0.5)	1	(0.2)
	尿中血陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	低蛋白血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.7-16 事象別の有害事象発現被験者数 (20歳以上) (4/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	161	154	485	480	1280	640							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数	24	(14.9)	24	(15.6)	59	(12.2)	63	(13.1)	170	(13.3)	78	(12.2)	
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
	背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	全体	2	(1.2)	3	(1.9)	9	(1.9)	6	(1.3)	20	(1.6)	5	(0.8)
	頰腕症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	頭痛	1	(0.6)	3	(1.9)	6	(1.2)	6	(1.3)	16	(1.3)	4	(0.6)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	全体	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	月経困難症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	5	(3.1)	2	(1.3)	11	(2.3)	8	(1.7)	26	(2.0)	8	(1.3)
	喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)	1	(0.2)
	上気道の炎症	3	(1.9)	1	(0.6)	8	(1.6)	6	(1.3)	18	(1.4)	4	(0.6)
	口腔咽頭痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-16 事象別の有害事象発現被験者数 (20 歳以上) (5/5)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		161		154		485		480		1280		640
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		24	(14.9)	24	(15.6)	59	(12.2)	63	(13.1)	170	(13.3)	78	(12.2)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	4	(0.6)
	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)
	皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)
血管障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	レイノー現象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-17 事象別の有害事象発現被験者数 (20 歳以上) (関連あり) (1/3)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	161	154	485	480	1280	640							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数		7	(4.3)	7	(4.5)	14	(2.9)	25	(5.2)	53	(4.1)	15	(2.3)
胃腸障害	全体	4	(2.5)	1	(0.6)	5	(1.0)	4	(0.8)	14	(1.1)	4	(0.6)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	下痢	4	(2.5)	1	(0.6)	3	(0.6)	1	(0.2)	9	(0.7)	4	(0.6)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-17 事象別の有害事象発現被験者数（20歳以上）（関連あり）（2/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数	161	154	485	480	1280	640						
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		7	(4.3)	7	(4.5)	14	(2.9)	25	(5.2)	53	(4.1)	15	(2.3)
臨床検査	全体	3	(1.9)	2	(1.3)	6	(1.2)	17	(3.5)	28	(2.2)	10	(1.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.3)	3	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	5	(0.4)	3	(0.5)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	6	(0.5)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.8)	4	(0.3)	0	(0.0)
	尿中血陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	全体	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	6	(0.5)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	6	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-17 事象別の有害事象発現被験者数（20歳以上）（関連あり）（3/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	161	154	485	480	1280	640							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数		7	(4.3)	7	(4.5)	14	(2.9)	25	(5.2)	53	(4.1)	15	(2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-18 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（10歳未満）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数												
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		1	(4.5)	1	(3.8)	-	-	-	-	2	(4.2)	3	(10.7)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
臨床検査	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	2	(7.1)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1	(4.5)	1	(3.8)	-	-	-	-	2	(4.2)	0	(0.0)
	咳嗽	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	アレルギー性鼻炎	1	(4.5)	0	(0.0)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニ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 2.7.4.7-19 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（10歳未満）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合					
評価被験者数	22	26	0	0	48	28					
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	1	(2.1)	2	(7.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
神経系障害	全体	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	1	(3.8)	-	-	1	(2.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)
	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	-	-	0	(0.0)	1	(3.6)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-20 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（10歳未満）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合
評価被験者数	22	26	0	0	48	28
器官別大分類	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数	被験者数
事象名	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
有害事象発現被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	1 (3.6)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	1 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	1 (3.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.7-21 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（10歳代）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数	24	25	67	73	189	89						
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		3	(12.5)	1	(4.0)	6	(9.0)	3	(4.1)	13	(6.9)	8	(9.0)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(2.2)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)	3	(1.6)	1	(1.1)
	悪寒	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
感染症および寄生虫症	全体	2	(8.3)	0	(0.0)	2	(3.0)	2	(2.7)	6	(3.2)	1	(1.1)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	2	(8.3)	0	(0.0)	1	(1.5)	2	(2.7)	5	(2.6)	1	(1.1)
臨床検査	全体	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	3	(1.6)	2	(2.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	2	(1.1)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(1.1)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	1	(1.1)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
	神経系障害	全体	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0
頭痛	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(2.2)
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
	鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-22 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（10歳代）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		24		25		67		73		189		89
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		0	(0.0)	2	(8.0)	9	(13.4)	6	(8.2)	17	(9.0)	4	(4.5)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(1.1)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	アセトン血性嘔吐症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(1.5)	5	(6.8)	7	(3.7)	2	(2.2)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(1.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	3	(1.6)	2	(2.2)
	鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
	扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	凍瘡	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	(0.0)	1	(4.0)	4	(6.0)	1	(1.4)	6	(3.2)	2	(2.2)
	アレルギー性鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
	鼻漏	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	上気道の炎症	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.5)	1	(1.4)	4	(2.1)	1	(1.1)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-23 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（10歳代）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		24		25		67		73		189		89
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		1	(4.2)	1	(4.0)	2	(3.0)	1	(1.4)	5	(2.6)	2	(2.2)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	2	(2.2)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
臨床検査	全体	0	(0.0)	1	(4.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	3	(1.6)	0	(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.4)	2	(1.1)	0	(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.5)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
神経系障害	全体	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	頭痛	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-24 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（関連あり）（10歳代）

投与群		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
評価被験者数		24		25		67		73		189		89	
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(1.1)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
神経系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-25 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（20歳以上）（1/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	161	154	485	480	1280	640							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数	13	(8.1)	13	(8.4)	29	(6.0)	37	(7.7)	92	(7.2)	30	(4.7)	
胃腸障害	全体	3	(1.9)	0	(0.0)	4	(0.8)	4	(0.8)	11	(0.9)	7	(1.1)
	腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	下痢	3	(1.9)	0	(0.0)	4	(0.8)	1	(0.2)	8	(0.6)	6	(0.9)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2	(1.2)	3	(1.9)	3	(0.6)	4	(0.8)	12	(0.9)	2	(0.3)
	疲労	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.4)	5	(0.4)	0	(0.0)
	発熱	2	(1.2)	2	(1.3)	1	(0.2)	2	(0.4)	7	(0.5)	2	(0.3)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	4	(2.5)	1	(0.6)	7	(1.4)	6	(1.3)	18	(1.4)	12	(1.9)
	膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	4	(2.5)	1	(0.6)	3	(0.6)	5	(1.0)	13	(1.0)	9	(1.4)
	咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)	2	(0.3)
	鼻炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-25 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（20歳以上）（2/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		13	(8.1)	13	(8.4)	29	(6.0)	37	(7.7)	92	(7.2)	30	(4.7)
臨床検査	全体	5	(3.1)	5	(3.2)	8	(1.6)	18	(3.8)	36	(2.8)	11	(1.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(0.4)	5	(0.4)	3	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(0.6)	6	(0.5)	3	(0.5)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	1	(0.6)	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.6)	7	(0.5)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.4)	3	(0.6)	7	(0.5)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	5	(1.0)	7	(0.5)	1	(0.2)
	尿中血陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	低蛋白血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	背部痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-25 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（20歳以上）（3/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		13	(8.1)	13	(8.4)	29	(6.0)	37	(7.7)	92	(7.2)	30	(4.7)
神経系障害	全体	0	(0.0)	2	(1.3)	4	(0.8)	2	(0.4)	8	(0.6)	1	(0.2)
	浮動性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	2	(1.3)	3	(0.6)	2	(0.4)	7	(0.5)	0	(0.0)
腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2	(1.2)	2	(1.3)	5	(1.0)	4	(0.8)	13	(1.0)	1	(0.2)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
	上気道の炎症	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(0.6)	2	(0.4)	7	(0.5)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.2)	1	(0.2)
血管障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	レイノー現象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-26 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（20歳以上）（1/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	161		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		10	(6.2)	11	(7.1)	30	(6.2)	26	(5.4)	77	(6.0)	48	(7.5)
眼障害	全体	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	結膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	アレルギー性結膜炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	角膜炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	2	(1.3)	4	(0.8)	1	(0.2)	7	(0.5)	2	(0.3)
	腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	歯根嚢胞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-26 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（20歳以上）（2/3）

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合	
		評価被験者数	161	154	485	480	1280	640					
	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		10	(6.2)	11	(7.1)	30	(6.2)	26	(5.4)	77	(6.0)	48	(7.5)
感染症および寄生虫症	全体	4	(2.5)	10	(6.5)	16	(3.3)	16	(3.3)	46	(3.6)	33	(5.2)
	急性副鼻腔炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	急性扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.2)	5	(0.8)
	膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.2)	4	(0.6)
	麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	喉頭炎	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	鼻咽頭炎	1	(0.6)	8	(5.2)	7	(1.4)	10	(2.1)	26	(2.0)	14	(2.2)
	歯冠周囲炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	咽頭炎	2	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.4)	1	(0.2)	5	(0.4)	1	(0.2)
	マイコプラズマ性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	β溶血性レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.3)
	レンサ球菌感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	ウイルス性腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	細菌性腸炎	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	熱傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.7-26 事象別の有害事象発現被験者数（中等度）（20歳以上）（3/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
	評価被験者数		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		10	(6.2)	11	(7.1)	30	(6.2)	26	(5.4)	77	(6.0)	48	(7.5)
代謝および栄養障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
神経系障害	全体	2	(1.2)	1	(0.6)	5	(1.0)	4	(0.8)	12	(0.9)	4	(0.6)
	頸腕症候群	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	頭痛	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(0.6)	4	(0.8)	9	(0.7)	4	(0.6)
	片頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	全体	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	月経困難症	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3	(1.9)	0	(0.0)	6	(1.2)	4	(0.8)	13	(1.0)	7	(1.1)
	喘息	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	咳嗽	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	アレルギー性鼻炎	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	上気道の炎症	2	(1.2)	0	(0.0)	5	(1.0)	4	(0.8)	11	(0.9)	4	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	4	(0.6)
	湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)
	皮下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	2	(0.3)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-27 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（20歳以上）（1/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	161	154	485	480	1280	640							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数		6	(3.7)	6	(3.9)	12	(2.5)	21	(4.4)	45	(3.5)	14	(2.2)
胃腸障害	全体	3	(1.9)	0	(0.0)	4	(0.8)	3	(0.6)	10	(0.8)	4	(0.6)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
	下痢	3	(1.9)	0	(0.0)	3	(0.6)	1	(0.2)	7	(0.5)	4	(0.6)
	悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
	発熱	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)	0	(0.0)
肝胆道系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-27 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（20歳以上）（2/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週1回投与群		CS-8958 40 mg 週1回投与群		CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	161		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		6	(3.7)	6	(3.9)	12	(2.5)	21	(4.4)	45	(3.5)	14	(2.2)
臨床検査	全体	3	(1.9)	2	(1.3)	6	(1.2)	17	(3.5)	28	(2.2)	10	(1.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	4	(0.3)	3	(0.5)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	5	(0.4)	3	(0.5)
	血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.2)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血中カリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.6)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	3	(0.6)	6	(0.5)	2	(0.3)
	尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.8)	4	(0.3)	0	(0.0)
	尿中血陽性	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.4)	0	(0.0)	3	(0.2)	2	(0.3)
	単球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血小板数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)
	白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	3	(0.6)	4	(0.3)	0	(0.0)
	好酸球百分率増加	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	全体	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
腎および尿路障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)
	血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-27 事象別の有害事象発現被験者数（軽度）（関連あり）（20歳以上）（3/3）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		CS-8958 群 全体		プラセボ群 併合		
評価被験者数	161		154		485		480		1280		640		
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
有害事象発現被験者数		6	(3.7)	6	(3.9)	12	(2.5)	21	(4.4)	45	(3.5)	14	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	口腔咽頭痛	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

ラニナ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 2.7.4.7-28 事象別の有害事象発現被験者数 (中等度) (関連あり) (20 歳以上)

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	161	154	485	480	1280	640							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数		0	(0.0)	1	(0.6)	2	(0.4)	4	(0.8)	7	(0.5)	1	(0.2)
胃腸障害	全体	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.2)	1	(0.2)	3	(0.2)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)
	胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)	0	(0.0)
神経系障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
	頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.4)	3	(0.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)
	蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)	1	(0.2)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-29 事象別の有害事象発現被験者数（ハイリスク被験者）（関連あり）

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	CS-8958 群 全体	プラセボ群 併合							
評価被験者数	13	11	14	17	55	33							
器官別大分類	事象名	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)		
有害事象発現被験者数	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(3.6)	2	(6.1)	
胃腸障害	全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.1)
	下痢	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
	嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.0)
臨床検査	全体	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(3.6)	0	(0.0)
	C-反応性蛋白増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)	1	(1.8)	0	(0.0)
	白血球数増加	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(5.9)	2	(3.6)	0	(0.0)

MedDRA/J Version 15.0

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-30 臨床検査値の推移（定性値）

尿蛋白定性

投与前	投与後						計
	-	±	1+	2+	3+	4+	
-	975	37	21	6	1	0	1040
±	38	5	1	0	0	0	44
1+	6	3	1	2	0	0	12
2+	3	1	0	1	0	0	5
3+	0	0	0	0	1	0	1
4+	0	0	0	0	0	0	0
計	1022	46	23	9	2	0	1102

尿ウロビリノーゲン定性

投与前	投与後					計
	±	1+	2+	3+		
±	1099	1	0	0	0	1100
1+	1	0	0	0	0	1
2+	1	0	0	0	0	1
3+	0	0	0	0	0	0
計	1101	1	0	0	0	1102

尿糖定性

投与前	投与後						計
	-	1+	2+	3+	4+	5+	
-	1076	4	4	2	0	1	1087
1+	1	2	0	0	0	0	3
2+	3	1	0	0	0	0	4
3+	1	0	0	0	0	0	1
4+	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	1	0	1	0	5	7
計	1081	8	4	3	0	6	1102

尿潜血定性

投与前	投与後						計
	-	±	1+	2+	3+		
-	668	37	35	38	66	844	
±	32	10	11	2	5	60	
1+	30	9	9	10	5	63	
2+	35	2	6	4	3	50	
3+	70	3	5	3	4	85	
計	835	61	66	57	83	1102	

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-31 臨床検査値の投与前後の変化（定量値）：J306 試験（1/2）

CS-8958 20 mg 週 1 回投与群

検査項目	単位	投与前			投与後			変化量			
		被験者数	算術 平均値	標準 偏差	被験者数	算術 平均値	標準 偏差	算術 平均値	標準 偏差		
血液学的検査	白血球数	/ μ L	206	6820.9	2042.1	205	6632.7	1867.2	-218.6	1579.0	
	赤血球数	$\times 10^4/\mu$ L	207	437.1	41.2	207	433.5	40.5	-3.6	21.1	
	ヘモグロビン	g/dL	207	13.41	1.61	207	13.32	1.58	-0.08	0.63	
	ヘマトクリット値	%	207	39.15	4.35	207	38.74	4.27	-0.42	1.86	
	血小板数	$\times 10^4/\mu$ L	205	25.75	5.71	204	25.39	5.90	-0.37	3.63	
	白血球 分画	好中球	%	206	56.44	10.53	206	57.01	10.19	0.56	10.49
		好酸球	%	206	3.10	2.89	206	3.10	2.85	-0.02	2.09
		好塩基球	%	206	0.50	0.40	206	0.49	0.38	0.00	0.55
		単球	%	206	6.75	1.90	206	6.93	2.17	0.19	2.36
		リンパ球	%	206	33.20	9.29	206	32.47	9.43	-0.73	9.06
血液生化学検査	総蛋白	g/dL	207	7.21	0.37	207	7.13	0.36	-0.08	0.34	
	アルブミン	g/dL	207	4.47	0.21	207	4.42	0.22	-0.06	0.21	
	A/G 比	-	207	1.66	0.21	207	1.65	0.22	-0.01	0.13	
	総ビリルビン	mg/dL	207	0.61	0.24	207	0.60	0.26	-0.01	0.22	
	AST (GOT)	IU/L/37°C	207	22.8	10.5	207	22.5	9.2	-0.3	4.7	
	ALT (GPT)	IU/L/37°C	207	19.2	17.3	207	18.9	14.3	-0.3	7.1	
	ALP	IU/L/37°C	207	326.0	307.2	207	321.8	289.1	-4.2	40.2	
	γ -GT (γ -GTP)	IU/L/37°C	207	20.0	17.4	207	20.2	19.5	0.2	5.5	
	LDH	IU/L/37°C	207	172.0	39.2	207	170.8	41.6	-1.2	22.4	
	BUN	mg/dL	207	12.3	3.2	207	12.3	3.4	0.0	2.8	
	クレアチニン	mg/dL	207	0.583	0.135	207	0.589	0.143	0.006	0.055	
	Na	mEq/L	207	140.1	1.5	207	140.0	1.4	-0.1	1.7	
	K	mEq/L	207	4.19	0.33	207	4.07	0.31	-0.12	0.36	
CRP	mg/dL	207	0.09	0.27	207	0.10	0.25	0.01	0.36		

2.7.4 臨床的安全性の概要

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 2.7.4.7-31 臨床検査値の投与前後の変化（定量値）：J306 試験（2/2）

CS-8958 40 mg 週 1 回投与群

検査項目	単位	投与前			投与後			変化量			
		被験者数	算術 平均値	標準 偏差	被験者数	算術 平均値	標準 偏差	算術 平均値	標準 偏差		
血液学的検査	白血球数	/ μ L	203	6412.3	1730.9	204	6276.0	1805.9	-142.1	1686.3	
	赤血球数	$\times 10^4/\mu$ L	203	437.1	43.0	204	431.0	43.5	-6.1	18.1	
	ヘモグロビン	g/dL	203	13.31	1.63	204	13.16	1.63	-0.15	0.55	
	ヘマトクリット値	%	203	38.94	4.44	204	38.29	4.38	-0.64	1.66	
	血小板数	$\times 10^4/\mu$ L	202	25.16	6.35	202	24.70	5.63	-0.54	3.37	
	白血球 分画	好中球	%	204	54.85	9.45	204	55.39	9.45	0.55	9.68
		好酸球	%	204	3.01	2.38	204	2.91	2.52	-0.09	1.79
		好塩基球	%	204	0.46	0.32	204	0.48	0.35	0.02	0.46
		単球	%	204	6.69	1.88	204	6.82	2.05	0.14	2.17
		リンパ球	%	204	34.99	8.73	204	34.40	9.03	-0.62	8.89
血液生化学検査	総蛋白	g/dL	205	7.23	0.40	205	7.12	0.39	-0.12	0.34	
	アルブミン	g/dL	205	4.46	0.25	205	4.40	0.24	-0.06	0.22	
	A/G 比	-	205	1.63	0.21	205	1.64	0.23	0.01	0.14	
	総ビリルビン	mg/dL	205	0.61	0.23	205	0.60	0.23	-0.02	0.21	
	AST (GOT)	IU/L/37°C	205	22.3	10.6	205	22.3	11.0	0.1	4.2	
	ALT (GPT)	IU/L/37°C	205	17.3	11.7	205	17.4	12.4	0.1	5.6	
	ALP	IU/L/37°C	205	323.1	291.7	205	318.5	285.0	-4.6	39.4	
	γ -GT (γ -GTP)	IU/L/37°C	205	19.5	24.1	205	19.2	25.9	-0.3	5.3	
	LDH	IU/L/37°C	205	174.1	42.5	205	173.4	41.2	-0.8	17.5	
	BUN	mg/dL	205	12.0	3.0	205	12.5	2.9	0.5	2.7	
	クレアチニン	mg/dL	205	0.586	0.154	205	0.597	0.157	0.011	0.057	
	Na	mEq/L	205	140.0	1.4	205	139.9	1.5	-0.2	1.9	
	K	mEq/L	205	4.19	0.33	205	4.06	0.31	-0.13	0.34	
CRP	mg/dL	205	0.05	0.11	205	0.13	0.50	0.07	0.50		

表 2.7.4.7-32 臨床検査値の推移（定性値）：J306 試験（1/2）

CS-8958 20 mg 週 1 回投与群

尿蛋白定性

投与前	投与後						計
	-	±	1+	2+	3+	4+	
-	176	12	1	1	0	0	190
±	10	3	0	0	0	0	13
1+	1	1	0	1	0	0	3
2+	0	0	1	0	0	0	1
3+	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0
計	187	16	2	2	0	0	207

尿ウロビリノーゲン定性

投与前	投与後				計
	±	1+	2+	3+	
±	206	0	0	0	206
1+	0	0	0	0	0
2+	1	0	0	0	1
3+	0	0	0	0	0
計	207	0	0	0	207

尿糖定性

投与前	投与後						計
	-	1+	2+	3+	4+	5+	
-	201	0	0	0	0	1	202
1+	2	0	0	1	0	0	3
2+	1	0	0	0	0	0	1
3+	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0
5+	1	0	0	0	0	0	1
計	205	0	0	1	0	1	207

尿潜血定性

投与前	投与後					計
	-	±	1+	2+	3+	
-	148	7	5	6	7	173
±	3	2	0	1	0	6
1+	3	2	0	0	1	6
2+	6	1	0	0	0	7
3+	13	0	1	1	0	15
計	173	12	6	8	8	207

表 2.7.4.7-32 臨床検査値の推移（定性値）：J306 試験（2/2）

CS-8958 40 mg 週 1 回投与群

尿蛋白定性

投与前	投与後						計
	-	±	1+	2+	3+	4+	
-	180	9	4	1	0	0	194
±	6	3	0	0	0	0	9
1+	0	0	1	0	0	0	1
2+	0	0	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0	0	0
4+	0	0	0	0	0	0	0
計	186	12	5	1	0	0	204

尿ウロビリノーゲン定性

投与前	投与後				計
	±	1+	2+	3+	
±	203	1	0	0	204
1+	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	0	0
3+	0	0	0	0	0
計	203	1	0	0	204

尿糖定性

投与前	投与後						計
	-	1+	2+	3+	4+	5+	
-	197	2	0	0	0	0	199
1+	1	0	0	0	0	0	1
2+	2	1	0	0	0	0	3
3+	1	0	0	0	0	0	1
4+	0	0	0	0	0	0	0
5+	0	0	0	0	0	0	0
計	201	3	0	0	0	0	204

尿潜血定性

投与前	投与後					計
	-	±	1+	2+	3+	
-	150	5	8	5	8	176
±	3	0	0	1	0	4
1+	2	1	4	1	1	9
2+	7	1	0	0	1	9
3+	5	1	0	0	0	6
計	167	8	12	7	10	204

目次

2.7.1 で引用した参考文献	2
2.7.2 で引用した参考文献	2
2.7.3 で引用した参考文献	2
2.7.4 で引用した参考文献	2

2.7.1 で引用した参考文献

なし。

2.7.2 で引用した参考文献

- 1) 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.

2.7.3 で引用した参考文献

- 1) 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>
- 2) 国立感染症研究所 感染症情報センター. インフルエンザ 2010/11 シーズン. IASR[serial on the Internet]. 2011 Nov[cited 2011 Nov]; 32(11):314-6. Available from: <http://idsc.nih.gov/iasr/32/381/tpc381-j.html>
- 3) 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>
- 4) 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
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

2.7.4 で引用した参考文献

- 1) 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

- 2) 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.
- 3) 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.

目次

1. CS-8958 臨床薬理試験－日本人健康成人男性を対象とした単回吸入投与時の肺胞内薬物動態の検討－	4
1.1 治験方法	4
1.2 被験者の内訳	7
1.3 解析対象	9
1.4 被験者背景	9
1.5 薬物動態の結果	11
1.6 安全性の結果	14
1.7 結論	16
2. CS-8958 第 III 相試験（接触後予防）－インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験－	17
2.1 治験方法	17
2.2 被験者の内訳	22
2.3 解析対象	23
2.4 被験者背景	24
2.5 有効性の結果	28
2.6 安全性の結果	36
2.7 結論	40
3. CS-8958 第 III 相試験（接触後予防 2011）－インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験－	41
3.1 治験方法	41
3.2 被験者の内訳	46
3.3 解析対象	47
3.4 被験者背景	50
3.5 有効性の結果	54
3.6 安全性の結果	59
3.7 結論	63
4. 参考文献	64

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

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)
AM	alveolar macrophages	肺胞マクロファージ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-3.5h}	AUC up to 3.5 h	投与開始 3.5 時間までの AUC
AUC _{0-inf}	AUC up to infinity	無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC up to the last quantifiable time	定量可能な最終時点までの AUC
BAL	bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
C _{AM}	drug concentration in alveolar macrophage	肺胞マクロファージ中薬物濃度
C _{ELF}	drug concentration in epithelial lining fluid	肺胞粘液中薬物濃度
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
C _{plasma}	plasma drug concentration	血漿中薬物濃度
ELF	epithelial lining fluid	肺胞粘液
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FASII	full analysis set index infected virus	最大の解析対象集団の中で、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
FASIINAB	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
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団
t _{1/2}	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

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

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. CS-8958 臨床薬理試験－日本人健康成人男性を対象とした単回吸入投与時の肺胞内薬物動態の検討－

資料番号 5.3.3.1-1

1.1 治験方法

1.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 治験方法の概略: J108 試験 (1/3)

治験の目的	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胞内薬物動態を検討する。
治験責任医師名 実施医療機関	■■■■■ ■■■■■
治験期間	2011年3月■■日（最初の被験者の同意取得日）～2011年5月■■日（最終観察日）
対象	<p>選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 日本人男性 2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者 3) スクリーニング検査時の body mass index (BMI) が 18.5 以上 25.0 未満の者 4) 喫煙歴がない者 <p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 中枢神経系、循環器系、呼吸器系、血液・造血機能系、消化管系、肝・腎臓機能、甲状腺機能、脳下垂体機能、副腎機能などの障害による重篤な疾患の既往歴を有し、治験の実施が被験者の安全性確保上問題があると治験責任医師又は治験分担医師（以下、「治験責任医師等」と略す）が判断した者 2) アルコール又は薬物依存者 3) 感染症検査（B 型肝炎表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、梅毒検査 [梅毒血清反応、トレポネーマ・パリダム（梅毒病原体）抗体]、ヒト免疫不全ウイルス抗体）の結果、異常が認められた者 4) 薬物などに対する過敏症又は特異体質（ペニシリンアレルギーなど）がある者 5) 乳糖又はノイラミニダーゼ阻害剤に過敏症の既往歴がある者 6) 気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）実施時に使用する薬剤（リドカイン注射液、アトロピン硫酸塩注射液、ミダゾラム注射液）に過敏症の既往歴がある者 7) FEV₁%が 70%未満又はその他の肺機能異常が認められた者 8) スクリーニング検査前 1 年以内に合計 1200 mL 以上の全血採血を行った者、84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、14 日以内に成分採血を行った者、又はスクリーニング検査以降に全血採血あるいは成分採血を行った者（ただし、再検査による採血及び治験薬を投与されなかった予備被験者に行った採血は除く） 9) スクリーニング検査前 120 日以内及びスクリーニング検査以降に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた者 10) 過去に CS-8958 の臨床試験に参加し、CS-8958 の投与を受けた者 11) 入院前 1 ヶ月以内に CS-8958 の市販品（イナビル[®]吸入粉末剤 20 mg）を使用した者 12) 入院前 14 日以内に薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4 の阻害剤又は誘導剤（セントジョーンズワートを含む食品・サプリメント）を含むすべての薬剤を使用した者 13) 入院前 7 日以内にグレープフルーツ（果汁・果肉）を摂取した者 14) スクリーニング検査以降に他の医師からの医療行為を受けた者

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.1.1-1 治験方法の概略: J108 試験 (2/3)

対象 (続き)	<p>15) スクリーニング検査及び投与前検査において、治験責任医師等により臨床的に問題となる所見（頭痛、急性感染症など）を認めた者、心電図検査において異常を認めた者、あるいは実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師等が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く）</p> <p>16) その他、治験責任医師等が本治験参加に不適当と判断した者（来院又は投与の遵守が困難と予想される場合など）</p>																								
治験デザイン	<p>単一施設、非盲検、非対照、単回吸入投与試験</p> <p>BAL を実施する各時期にそれぞれ 5 名の異なる被験者を割り当てた（グループの割り当て及び入院期間は下表参照）。</p> <p>各被験者に CS-8958 40 mg を単回吸入投与した。</p> <p>治験薬投与 10～14 日後（ただし、BAL 実施時期が投与開始 240 時間後の場合は投与 12～14 日後）に事後検査を行った。</p> <table border="1" data-bbox="525 689 1294 1059"> <thead> <tr> <th>グループ</th> <th>BAL 実施時期</th> <th>入院期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>投与開始 4 時間後</td> <td>投与 1 日前～投与 1 日後 (2 泊 3 日)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>投与開始 8 時間後</td> <td>投与 1 日前～投与 1 日後 (2 泊 3 日)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>投与開始 24 時間後</td> <td>投与 1 日前～投与 2 日後 (3 泊 4 日)</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>投与開始 48 時間後</td> <td>投与 1 日前～投与 3 日後 (4 泊 5 日)</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>投与開始 72 時間後</td> <td>投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 2 日後～投与 4 日後 (2 泊 3 日)</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>投与開始 168 時間後</td> <td>投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 6 日後～投与 8 日後 (2 泊 3 日)</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>投与開始 240 時間後</td> <td>投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 9 日後～投与 11 日後 (2 泊 3 日)</td> </tr> </tbody> </table>	グループ	BAL 実施時期	入院期間	1	投与開始 4 時間後	投与 1 日前～投与 1 日後 (2 泊 3 日)	2	投与開始 8 時間後	投与 1 日前～投与 1 日後 (2 泊 3 日)	3	投与開始 24 時間後	投与 1 日前～投与 2 日後 (3 泊 4 日)	4	投与開始 48 時間後	投与 1 日前～投与 3 日後 (4 泊 5 日)	5	投与開始 72 時間後	投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 2 日後～投与 4 日後 (2 泊 3 日)	6	投与開始 168 時間後	投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 6 日後～投与 8 日後 (2 泊 3 日)	7	投与開始 240 時間後	投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 9 日後～投与 11 日後 (2 泊 3 日)
グループ	BAL 実施時期	入院期間																							
1	投与開始 4 時間後	投与 1 日前～投与 1 日後 (2 泊 3 日)																							
2	投与開始 8 時間後	投与 1 日前～投与 1 日後 (2 泊 3 日)																							
3	投与開始 24 時間後	投与 1 日前～投与 2 日後 (3 泊 4 日)																							
4	投与開始 48 時間後	投与 1 日前～投与 3 日後 (4 泊 5 日)																							
5	投与開始 72 時間後	投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 2 日後～投与 4 日後 (2 泊 3 日)																							
6	投与開始 168 時間後	投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 6 日後～投与 8 日後 (2 泊 3 日)																							
7	投与開始 240 時間後	投与 1 日前～投与日 (1 泊 2 日)、 投与 9 日後～投与 11 日後 (2 泊 3 日)																							
目標被験者数	目標被験者数: 35 名 (5 名/BAL 1 時点 × 7 時点)																								
治験薬	吸入用容器 1 個中に CS-8958 をラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg 含有する白色粉末の吸入粉末剤 (ロット番号: 08958G1H09T05A)																								
用法・用量	CS-8958 40 mg を、4 時間以上絶食後の空腹時に単回吸入投与した。																								
評価項目	<p>薬物動態の評価項目:</p> <p>血漿中、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中の CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 薬物濃度、及び以下の薬物動態パラメータ</p> <p>AUC_{0-3.5h}、AUC_{last}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、t_{1/2} (ただし、AUC_{0-3.5h} は血漿中濃度についてのみ算出した)</p> <p>安全性の評価項目:</p> <p>有害事象、臨床検査、計測・バイタルサイン</p>																								

表 2.7.6.1.1-1 治験方法の概略: J108 試験 (3/3)

観察・検査スケジュール	<p>血漿中及び気管支肺胞洗浄液中薬物濃度の測定には液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法を用いた。</p> <p>観察・検査スケジュールは以下のようであった。</p> <p>投与 30 日～2 日前: 同意取得後、スクリーニング検査 (問診、バイタルサイン、臨床検査)</p> <p>投与 1 日前: 投与前検査 (入院時) (問診、バイタルサイン、臨床検査)</p> <p>投与日: 投与前検査 (問診、バイタルサイン) 実施後、治験薬投与</p> <p>投与開始 0.25 時間後、2 時間後、3.5 時間後、BAL 実施予定時刻の 30 分前: 血漿中薬物濃度測定用検体の採取 (グループ 1 は投与開始 0.25 時間後、2 時間後、BAL 実施予定時刻の 30 分前のみとする)</p> <p>BAL 実施前: BAL 実施前検査 (問診、バイタルサイン、臨床検査)</p> <p>BAL 実施: 各グループの該当時 (治験デザインの項参照)</p> <p>BAL 実施直後: 尿素濃度測定用 (血漿) 採血、問診、バイタルサイン</p> <p>BAL 実施 24 時間後: 退院時の検査 (問診、バイタルサイン、臨床検査)</p> <p>投与 10～14 日後 (グループ 7 では投与 12～14 日後): 事後検査 (問診、バイタルサイン、臨床検査)</p>
統計解析手法	<p>薬物動態の解析は薬物動態解析対象集団に対して、安全性の解析は安全性解析対象集団に対して行った。</p> <p>1. 薬物動態の解析</p> <p>血漿中、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中の薬物濃度について、測定時点ごとに要約統計量を算出し、推移図を作成した。薬物動態パラメータ (AUC_{last}、AUC_{0-inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$) を sparse なデータに対応したモデル非依存的な解析法により算出した。血漿中濃度は上記に加えて被験者ごとに $AUC_{0-3.5h}$ をモデル非依存的に算出し、要約統計量を算出した。さらに、各被験者について肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中の薬物濃度と BAL 実施直前の血漿中薬物濃度との比を算出し、測定時点ごとに要約統計量を算出した。</p> <p>2. 安全性の解析</p> <p>以下について、主にグループ (1～7) を併合した解析を行った。</p> <p>1) 有害事象の発現の有無について、すべての有害事象及び治験薬との因果関係が関連ありの有害事象の発現の有無について、頻度表を作成した。事象別及び重症度別にも同様の集計を行った。</p> <p>2) 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、肺機能検査、及び標準 12 誘導心電図の医師判定結果について、定量データでは測定時点ごとの測定値及び投与前値に対する事後検査の測定値の変化量の要約統計量を算出し、投与前後の散布図を作成し、カテゴリカルデータでは投与前値と事後検査のクロス頻度表を作成した。</p> <p>3) 体重、血圧 (収縮期、拡張期)、脈拍数、及び体温について、測定時点ごとの測定値と投与前値に対する変化量の要約統計量を算出し、測定値について推移図を作成した。</p>

1.1.2 被験者数の設定根拠

本治験の被験者数は、被験薬の薬物動態の検討が可能と考えられ、また、途中の脱落などの不測の事態を考慮して、目標被験者数は合計 35 名とした (BAL 1 時点あたりの被験者 5 名 × 7 時点)。

1.1.3 用法・用量の設定根拠

本治験の用法・用量は、CS-8958 のインフルエンザウイルス感染症治療で承認されている成人の用法・用量と同じ CS-8958 40 mg 単回投与とした。

1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示す。

同意を取得した 63 名に対してスクリーニング検査を実施し、適格と判断された被験者から、最終的に 36 名を治験に組み入れた。その内訳はグループ 1 が 5 名、グループ 2 が 5 名、グループ 3 が 6 名、グループ 4 が 5 名、グループ 5 が 5 名、グループ 6 が 5 名、グループ 7 が 5 名であった。

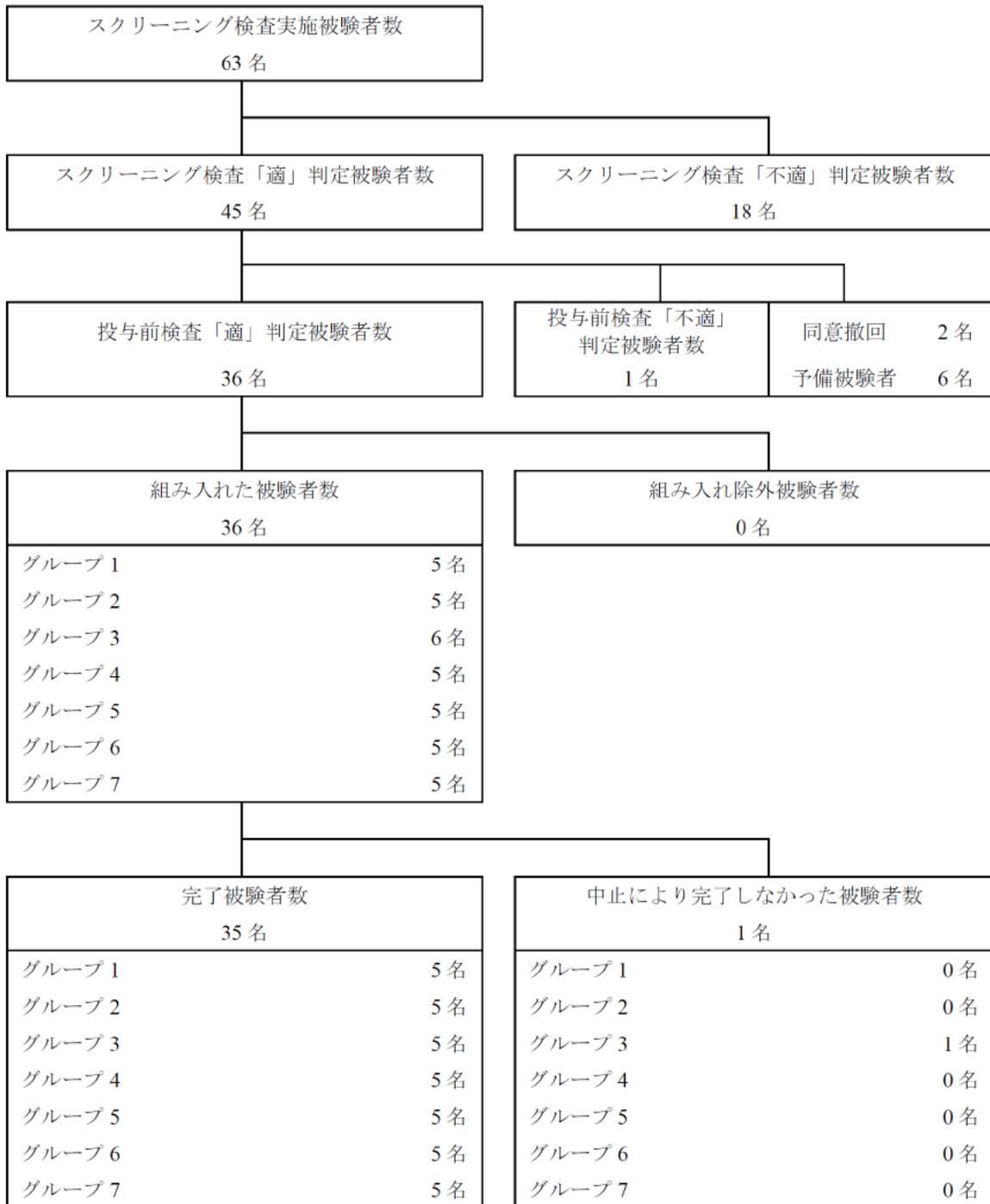
投与を完了した被験者数は各グループ 5 名の計 35 名であった。グループ 3 の被験者 1 名は咽頭反射が強く、BAL 実施が不可能であると治験責任医師が判断したため、中止となった。

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 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳: J108 試験



グループの内訳:

グループ 1 (BAL 実施時期: 投与開始 4 時間後)、グループ 2 (BAL 実施時期: 投与開始 8 時間後)、
 グループ 3 (BAL 実施時期: 投与開始 24 時間後)、グループ 4 (BAL 実施時期: 投与開始 48 時間後)、
 グループ 5 (BAL 実施時期: 投与開始 72 時間後)、グループ 6 (BAL 実施時期: 投与開始 168 時間後)、
 グループ 7 (BAL 実施時期: 投与開始 240 時間後)

1.3 解析対象

治験に組み入れた被験者 36 名のうち、35 名（グループ 1～7、各グループ 5 名）を薬物動態解析対象集団とした。BAL が実施されず、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中薬物濃度測定値が利用不可能であったグループ 3 の被験者 1 名は薬物動態解析対象集団から除外とした。

治験に組み入れたすべての被験者 36 名を安全性解析対象集団とした。

1.4 被験者背景

薬物動態解析対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.4-1 に示す。

薬物動態解析対象集団の年齢は 20～41 歳、身長は 159.5～191.3 cm、体重は 53.0～87.9 kg であった。人口統計学的及び他の基準値にグループ間で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 2.7.6.1.4-1 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） 薬物動態解析対象集団:

J108 試験

項目	グループ	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)	全体	35	24.7	4.7	22.0	20	41
	グループ 1	5	23.8	2.6	23.0	21	27
	グループ 2	5	25.2	8.8	21.0	21	41
	グループ 3	5	24.8	3.1	26.0	21	28
	グループ 4	5	22.6	3.7	22.0	20	29
	グループ 5	5	27.0	3.4	27.0	22	31
	グループ 6	5	22.8	3.0	21.0	21	28
	グループ 7	5	26.6	5.9	25.0	21	35
身長 (cm)	全体	35	173.85	7.20	173.00	159.5	191.3
	グループ 1	5	172.36	5.71	174.60	164.5	177.7
	グループ 2	5	175.14	3.42	174.40	172.4	180.9
	グループ 3	5	178.44	6.83	177.30	172.3	189.1
	グループ 4	5	170.86	9.05	167.80	159.5	181.9
	グループ 5	5	168.70	2.87	168.70	165.4	171.7
	グループ 6	5	174.36	10.82	171.70	162.0	191.3
	グループ 7	5	177.10	7.28	178.00	166.7	184.1
体重 (kg)	全体	35	64.82	7.03	64.20	53.0	87.9
	グループ 1	5	65.08	8.78	66.50	53.0	75.5
	グループ 2	5	66.32	7.21	67.10	58.1	73.4
	グループ 3	5	67.62	3.29	68.20	64.0	72.4
	グループ 4	5	62.62	6.99	63.10	54.3	73.1
	グループ 5	5	62.26	2.90	63.70	58.7	65.4
	グループ 6	5	66.86	12.32	64.90	57.5	87.9
	グループ 7	5	62.98	5.91	64.20	55.9	70.4
BMI (kg/m ²)	全体	35	21.42	1.50	21.80	18.7	24.0
	グループ 1	5	21.82	1.91	22.20	18.7	23.9
	グループ 2	5	21.60	1.92	22.40	19.5	23.9
	グループ 3	5	21.28	1.25	21.80	19.1	22.2
	グループ 4	5	21.48	2.00	22.70	19.1	23.1
	グループ 5	5	21.90	0.82	21.60	21.0	23.1
	グループ 6	5	21.82	1.50	21.90	20.1	24.0
	グループ 7	5	20.06	0.54	20.10	19.4	20.8

1.5 薬物動態の結果

BAL 全回収液の CS-8958 の薬物濃度推移を図 2.7.6.1.5-1 及び表 2.7.6.1.5-1 に、R-125489 の薬物濃度推移を図 2.7.6.1.5-2 及び表 2.7.6.1.5-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.5-3 に示す。

1.5.1 血漿中濃度

血漿中での CS-8958 の C_{max} は 161.98 ng/mL (C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、及び AUC_{0-inf} は sparse なデータに対応したモデル非依存的な解析法により算出した推定値、以下同様) であり、 t_{max} は 0.3 h であった。 $t_{1/2}$ は 2.6 h であり、血漿中濃度は、投与 23.5 時間後には、1 名のみで 1.56 ng/mL であった以外はすべて定量下限未満であった。投与 47.5 時間後以降はすべての被験者で定量下限未満であった。 AUC_{0-inf} は 706.03 ng·h/mL であり、 $AUC_{0-3.5h}$ は実施時期のグループ間で大きく変動しなかった。R-125489 の C_{max} は 25.45 ng/mL であり、 t_{max} は 3.5 h であった。 $t_{1/2}$ は 45.7 h であり、血漿中からの消失は CS-8958 よりも遅く、投与 239.5 時間後には 1 名のみで 1.15 ng/mL であった以外はすべて定量下限未満であった。 AUC_{0-inf} は 841.14 ng·h/mL であり、 $AUC_{0-3.5h}$ は実施時期のグループ間で大きく変動しなかった。

1.5.2 肺胞粘液中濃度

肺胞粘液中での CS-8958 の C_{max} は 24881.56 ng/mL であった。 $t_{1/2}$ は 43.2 h であり、肺胞粘液中からの消失は血漿中からの消失より遅く、投与 240 時間後にも検出可能であった。 AUC_{0-inf} は 179646.18 ng·h/mL であった。肺胞粘液中濃度の BAL 実施直前の血漿中濃度に対する比 (C_{ELF}/C_{plasma}) は、投与 4~24 時間後で 216.87~1169.04 であった。R-125489 の肺胞粘液中濃度は最初の測定時点 (投与 4 時間後) から認められ、 C_{max} は 3506.12 ng/mL であった。 $t_{1/2}$ は 358.5 h であり、R-125489 の肺胞粘液中からの消失は血漿中からの消失より遅く、また、CS-8958 の肺胞粘液中からの消失より遅かった。R-125489 の肺胞粘液中濃度は、投与 240 時間後でも 194.4 ng/mL であった。 AUC_{0-inf} は 188628.43 ng·h/mL であった。 C_{ELF}/C_{plasma} は、投与 4~240 時間後で 58.07~248.94 であった。

1.5.3 肺胞マクロファージ中濃度

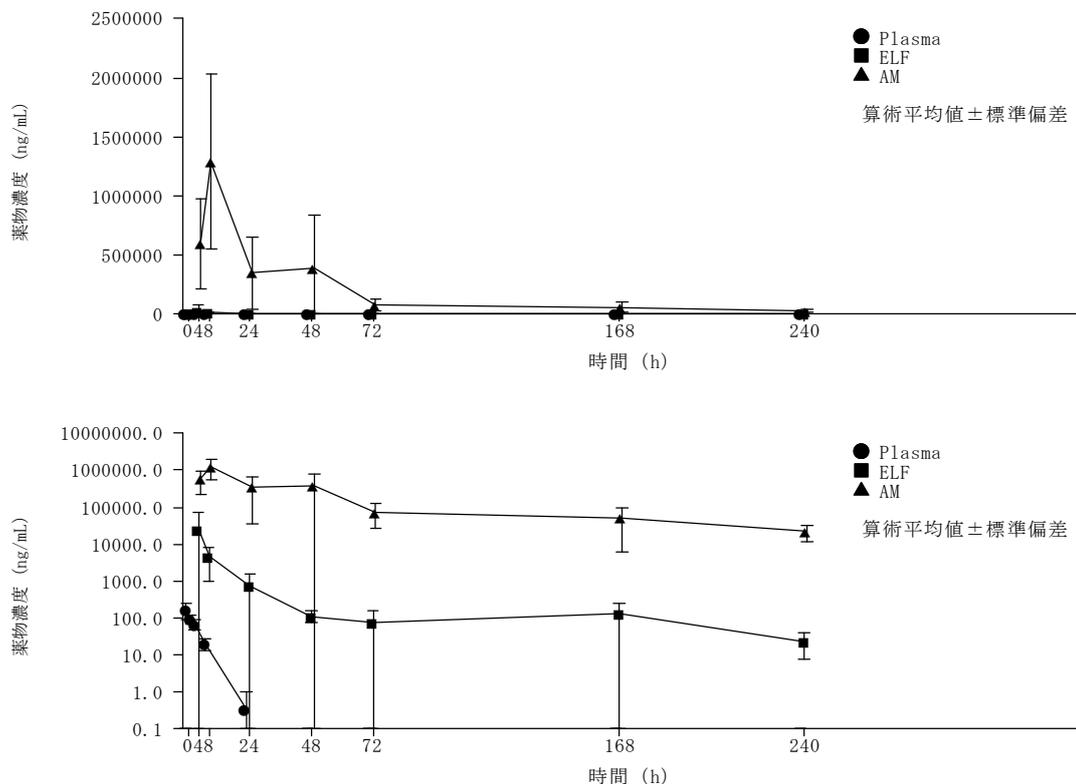
肺胞マクロファージ中での CS-8958 の C_{max} は 1282326.57 ng/mL、 t_{max} は 8.0 h であった。 $t_{1/2}$ は 95.8 h であり、CS-8958 の肺胞マクロファージからの消失は血漿中及び肺胞粘液中より遅かった。 AUC_{0-inf} は 43673191.43 ng·h/mL であった。肺胞マクロファージ中濃度の BAL 実施直前の血漿中濃度に対する比 (C_{AM}/C_{plasma}) は、投与 4~24 時間後で 8466.60~457000.41 であった。R-125489 の C_{max} は 143314.88 ng/mL、 t_{max} は 8.0 h であった。 $t_{1/2}$ は 211.0 h であり、R-125489 の肺胞マクロファージ中からの消失は、血漿中からの消失及び CS-8958 の肺胞マクロファージ中からの消失よりも遅かった。 AUC_{0-inf} は 21742633.06 ng·h/mL であった。 C_{AM}/C_{plasma} は投与 4~240 時間後で 1817.58~29457.00 であった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナ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 2.7.6.1.5-1 CS-8958 の薬物濃度推移: J108 試験



ELF: 肺胞粘液、AM: 肺胞マクロファージ

表 2.7.6.1.5-1 CS-8958 の薬物濃度推移: J108 試験

	被験者数	血漿中 薬物濃度 (ng/mL)	C _{ELF} (ng/mL)	C _{AM} (ng/mL)	AUC _{0-3.5h} (ng•h/mL)	C _{ELF} /C _{plasma}	C _{AM} /C _{plasma}
グループ 1	5	72.302	24880	592400	341.428	324.55	8466.60
投与開始 4 時間後		(33.0046)	(48574)	(379050)	(208.2977)	(621.349)	(7448.601)
グループ 2	5	20.226	4549	1282000	445.164	216.87	58772.15
投与開始 8 時間後		(6.9303)	(3617.0)	(743400)	(114.1065)	(171.650)	(22068.542)
グループ 3	5	0.312 ^a	760.1	340500	404.594	1169.04	457000.41
投与開始 24 時間後		(0.6977)	(766.00)	(305420)	(59.2105)	(-)	(-)
グループ 4	5	0.000	108.5	378600	348.550	(-)	(-)
投与開始 48 時間後		(0.0000)	(38.730)	(450270)	(103.4509)	(-)	(-)
グループ 5	5	0.000	72.28	75740	325.260	(-)	(-)
投与開始 72 時間後		(0.0000)	(86.645)	(49704)	(51.7221)	(-)	(-)
グループ 6	5	0.000	122.7	50480	307.222	(-)	(-)
投与開始 168 時間後		(0.0000)	(123.00)	(44506)	(168.0499)	(-)	(-)
グループ 7	5	0.000	22.24	21810	386.440	(-)	(-)
投与開始 240 時間後		(0.0000)	(14.663)	(10021)	(72.7435)	(-)	(-)

上段: 算術平均値 下段括弧内: 標準偏差 -: データなし

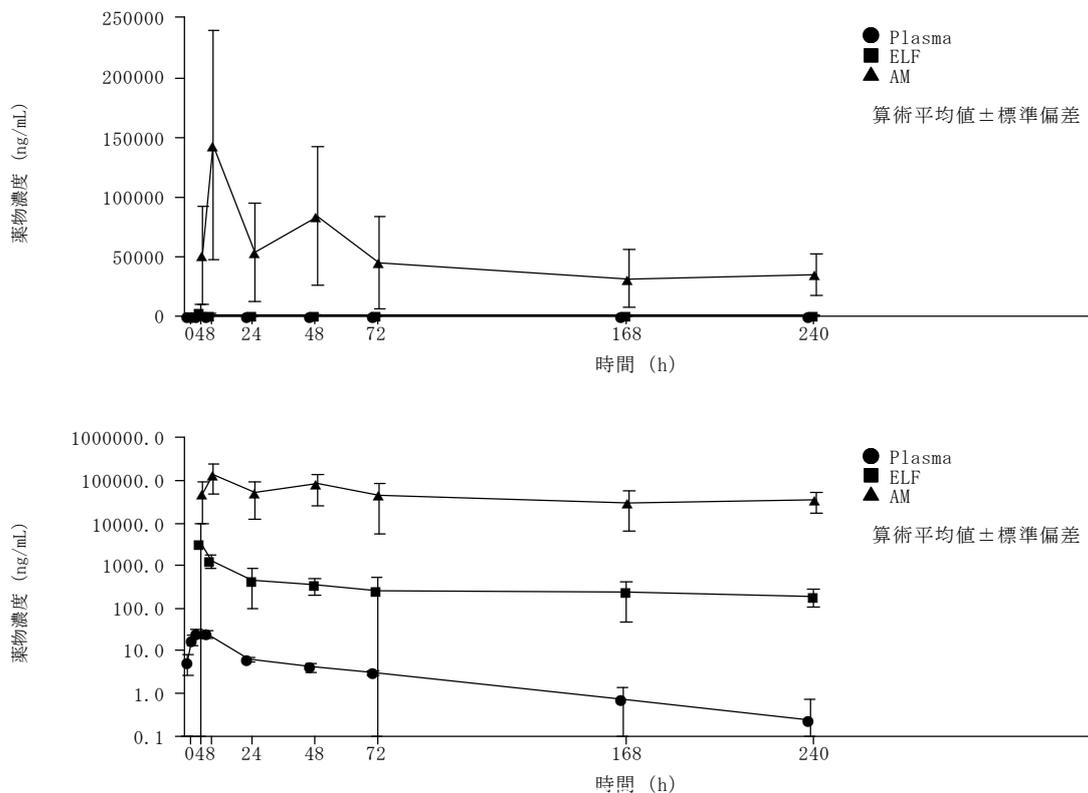
a: 定量下限を上回った被験者が 1 名

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

図 2.7.6.1.5-2 R-125489 の薬物濃度推移: J108 試験



ELF: 肺胞粘液、AM: 肺胞マクロファージ

表 2.7.6.1.5-2 R-125489 の薬物濃度推移: J108 試験

	被験者数	血漿中 薬物濃度 (ng/mL)	C _{ELF} (ng/mL)	C _{AM} (ng/mL)	AUC _{0-3.5h} (ng•h/mL)	C _{ELF} /C _{plasma}	C _{AM} /C _{plasma}
グループ 1	5	26.660	3506	50680	52.086	187.01	1817.58
投与開始 4 時間後		(6.7283)	(6013.9)	(40973)	(19.3059)	(356.077)	(1394.904)
グループ 2	5	24.382	1324	143300	62.996	58.07	5657.04
投与開始 8 時間後		(5.4034)	(476.68)	(96084)	(15.8266)	(31.800)	(3318.388)
グループ 3	5	6.286	471.8	53210	53.590	73.08	8169.77
投与開始 24 時間後		(0.6311)	(368.93)	(41215)	(8.6529)	(56.690)	(6127.238)
グループ 4	5	4.208	356.5	83740	49.874	89.20	19818.37
投与開始 48 時間後		(1.0219)	(153.13)	(58397)	(10.4201)	(39.489)	(12598.388)
グループ 5	5	3.020	270.1	44300	53.720	94.40	15053.60
投与開始 72 時間後		(0.4065)	(280.80)	(38558)	(4.8456)	(101.045)	(14012.284)
グループ 6	5	0.726 ^a	233.5	31050	48.322	168.50	29457.00
投与開始 168 時間後		(0.6630)	(185.92)	(24603)	(19.2876)	(185.714)	(28405.119)
グループ 7	5	0.230 ^b	194.4	34560	58.000	248.94	20816.51
投与開始 240 時間後		(0.5143)	(87.692)	(17702)	(13.2758)	(-)	(-)

上段: 算術平均値 下段括弧内: 標準偏差 -: データなし

a: 定量下限を上回った被験者が 3 名

b: 定量下限を上回った被験者が 1 名

表 2.7.6.1.5-3 CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ: J108 試験

		C_{max}	t_{max}	AUC_{last}	AUC_{0-inf}	$t_{1/2}$
		(ng/mL)	(h)	(ng•h/mL)	(ng•h/mL)	(h)
CS-8958	Plasma	161.98 (12.97)	0.3	704.86 (44.53)	706.03	2.6
	ELF	24881.56 (21722.91)	4.0	178259.25 (88801.69)	179646.18	43.2
	AM	1282326.57 (332460.11)	8.0	40659772.46 (6850626.33)	43673191.43	95.8
R-125489	Plasma	25.45 (0.93)	3.5	825.98 (40.93)	841.14	45.7
	ELF	3506.12 (2689.49)	4.0	88076.57 (15537.43)	188628.43	358.5
	AM	143314.88 (42970.03)	8.0	11220201.04 (1650637.32)	21742633.06	211.0

C_{max} 、 AUC_{last} は推定値 (標準誤差)、 t_{max} 、 AUC_{0-inf} 、 $t_{1/2}$ は推定値を示した。
 ELF: 肺胞粘液、AM: 肺胞マクロファージ

1.6 安全性の結果

1.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.1.6-1 に、事象別の有害事象発現状況を表 2.7.6.1.6-2 に示す。

有害事象の発現率は 72.2% (26/36) であった。このうち、BAL の手技や BAL 時に使用した薬剤に起因する (以下、[BAL に起因する] と記載) と判定された有害事象は 61.1% (22/36) であった。2 名以上に発現した有害事象は C-反応性蛋白増加 (21 名、うち 20 名は BAL に起因)、白血球数増加 (10 名、すべて BAL に起因)、好中球百分率増加 (8 名、すべて BAL に起因)、リンパ球百分率減少 (5 名、すべて BAL に起因)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (2 名、すべて BAL に起因しない) であった。この血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた 2 名について、治験責任医師は事後検査直前に肉体労働をしていたためと判断し、治験薬との因果関係を否定した。各 1 名に発現したその他の有害事象を含め、すべての有害事象で、治験責任医師は治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。また、有害事象の重症度はすべて軽度と判定され、C-反応性蛋白増加が認められた被験者 21 名のうち 15 名で処置薬又は感染予防として抗菌薬の投与があったが、それ以外は処置なしで回復した。

表 2.7.6.1.6-1 有害事象発現被験者数

	被験者数	%
評価被験者数	36	-
有害事象 (すべて)	26	72.2
有害事象 (すべて: BAL に起因を除く)	7	19.4
有害事象 (すべて: BAL に起因)	22	61.1
有害事象 (関連あり)	0	0.0
重篤な有害事象 (すべて)	0	0.0
重篤な有害事象 (すべて: BAL に起因を除く)	0	0.0
重篤な有害事象 (すべて: BAL に起因)	0	0.0
重篤な有害事象 (関連あり)	0	0.0
重度の有害事象 (すべて)	0	0.0
重度の有害事象 (すべて: BAL に起因を除く)	0	0.0
重度の有害事象 (すべて: BAL に起因)	0	0.0
重度の有害事象 (関連あり)	0	0.0
有害事象発現による中止	0	0.0

表 2.7.6.1.6-2 事象別の有害事象発現被験者数

器官別大分類	事象名	すべて		BAL に起因		BAL に起因を除く	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	1	2.8	1	2.8	-	-
感染症および寄生虫症	エプスタイン・バーウイルス感染	1	2.8	-	-	1	2.8
臨床検査	血中コレステロール増加	1	2.8	-	-	1	2.8
	血中クレアチン	2	5.6	-	-	2	5.6
	ホスホキナーゼ増加	1	2.8	-	-	1	2.8
	血中トリグリセリド増加	1	2.8	-	-	1	2.8
	体温上昇	1	2.8	1	2.8	-	-
	C-反応性蛋白増加	21	58.3	20	55.6	1	2.8
	白血球数増加	10	27.8	10	27.8	-	-
	好中球百分率増加	8	22.2	8	22.2	-	-
リンパ球百分率減少	5	13.9	5	13.9	-	-	
神経系障害	頭痛	1	2.8	-	-	1	2.8

集計に使用した MedDRA/J ver. 14.0

1.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の中止に至った有害事象の発現はなかった。

1.6.3 臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目の評価

臨床検査値では、投与1日前と比較して、BAL実施24時間後に白血球数及びC反応性蛋白が増加する傾向が認められたが、事後検査時にはほとんどの検査項目で正常値に回復した。これらの変動のうち、治験責任医師が臨床的に有意と判断したものは有害事象として報告された。有害事象として報告された異常変動のうち、BALに起因しないと判定された事象は、被験者2名に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及びそれぞれ1名に発現した血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、及びC-反応性蛋白増加であった。しかし、治験責任医師は治験薬との因果関係をいずれも「関連なし」と判定した。有害事象として報告されたものの以外に、臨床的に重要と判断される変動はなかった。臨床検査値の変動以外で、治験責任医師は被験者の1名に認められた体温上昇を有害事象として報告したが、BALに起因する有害事象であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定した。

その他、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、肺機能検査、心電図、体重、血圧、脈拍数、及び体温に、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

1.7 結論

CS-8958 40 mg を単回吸入投与したとき、CS-8958 及び R-125489 は投与10日後も肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中に認められた。CS-8958 及び R-125489 は血漿中よりも肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中で濃度が高く、また、消失も血漿中より遅かった。R-125489 は肺胞内では投与後早い時点でA型及びB型インフルエンザウイルスに対するノイラミニダーゼ阻害活性 (IC₅₀ 値) を十分上回る濃度に達し、投与10日後でも、IC₅₀ 値の14~77400倍の高い濃度を維持していた。有害事象はBALに起因する事象が高い割合を占め、CS-8958投与による安全性に大きな問題はなかった。

以上から、CS-8958の活性代謝物R-125489はインフルエンザウイルス感染症での標的部位の1つである肺胞内に長時間とどまり、ウイルス増殖抑制作用を示すのに十分な濃度を維持していることが確認された。

2. CS-8958 第III相試験（接触後予防）－インフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験－

資料番号 5.3.5.1-1

2.1 治験方法

2.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 治験方法の概略: J306 試験 (1/4)

治験の目的	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者と同じ環境に居住する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インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討するために、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。 有効性については、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評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証した。安全性については、有害事象の発現率などを投与群間で比較した。 また、CS-8958 20又は40 mgを吸入投与したときの有効性及び安全性の結果に基づき、至適臨床用量の検討を行った。
治験責任医師名 実施医療機関	、他46名 、他46施設
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>1. 初発患者の組み入れ基準</p> <p>以下の基準をすべて満たす者を初発患者とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> インフルエンザウイルスキットにより陽性と診断された患者 同意取得前4週間以内に、同じ環境に居住する家族又は共同生活者の中にA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に罹患した患者がいないこと <p>2. 被験者の組み入れ基準</p> <p>以下の基準をすべて満たす者を被験者とした。</p> <p>2.1 選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 初発患者と同じ環境に居住する家族又は共同生活者 インフルエンザウイルスキットにより陰性と診断された者 同意取得時の体温（腋窩）が36.9℃以下の者 同意取得時にインフルエンザと区別できない症状（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）を有さない者 専用の吸入用容器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者 <p>2.2 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 同意取得日から同意取得後4日目まで初発患者と同じ環境に居住できない者 インフルエンザ各症状（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）の有無を申告できない者 初発患者に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、48時間以内に治験薬を投与開始できない者 20 年 月以降にA型又はB型インフルエンザウイルス感染症に罹患した者 腎機能重度低下者（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）又は透析患者 オセルタミビルリン酸塩又はザナミビル水和物に対し過敏症の既往を有する者 副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤を服用している者（吸入剤、局所作用の貼付剤、塗り薬、点眼剤は除く） アルコール又はその他の薬物依存の既往を有する者

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.2.1-1 治験方法の概略: J306 試験 (2/4)

対象 (続き)	9) 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、オセルタミビルリン酸塩の投与 (予防投与を含む) を受けた者 10) CS-8958 の治験に過去に参加した者 11) 同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者 12) 妊娠又は妊娠している可能性のある者 (妊娠検査の結果、陽性の者)、授乳中の者、治験期間中に妊娠を希望する者 13) その他、重篤な合併症を有するなど、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した者																																								
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、3 群並行群間二重盲検比較試験 用法・用量 CS-8958 20 mg、40 mg、又はそのプラセボを、1 週間に 1 回、計 2 回 (Day 1 及び Day 8) 吸入投与した。																																								
被験者数	計画時及び解析時の被験者数を下表に示す。 <table border="1" data-bbox="466 728 1353 1032"> <thead> <tr> <th></th> <th>CS-8958 20 mg 週 1 回投与群</th> <th>CS-8958 40 mg 週 1 回投与群</th> <th>プラセボ群</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>目標被験者数</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>無作為化した被験者</td> <td>207</td> <td>205</td> <td>198</td> <td>610</td> </tr> <tr> <td>完了被験者</td> <td>205</td> <td>204</td> <td>197</td> <td>606</td> </tr> <tr> <td>中止被験者</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>207</td> <td>205</td> <td>198</td> <td>610</td> </tr> <tr> <td>PPS</td> <td>200</td> <td>202</td> <td>196</td> <td>598</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>207</td> <td>205</td> <td>198</td> <td>610</td> </tr> </tbody> </table> FAS: 最大の解析対象集団 (full analysis set) PPS: 治験実施計画書に適合した集団 (per protocol set)		CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群	合計	目標被験者数	200	200	200	600	無作為化した被験者	207	205	198	610	完了被験者	205	204	197	606	中止被験者	2	1	1	4	FAS	207	205	198	610	PPS	200	202	196	598	安全性解析対象集団	207	205	198	610
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群	合計																																					
目標被験者数	200	200	200	600																																					
無作為化した被験者	207	205	198	610																																					
完了被験者	205	204	197	606																																					
中止被験者	2	1	1	4																																					
FAS	207	205	198	610																																					
PPS	200	202	196	598																																					
安全性解析対象集団	207	205	198	610																																					
治験薬	CS-8958-20TC: 吸入用容器 1 個中に CS-8958 を無水物として 20 mg 含有する白色粉末を充填した吸入粉末剤 (ロット番号 08958G1H09T05) CS-8958-PTC: 吸入用容器 1 個中に有効成分を含有しない白色粉末を充填した CS-8958 と識別不能な吸入粉末剤 (ロット番号 08958G1H09T04)																																								
投与方法	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群: CS-8958 20 mg 及びプラセボを各 1 個、1 週間に 1 回、計 2 回 (Day 1 及び Day 8) 吸入投与した。 CS-8958 40 mg 週 1 回投与群: CS-8958 20 mg を 2 個 (計 40 mg)、1 週間に 1 回、計 2 回 (Day 1 及び Day 8) 吸入投与した。 プラセボ群: プラセボを 2 個、1 週間に 1 回、計 2 回 (Day 1 及び Day 8) 吸入投与した。																																								
評価項目	1. 有効性 1) 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 ウイルス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、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症と定義した。 2) 副次評価項目 i) 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ウイルス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 (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 1 つ以上の症状が認められた場合、症候性インフルエンザウイルス感染症の発症と定義した。																																								

表 2.7.6.2.1-1 治験方法の概略: J306 試験 (3/4)

評価項目 (続き)	<p>ii) 無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ウイルス検査の結果陽性と診断され、体温が 37.5°C 未満、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1つも症状がない場合、無症候性インフルエンザウイルス感染症と定義した。</p> <p>iii) ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合 ウイルス検査の結果陰性と診断され、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、ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状と定義した。</p> <p>iv) インフルエンザウイルス感染症の感染割合 ウイルス検査の結果陽性と診断された場合、インフルエンザウイルス感染症の感染と定義した。</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 2.7.6.2.1-2 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、結果の一様性を確認するため 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: 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合</p> <p>i) 主解析 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対し、プラセボ群を対照群とし、Fisher の正確検定により CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群との比較を行った。有意水準は両側 5%とし、主解析の多重性調整には Holm 法を適用した。また、プラセボ群に対する絶対リスク減少、相対リスク減少率、及びそれらの正規近似に基づく 95%信頼区間を算出した。</p> <p>ii) 副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・用量間の比較 CS-8958 20 mg 週 1 回投与群と CS-8958 40 mg 週 1 回投与群との比較を「主要評価項目の主解析」と同様の方法で行った。 ・発症被験者と初発患者の関係内訳 初発患者の関係 (親、兄弟姉妹、子、配偶者、その他) ごとの被験者数及びその割合を算出した。割合を算出する際の分母は各投与群の発症被験者数とした。 ・発症被験者と初発患者の関係別発症割合 初発患者の関係 (親、兄弟姉妹、子、配偶者、その他) ごとの被験者数及びその割合を算出した。割合を算出する際の分母は各投与群の関係ごとの被験者数とした。 <p>2) 副次評価項目</p> <p>i) 症候性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について、「主要評価項目の主解析及び副次解析」と同様の解析を実施した。</p> <p>ii) 無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について、「主要評価項目の主解析及び副次解析」と同様の解析を実施した。</p> <p>iii) ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合 ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合について、「主要評価項目の主解析及び副次解析」と同様の解析を実施した。</p>

表 2.7.6.2.1-1 治験方法の概略: J306 試験 (4/4)

統計解析手法 (続き)	<p>iv) インフルエンザウイルス感染症の感染割合 インフルエンザウイルス感染症の感染割合について、「主要評価項目の主解析及び副次解析」と同様の解析を実施した。</p> <p>3) その他の解析</p> <p>i) 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症日につき、治験薬投与開始日 (Day 1) から 1 日ごとに各観察日で確認された被験者数及びその総数を投与群ごとに集計した。また、観察日と発症被験者数の棒グラフを作成した。</p> <p>ii) 観察日ごとの症候性インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症日につき、「観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数」と同様の解析を実施した。</p> <p>iii) サブグループ解析 主要評価項目及び副次評価項目に対し、登録時ウイルス検査、年齢、性別、初発患者のインフルエンザ発症から初回治験薬投与終了までの時間、喫煙習慣の有無、インフルエンザワクチン接種の有無、初発患者との関係、ハイリスク (乳幼児 [5 歳以下]、高齢者 [65 歳以上]、もしくは合併症 [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] を有する) の有効性評価項目に影響を与えると考えられる背景因子について、サブグループ別に集計し、検討した。</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」の重篤な有害事象、及び有害事象発現による中止について、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測定時点ごとのクロス頻度表を作成した。</p>
----------------	--

表 2.7.6.2.1-2 評価スケジュール: J306 試験

		Day 1		Day 8	Day 11	Day1-10	
		First Visit		治験薬 投与時 ^a (2 回目)	Last Visit ^b (終了時)	Flu Visit ^c (症状発現時)	
		スクリー ニング時	治験薬 投与時 (1 回目)				
初 発 患 者	来院	●					
	同意取得	●					
	患者背景の確認	●					
	インフルエンザ ウイルスキット ウイルス検査	●					
被 験 者	来院		●	●	●	●	
	同意取得	●					
	被験者背景	●					
	被験者登録	●					
	治験薬投与		●	●			
	服薬状況		●	●	(●)	● ^d	
	発症確認	体温測定		←————→			
		インフルエンザ 症状	●			●	●
		インフルエンザ ウイルスキット ウイルス検査	●			●	●
	臨床検査	血液学的検査 血液生化学検査 尿検査	●			●	● ^e
		妊娠検査 (女性の場合)	●				
		有害事象確認		←————→			●

- a: 来院できない場合は自宅にて治験薬の2回目投与も可とした。ただし、Day 8までにインフルエンザウイルス感染症と診断され治験を終了した場合は治験薬の2回目投与は実施しなかった。
- b: Day 10までにインフルエンザウイルス感染症と診断され治験を終了した場合は同Visitは実施しなかった。
- c: インフルエンザ様症状が発現時に実施した。インフルエンザウイルス感染症と診断された場合は治験を終了した。
- d: Day 8以降の場合、CS-8958の服薬状況を確認した。
- e: インフルエンザウイルス感染症と診断され治験を終了する場合実施した。

2.1.2 被験者数の設定根拠

本試験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評価項目とし、Fisherの正確検定によりプラセボ群とCS-8958 20及び40 mg投与群との発症割合の比較を行った。有意水準は両側5%とし、多重性の調整にはHolm法を適用した。

オセルタミビルリン酸塩の接触後予防試験¹で、プラセボ群の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合が12.0% (24/200名)であったことから、本試験のプラセボ群での臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を10.0%程度と見積もった。プラセボ群に対するCS-8958各群の相対リスク減少率を70%と仮定し、以下の手順により検出力を算出した。

- 1) プラセボ群の発症率を8.0%、10.0%、12.0%、対応するCS-8958群の発症率を2.4%、3.0%、3.6% (相対リスク減少率 = 70%) とした2項分布に従う3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。

- 2) プラセボ群と CS-8958 各群 (2 群) に対してそれぞれ Fisher の正確検定を行い、各シミュレーションでの検定 P 値 (p_1 , p_2) を算出した。
- 3) 10000 回のシミュレーション中、 $\text{Min}(p_1, p_2) < 0.05/2$ となる確率を検出力として算出した。

1 群あたりの被験者数を 150 名、200 名、250 名とした場合の検出力を表 2.7.6.2.1-3 に示す。プラセボ群での発症率を 10.0%、CS-8958 各群の発症率を 3.0%と仮定した場合、1 群 200 例で 80%の検出力を満たすため、目標被験者数を各群 200 名 (3 群で計 600 名) と設定した。

表 2.7.6.2.1-3 プラセボ群での発症率と検出力: J306 試験

1 群あたりの 被験者数	プラセボ群の発症率		
	8.0%	10.0%	12.0%
150 名	53.2%	64.2%	77.3%
200 名	68.2%	83.6%	91.0%
250 名	83.4%	92.7%	96.8%

2.1.3 用法・用量の設定根拠

インフルエンザウイルスは感染後、対数的に増殖と言われており、インフルエンザ症状を発現する時点と比較し感染初期のウイルス量は非常に少ないと考えられる。抗インフルエンザウイルス薬による予防は感染前又は感染初期の投与となることから、ウイルスが増殖し、インフルエンザ症状を発現した後に投与する治療より少ない量で効果を発揮すると考えた。そこで、J306 試験では 1 回投与量を、CS-8958 第 III 相国際共同試験 (治験実施計画書番号: CS8958-A-J301) で治療薬として有効であること (オセルタミビルリン酸塩に対する非劣性) が検証された 20 mg、40 mg とした。

また、接触後の予防効果は初発患者からのインフルエンザウイルス放出期間及び被験者の発症までの潜伏期間などを踏まえると、10 日以上必要と考えられた。CS-8958 第 I 相単回投与試験 (治験実施計画書番号: CS8958-A-J107) の結果から、治療投与時にウイルス量がピーク付近にある投与 4 時間後の R-125489 濃度 (C_{\max}) は CS-8958 20 及び 40 mg 単回投与でそれぞれ 18.799 及び 37.024 ng/mL、投与 24 時間後の R-125489 の濃度はそれぞれ 5.178 及び 9.635 ng/mL であった。また、CS-8958 20 及び 40 mg 単回投与 7 日後の R-125489 の濃度はそれぞれ 1.219 及び 2.748 ng/mL であった。投与 7 日後の R-125489 濃度は C_{\max} の約 15 分の 1、投与 24 時間後の濃度の約 4 分の 1 であり、投与 7 日目でも発症抑制に必要な予防効果は得られると考えた。したがって、本試験の投与間隔は 7 日間とし、1 日目及び 8 日目の 2 回投与することで、10 日間の予防効果が期待できると考えた。

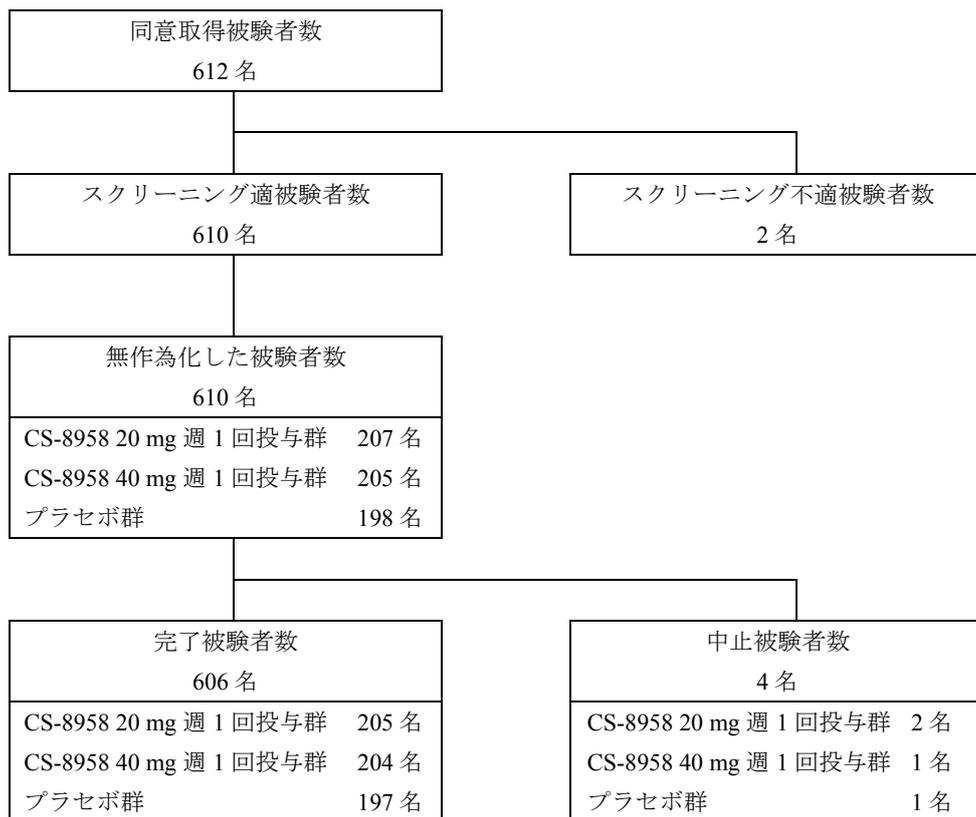
2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示す。

同意を取得した 612 名のうち、スクリーニングで不適であった 2 名を除いた 610 名を無作為化した。無作為化された 610 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、プラセボ群 198 名）のうち、606 名（CS-8958 20 mg 週 1 回投与群 205 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群 204 名、プラセボ群 197 名）が治験を完了した。

中止被験者数は 4 名であった。中止理由の内訳は「被験者から中止の申し出があった」が 3 名、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断された」が 1 名であった。

図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳: J306 試験



2.3 解析対象

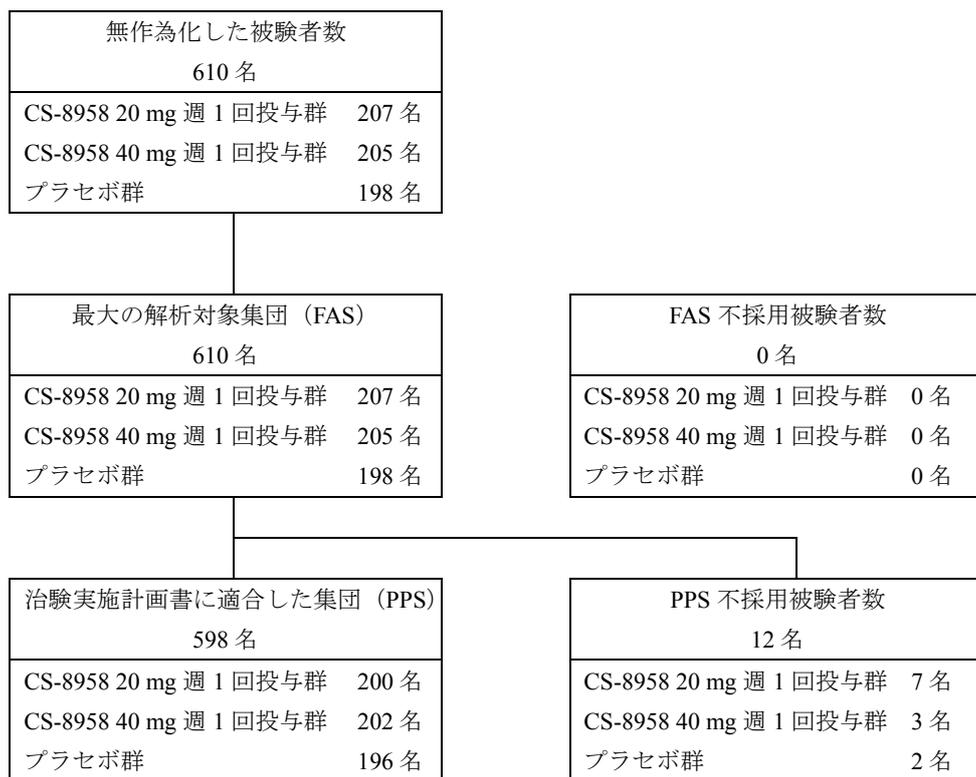
有効性解析対象集団の内訳を図 2.7.6.2.3-1 に示す。

無作為化した 610 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、プラセボ群 198 名）の全被験者を FAS に採用した。

FAS に採用した 610 名のうち、598 名（CS-8958 20 mg 週 1 回投与群 200 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群 202 名、プラセボ群 196 名）を PPS に採用した。PPS から除外した被験者は 12 名（CS-8958 20 mg 週 1 回投与群 7 名、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群 3 名、プラセボ群 2 名）で、除外理由の内訳は「用法・用量違反」が 6 名、「選択基準・除外基準違反」が 5 名、「その他重要な逸脱」が 2 名であった（重複あり）。

無作為化した 610 名の全被験者を安全性解析対象集団に採用した。

図 2.7.6.2.3-1 有効性解析対象集団の内訳: J306 試験



2.4 被験者背景

被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS) を表 2.7.6.2.4-1 及び表 2.7.6.2.4-2 に、初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.4-3 及び表 2.7.6.2.4-4 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感染が確認された初発患者のインフルエンザウイルスの型はすべて A(H1N1)2009 (AH1-2009) であった。登録時にインフルエンザウイルスキットにより陰性と診断されたが、ウイルス PCR 検査で陽性であった被験者が各群で 9~16 名存在し、これらの被験者でもウイルス型はすべて AH1-2009 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 2.7.6.2.4-1 被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS: J306 試験

(1/2)

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		プラセボ群	
		評価被験者数		205		198	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
年齢	4 歳以下	2	1.0	3	1.5	3	1.5
	5 歳～9 歳	20	9.7	23	11.2	25	12.6
	10 歳～14 歳	16	7.7	15	7.3	18	9.1
	15 歳～19 歳	8	3.9	10	4.9	11	5.6
	20 歳～29 歳	13	6.3	11	5.4	10	5.1
	30 歳～39 歳	92	44.4	73	35.6	79	39.9
	40 歳～49 歳	44	21.3	57	27.8	41	20.7
	50 歳～59 歳	7	3.4	9	4.4	9	4.5
	60 歳以上	5	2.4	4	2.0	2	1.0
		16 歳未満	39	18.8	45	22.0	48
	16 歳以上	168	81.2	160	78.0	150	75.8
性別	男	53	25.6	51	24.9	54	27.3
	女	154	74.4	154	75.1	144	72.7
初発患者のインフルエンザ発症から治験薬初回投与終了までの時間	12 時間未満	25	12.1	25	12.2	22	11.1
	12 時間以上～ 24 時間未満	77	37.2	76	37.1	80	40.4
	24 時間以上～ 36 時間未満	76	36.7	63	30.7	58	29.3
	36 時間以上	29	14.0	41	20.0	38	19.2
初発患者との関係	親	147	71.0	138	67.3	130	65.7
	兄弟姉妹	48	23.2	53	25.9	55	27.8
	子	4	1.9	2	1.0	4	2.0
	配偶者	2	1.0	4	2.0	2	1.0
	その他	6	2.9	8	3.9	7	3.5
登録時ウイルス型の判定	陰性	198	95.7	189	92.2	184	92.9
	AH1-2009 型	9	4.3	16	7.8	14	7.1
	AH1 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	AH3 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	B 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	混合型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザワクチン接種の有無	なし	138	66.7	141	68.8	116	58.6
	あり	69	33.3	64	31.2	82	41.4

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 2.7.6.2.4-1 被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FAS: J306 試験
(2/2)

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		プラセボ群	
		評価被験者数	207	205	198	被験者数	%
喫煙習慣の有無	なし	162	78.3	168	82.0	171	86.4
	あり	45	21.7	37	18.0	27	13.6
喫煙習慣の有無（20 歳以上）	なし	116	72.0	119	77.3	115	81.6
	あり	45	28.0	35	22.7	26	18.4
合併症の有無	なし	154	74.4	153	74.6	147	74.2
	あり	53	25.6	52	25.4	51	25.8
合併症の有無	i) 免疫機能不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ii) 代謝性疾患	2	1.0	2	1.0	0	0.0
	iii) 慢性呼吸器疾患	9	4.3	4	2.0	8	4.0
	iv) 慢性腎機能障害	0	0.0	2	1.0	0	0.0
	v) 慢性心疾患	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	i)~v) のいずれか	11	5.3	9	4.4	8	4.0
	ハイリスク	i) 乳幼児 (5 歳以下)	3	1.4	6	2.9	6
	ii) 高齢者 (65 歳以上)	4	1.9	2	1.0	0	0.0
	i)、ii)もしくは合併症（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）を有する被験者	16	7.7	17	8.3	13	6.6

表 2.7.6.2.4-2 被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FAS: J306 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 週 1 回投与群	207	32.2	14.0	36.0	3	75
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	32.0	14.7	36.0	3	74
	プラセボ群	198	30.3	14.3	35.0	4	61
初発患者のインフルエンザ発症から治験薬初回投与終了までの時間（h）	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	207	24.61	10.63	24.20	2.9	49.7
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	25.43	11.42	24.40	2.9	48.0
	プラセボ群	198	24.73	11.17	23.70	2.0	48.0

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 2.7.6.2.4-3 初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FAS の被験者に対応する初発患者（定性値）：J306 試験

項目	投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		プラセボ群	
		評価初発患者数 ^a		205		198	
		患者数	%	患者数	%	患者数	%
年齢	4 歳以下	26	12.6	24	11.7	26	13.1
	5 歳～9 歳	98	47.3	94	45.9	92	46.5
	10 歳～14 歳	50	24.2	52	25.4	48	24.2
	15 歳～19 歳	19	9.2	21	10.2	22	11.1
	20 歳～29 歳	8	3.9	10	4.9	5	2.5
	30 歳～39 歳	2	1.0	1	0.5	1	0.5
	40 歳～49 歳	1	0.5	1	0.5	4	2.0
	50 歳～59 歳	1	0.5	2	1.0	0	0.0
	60 歳以上	2	1.0	0	0.0	0	0.0
性別	男	109	52.7	108	52.7	108	54.5
	女	98	47.3	97	47.3	90	45.5
治療内容	オセルタミビルリン酸塩	117	56.5	108	52.7	112	56.6
	ザナミビル水和物	90	43.5	96	46.8	86	43.4
	アマンタジン塩酸塩	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	麻黄湯	4	1.9	5	2.4	4	2.0
	抗インフルエンザ薬治療なし ^b	0	0.0	1	0.5	0	0.0
ウイルス感染の判定	陰性	1	0.5	4	2.0	1	0.5
	陽性	206	99.5	201	98.0	197	99.5
ウイルス型の判定	陰性	1	0.5	4	2.0	1	0.5
	AH1-2009 型	206	99.5	201	98.0	197	99.5
	AH1 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	AH3 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	B 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	混合型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
同居する被験者数 ^c	1 名	107	51.7	100	48.8	80	40.4
	2 名	69	33.3	68	33.2	75	37.9
	3 名	24	11.6	28	13.7	32	16.2
	4 名以上	7	3.4	9	4.4	11	5.6

a: 評価初発患者数は、1 名の初発患者に複数の被験者が対応している場合があり、重複カウントされている

b: オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、アマンタジン塩酸塩、麻黄湯による治療なし

c: 同一の初発患者に対して無作為化された被験者数

表 2.7.6.2.4-4 初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FAS の被験者に対応する初発患者（定量値）：J306 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 週 1 回投与群	207	10.4	8.5	8.0	1	68
	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	205	10.3	7.1	9.0	1	52
	プラセボ群	198	10.0	6.7	9.0	1	44

2.5 有効性の結果

2.5.1 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

2.5.1.1 主要評価項目の主解析

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のプラセボとの比較を表 2.7.6.2.5-1 に示す。

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)、プラセボ群で 8.6% (17/198) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して低値であったが、統計的に有意ではなかった (Fisher の正確検定: $P = 0.1633$ [CS-8958 20 mg 週 1 回投与群]、 $P = 0.1643$ [CS-8958 40 mg 週 1 回投与群])。

プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群でそれぞれ 43.7% (-19.9~73.6) 及び 43.2% (-21.0~73.3) であり、絶対リスク減少 (95%信頼区間) はそれぞれ 3.8% (-1.1~8.6) 及び 3.7% (-1.2~8.6) であった。

なお、解析対象集団を、J307 試験での主な解析対象集団である FAS に含まれる被験者のうち、登録時のウイルス PCR 検査が陰性でかつ接触する初発患者が陽性と判定された被験者集団 (FAS index infected virus negative at baseline: FASIINAB) 相当とした場合、発症割合は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 3.6% (7/197)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 3.7% (7/188)、プラセボ群で 6.6% (12/183) であった (表 2.7.6.2.5-2)。CS-8958 各群でプラセボ群と比較して低値である傾向は FAS の結果と同様であったが、すべての投与群で FAS の結果と比較して発症割合が低かった。

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.2.5-1 臨床的インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11) FAS:
J306 試験

項目	投与群		プラセボ群
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	
被験者数	207	205	198
発症被験者数	10	10	17
非発症被験者数	197	195	181
発症割合 (%)	4.8	4.9	8.6
<i>P</i> 値 ^a	0.1633	0.1643	-
相対リスク減少率 ^b (%)	43.7	43.2	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-19.9~73.6	-21.0~73.3	-
絶対リスク減少 ^c (%)	3.8	3.7	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.1~8.6	-1.2~8.6	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$ c: $\text{プラセボ群の発症割合} - \text{CS-8958 群の発症割合}$

表 2.7.6.2.5-2 臨床的インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11)

FASIINAB 相当: J306 試験

項目	投与群		プラセボ群
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	
被験者数	197	188	183
発症被験者数	7	7	12
非発症被験者数	190	181	171
発症割合 (%)	3.6	3.7	6.6
<i>P</i> 値 ^a	0.2393	0.2454	-
相対リスク減少率 ^b (%)	45.8	43.2	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-34.6~78.2	-41.0~77.1	-
絶対リスク減少 ^c (%)	3.0	2.8	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.4~7.4	-1.7~7.3	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$ c: $\text{プラセボ群の発症割合} - \text{CS-8958 群の発症割合}$

2.5.1.2 主要評価項目の副次解析

1) 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合の用量間の比較

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合の用量間の比較を表 2.7.6.2.5-3 に示す。

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、CS-8958 各群で同程度であった。

なお、解析対象集団を、J307 試験での主な解析対象集団である FASIINAB 相当とした場合も、同様の結果であった (表 2.7.6.2.5-4)。

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 2.7.6.2.5-3 臨床的インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11) (CS-8958 各用量間の比較) FAS: J306 試験

項目	投与群	
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群
被験者数	207	205
発症被験者数	10	10
非発症被験者数	197	195
発症割合 (%)	4.8	4.9
<i>P</i> 値 ^a	-	1.0000
相対リスク減少率 ^b (%)	-	-1.0
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-	-137.4~57.1
絶対リスク減少 ^c (%)	-	0.0
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-	-4.2~4.1

a: CS-8958 20 mg 週 1 回投与群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の発症割合} / \text{CS-8958 20 mg 週 1 回投与群の発症割合})$ c: $\text{CS-8958 20 mg 週 1 回投与群の発症割合} - \text{CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の発症割合}$

表 2.7.6.2.5-4 臨床的インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11) (CS-8958 各用量間の比較) FASIINAB 相当: J306 試験

項目	投与群	
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群
被験者数	197	188
発症被験者数	7	7
非発症被験者数	190	181
発症割合 (%)	3.6	3.7
<i>P</i> 値 ^a	-	1.0000
相対リスク減少率 ^b (%)	-	-4.8
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-	-193.0~62.5
絶対リスク減少 ^c (%)	-	-0.2
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-	-3.9~3.6

a: CS-8958 20 mg 週 1 回投与群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の発症割合} / \text{CS-8958 20 mg 週 1 回投与群の発症割合})$ c: $\text{CS-8958 20 mg 週 1 回投与群の発症割合} - \text{CS-8958 40 mg 週 1 回投与群の発症割合}$

2) 初発患者との関係別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

CS-8958 20 mg 週 1 回投与群、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群、プラセボ群の発症被験者それぞれ 10 名、10 名、17 名のうち、初発患者との関係が親である被験者がそれぞれ 5 名、5 名、9 名であり、兄弟姉妹である被験者がそれぞれ 5 名、4 名、7 名であった。いずれの投与群でも、初発患者の親又は兄弟姉妹が大半を占めた。

初発患者の親である被験者の発症割合は、CS-8958 20 mg 週 1 回投与群、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群、プラセボ群でそれぞれ 3.4% (5/147)、3.6% (5/138)、6.9% (9/130) であり、兄弟姉妹である被験者の発症割合はそれぞれ 10.4% (5/48)、7.5% (4/53)、12.7% (7/55) であり、CS-8958 各群ではプラセボ群と比較して低かった。いずれの投与群でも、被験者が初発患者の

親のときに、兄弟姉妹であるときと比較して発症割合が低値の傾向があった。

2.5.2 副次評価項目

2.5.2.1 症候性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のプラセボとの比較を表 2.7.6.2.5-5 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 7.2% (15/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 6.8% (14/205)、プラセボ群で 11.1% (22/198) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して低値であったが、統計的に有意ではなかった (Fisher の正確検定: $P = 0.2270$ [CS-8958 20 mg 週 1 回投与群]、 $P = 0.1624$ [CS-8958 40 mg 週 1 回投与群])。

プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群でそれぞれ 34.8% (-22.0~65.2) 及び 38.5% (-16.7~67.6) であり、絶対リスク減少 (95%信頼区間) はそれぞれ 3.9% (-1.8~9.5) 及び 4.3% (-1.3~9.9) であった。

なお、解析対象集団を J307 試験での主な解析対象集団である FASIINAB 相当とした場合、発症割合は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 5.6% (11/197)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 3.7% (7/188)、プラセボ群で 8.7% (16/183) であった (表 2.7.6.2.5-6)。CS-8958 各群でプラセボ群と比較して低値である傾向は FAS の結果と同様であったが、すべての投与群で FAS の結果と比較して発症割合が低かった。

表 2.7.6.2.5-5 症候性インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11) FAS:
J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	207	205	198
発症被験者数	15	14	22
非発症被験者数	192	191	176
発症割合 (%)	7.2	6.8	11.1
P 値 ^a	0.2270	0.1624	-
相対リスク減少率 ^b (%)	34.8	38.5	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-22.0~65.2	-16.7~67.6	-
絶対リスク減少 ^c (%)	3.9	4.3	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.8~9.5	-1.3~9.9	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: $\text{プラセボ群の発症割合} - \text{CS-8958 群の発症割合}$

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 2.7.6.2.5-6 症候性インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11)

FASIINAB 相当: J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	197	188	183
発症被験者数	11	7	16
非発症被験者数	186	181	167
発症割合 (%)	5.6	3.7	8.7
<i>P</i> 値 ^a	0.2391	0.0532	-
相対リスク減少率 ^b (%)	36.1	57.4	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-34.0~69.6	-1.1~82.1	-
絶対リスク減少 ^c (%)	3.2	5.0	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-2.0~8.4	0.1~9.9	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

2.5.2.2 無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のプラセボとの比較を表 2.7.6.2.5-7 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 2.4%(5/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 6.3%(13/205)、プラセボ群で 5.1%(10/198) であり、CS-8958 各群とプラセボ群との間に明確な関係は認められなかった。

なお、解析対象集団を、J307 試験での主な解析対象集団である FASIINAB 相当とした場合も、同様の傾向の結果であった (表 2.7.6.2.5-8)。

表 2.7.6.2.5-7 無症候性インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11) FAS: J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	207	205	198
発症被験者数	5	13	10
非発症被験者数	202	192	188
発症割合 (%)	2.4	6.3	5.1
<i>P</i> 値 ^a	0.1933	0.6696	-
相対リスク減少率 ^b (%)	52.2	-25.6	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-37.4~83.4	-179.7~43.6	-
絶対リスク減少 ^c (%)	2.6	-1.3	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.1~6.3	-5.8~3.2	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

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 2.7.6.2.5-8 無症候性インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11)

FASIINAB 相当: J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	197	188	183
発症被験者数	0	4	2
非発症被験者数	197	184	181
発症割合 (%)	0.0	2.1	1.1
<i>P</i> 値 ^a	0.2313	0.6851	-
相対リスク減少率 ^b (%)	100.0	-94.7	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-	-949.9~63.9	-
絶対リスク減少 ^c (%)	1.1	-1.0	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-0.4~2.6	-3.6~1.5	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

2.5.2.3 ウイルスPCR検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合

ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合のプラセボとの比較を表 2.7.6.2.5-9 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 1.0% (2/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 0.0% (0/205)、プラセボ群で 2.0% (4/198) であった。

なお、解析対象集団を J307 試験での主な解析対象集団である FASIINAB 相当とした場合も、同様の結果であった (表 2.7.6.2.5-10)。

表 2.7.6.2.5-9 ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状 発症割合 (Day 1~Day 11) FAS: J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	207	205	198
発症被験者数	2	0	4
非発症被験者数	205	205	194
発症割合 (%)	1.0	0.0	2.0
<i>P</i> 値 ^a	0.4402	0.0574	-
相対リスク減少率 ^b (%)	52.2	100.0	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-158.2~91.1	-	-
絶対リスク減少 ^c (%)	1.1	2.0	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.3~3.4	0.1~4.0	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

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 2.7.6.2.5-10 ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状 発症割合 (Day 1~Day 11) FASIINAB 相当: J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	197	188	183
発症被験者数	2	0	4
非発症被験者数	195	188	179
発症割合 (%)	1.0	0.0	2.2
<i>P</i> 値 ^a	0.4341	0.0582	-
相対リスク減少率 ^b (%)	53.6	100.0	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-150.6~91.4	-	-
絶対リスク減少 ^c (%)	1.2	2.2	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.4~3.7	0.1~4.3	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

2.5.2.4 インフルエンザウイルス感染症の感染割合

インフルエンザウイルス感染症の感染割合のプラセボとの比較を表 2.7.6.2.5-11 に示す。

感染割合は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群で 5.6% (11/198)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 5.8% (11/189)、プラセボ群で 9.8% (18/184) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して低値であったが、統計的に有意ではなかった (Fisher の正確検定: $P = 0.1268$ [CS-8958 20 mg 週 1 回投与群]、 $P = 0.1780$ [CS-8958 40 mg 週 1 回投与群])。

プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群でそれぞれ 43.2% (-17.0~72.4) 及び 40.5% (-22.5~71.1) であり、絶対リスク減少 (95%信頼区間) はそれぞれ 4.2% (-1.1~9.6) 及び 4.0% (-1.5~9.4) であった。

なお、解析対象集団を J307 試験での主な解析対象集団である FASIINAB 相当とした場合も、同様の結果であった (表 2.7.6.2.5-12)。

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 2.7.6.2.5-11 インフルエンザウイルス感染症 感染割合 FAS かつ登録時陰性の被験者:
J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	198	189	184
感染被験者数	11	11	18
非感染被験者数	187	178	166
感染割合 (%)	5.6	5.8	9.8
<i>P</i> 値 ^a	0.1268	0.1780	-
相対リスク減少率 ^b (%)	43.2	40.5	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-17.0~72.4	-22.5~71.1	-
絶対リスク減少 ^c (%)	4.2	4.0	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.1~9.6	-1.5~9.4	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の感染割合} / \text{プラセボ群の感染割合})$

c: プラセボ群の感染割合 - CS-8958 群の感染割合

表 2.7.6.2.5-12 インフルエンザウイルス感染症 感染割合 FASIINAB 相当: J306 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群	CS-8958 40 mg 週 1 回投与群	プラセボ群
被験者数	197	188	183
感染被験者数	11	11	18
非感染被験者数	186	177	165
感染割合 (%)	5.6	5.9	9.8
<i>P</i> 値 ^a	0.1267	0.1779	-
相対リスク減少率 ^b (%)	43.2	40.5	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-16.9~72.4	-22.4~71.1	-
絶対リスク減少 ^c (%)	4.3	4.0	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.1~9.6	-1.5~9.5	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の感染割合} / \text{プラセボ群の感染割合})$

c: プラセボ群の感染割合 - CS-8958 群の感染割合

2.5.3 その他

1) 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数

観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数はいずれの投与群でも、Day 6 以降と比較して、Day 1~Day 5 で、発症被験者が多かった。Day 7 以降の発症被験者はプラセボ群のみで認められた。また、登録時ウイルス検査で陽性であった被験者を除いた解析では、除かない場合と比較して、観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数の分布に大きな違いはなかったが、Day 1 及び Day 2 の発症被験者数は減少した。症候性インフルエンザウイルス感染症についても同様の結果であった。

2) サブグループ解析

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を初発患者が発症してから被験者が治験薬初回投与終了するまでの時間でサブグループ解析した結果、CS-8958 20 mg 週1回投与群及びCS-8958 40 mg 週1回投与群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は、24時間未満でそれぞれ55.6%及び55.1%、24時間以上でそれぞれ31.4%及び30.8%であり、CS-8958各群では、24時間以上と比較して、24時間未満で相対リスク減少率が高値であった。また、被験者の年齢を層別因子としてサブグループ解析した結果、発症割合はいずれの投与群でも、16歳以上と比較して16歳未満で高値であった。一方、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、16歳未満でそれぞれ-2.6%及び28.9%、16歳以上でそれぞれ59.4%及び48.9%であり、CS-8958各群では、16歳以上と比較して16歳未満で低値であった。その他に検討したほぼすべてのサブグループで、CS-8958各群での発症割合はプラセボ群と比較して低値であり、相対リスク減少率は層別しない場合と同様であった。

2.6 安全性の結果

2.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表2.7.6.2.6-1に、事象別のすべての有害事象発現状況を表2.7.6.2.6-2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2.7.6.2.6-3に示す。

2.6.1.1 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 週1回投与群で13.5% (28/207)、CS-8958 40 mg 週1回投与群で14.1% (29/205)、プラセボ群で15.2% (30/198)であった。

CS-8958 20 mg 週1回投与群及びCS-8958 40 mg 週1回投与群のいずれかで発現率が1.0%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 (CS-8958 20 mg 週1回投与群 3.4%、CS-8958 40 mg 週1回投与群 4.9%、プラセボ群 7.1%、以下同順)、頭痛 (1.0%、2.0%、1.0%)、下痢 (1.9%、1.0%、1.0%)、発熱 (1.0%、1.5%、0.5%)、C-反応性蛋白増加 (0.5%、1.5%、0.0%)、上気道の炎症 (1.4%、0.5%、0.0%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (0.5%、1.0%、0.5%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (0.5%、1.0%、0.5%)、咽頭炎 (1.0%、0.0%、0.5%)、アレルギー性鼻炎 (1.0%、0.0%、0.5%)、鼻漏 (0.0%、1.0%、0.5%)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 2.7.6.2.6-1 有害事象発現状況: J306 試験

投与群	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		プラセボ群	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	207	-	205	-	198	-
有害事象 (すべて)	28	13.5	29	14.1	30	15.2
有害事象 (関連あり)	8	3.9	8	3.9	4	2.0
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	0.5	0	0.0	0	0.0
重度の有害事象 (関連あり)	1	0.5	0	0.0	0	0.0
有害事象発現による中止 (すべて)	1	0.5	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2.6-2 事象別の有害事象発現状況 (1/2) : J306 試験

器官別大分類	事象名 (基本語)	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		プラセボ群	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
	評価被験者数	207		205		198	
眼障害	アレルギー性結膜炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	下痢	4	1.9	2	1.0	2	1.0
	歯冠周囲炎	0	0.0	1	0.5	0	0.0
全身障害および 投与局所様態	疲労	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	発熱	2	1.0	3	1.5	1	0.5
感染症および寄 生虫症	気管支炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	喉頭炎	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	鼻咽頭炎	7	3.4	10	4.9	14	7.1
	咽頭炎	2	1.0	0	0.0	1	0.5
	レンサ球菌感染	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	細菌性腸炎	0	0.0	1	0.5	0	0.0

MedDRA/J ver.12.1

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.2.6-2 事象別の有害事象発現状況 (2/2) : J306 試験

器官別大分類	事象名 (基本語)	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		プラセボ群	
		評価被験者数	207	205	198	被験者数	%
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	2	1.0	1	0.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	2	1.0	1	0.5
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.5	0	0.0	1	0.5
	C-反応性蛋白増加	1	0.5	3	1.5	0	0.0
	好酸球数増加	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.5	1	0.5	0	0.0
	尿中ブドウ糖陽性	1	0.5	0	0.0	1	0.5
	尿中血陽性	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	血小板数減少	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	白血球数増加	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	好酸球百分率増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0.0	1	0.5	0
神経系障害	頸腕症候群	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	頭痛	2	1.0	4	2.0	2	1.0
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	0.5	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	0.0	1	0.5	1	0.5
	アレルギー性鼻炎	2	1.0	0	0.0	1	0.5
	鼻漏	0	0.0	2	1.0	1	0.5
	上気道の炎症	3	1.4	1	0.5	0	0.0
	口腔咽頭痛	1	0.5	1	0.5	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0	0.0	0	0.0	1	0.5

MedDRA/J ver.12.1

2.6.1.2 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 週 1 回投与群で 3.9% (8/207)、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群で 3.9% (8/205)、プラセボ群で 2.0% (4/198) であった。

CS-8958 20 mg 週 1 回投与群及び CS-8958 40 mg 週 1 回投与群のいずれかで発現率が 1.0%以上の因果関係が「関連あり」の有害事象は、下痢 (CS-8958 20 mg 週 1 回投与群 1.9%、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群 0.5%、プラセボ群 1.0%、以下同順)、発熱 (0.0%、1.0%、0.0%) であっ

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

た。

表 2.7.6.2.6-3 事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況: J306 試験

器官別大分類	評価被験者数	CS-8958 20 mg 週 1 回投与群		CS-8958 40 mg 週 1 回投与群		プラセボ群	
		207		205		198	
事象名 (基本語)		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	下痢	4	1.9	1	0.5	2	1.0
全身障害および投与局所様態	発熱	0	0.0	2	1.0	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	0.5	1	0.5	1	0.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.5	1	0.5	1	0.5
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	尿中血陽性	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	血小板数減少	0	0.0	0	0.0	1	0.5
	白血球数増加	0	0.0	1	0.5	0	0.0
	好酸球百分率増加	1	0.5	0	0.0	0	0.0
神経系障害	頭痛	1	0.5	1	0.5	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	0	0.0	1	0.5	0	0.0

MedDRA/J ver.12.1

2.6.1.3 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 週 1 回投与群での下痢 1 名 (0.5%) であった。同事象は治験薬の 1 回目投与当日に発症し、投与 3 日後より処置薬 (ビオフェルミン R 錠) が処方され、投与 7 日後には回復が確認された。症状消失後、治験担当医師は 2 回目の治験薬吸入時に再発の可能性が否定できないと考えて治験を中止したため、治験実施計画書での判定基準 (重度: 治験を中止すべき程度) に基づいて重度と判定した。また、治験薬との因果関係は「関連あり」と判定された。その他の有害事象はいずれも軽度又は中等度と判定され、CS-8958 各群とプラセボ群で有害事象の程度に大きな差は認められなかった。CS-8958 各群で発現した中等度の有害事象のうち、発現率が 1.0% 以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 (CS-8958 20 mg 週 1 回投与群 0.5%、CS-8958 40 mg 週 1 回投与群 4.4%、プラセボ群 4.0%、以下同順)、咽頭炎 (1.0%、0.0%、0.0%)、上気道の炎症 (1.0%、0.0%、0.0%)、下痢 (0.0%、1.0%、0.5%)、及び頭痛 (0.5%、1.0%、1.0%) であり、CS-8958 各群とプラセボ群で発現率に大きな違いはなかった。

2.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の発現状況

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.6.3 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の投与前後の平均値の推移、個々の被験者の検査値の変動では、CS-8958 各群及びプラセボ群いずれにおいても投与前後で臨床的に特記すべき特定の方
向への変動の傾向は認められなかった。

尿検査では、CS-8958 各群、プラセボ群ともに、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。

治験責任医師が重篤な有害事象と判定した臨床検査異常値はなく、また、重度の有害事象と
判定された臨床検査異常もなかった。

2.7 結論

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者と同じ環境に居住する家族又は共同生活
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結果、いずれの用量も、プラセボと比べて主要評
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を減少させる傾向が認められ
たが、統計的な有意差は認められなかった。CS-8958 各群のプラセボに対する相対リスク減少
率はそれぞれ 43.7%、43.2%であり、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も同様の傾向が認められた。

有害事象の発現率は、いずれも各投与群で同程度であり、CS-8958 各群では安全性に大きな
問題は認められなかった。

以上のことから、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者と同じ環境に居住する
家族又は共同生活者に対して、CS-8958 はインフルエンザ発症抑制効果を有することが示唆さ
れたが、プラセボ群に対する優越性を検証することはできなかった。

3. CS-8958 第III相試験（接触後予防 2011）ーインフルエンザウイルス感染症発症抑制効果の検証を目的としたプラセボとの無作為化二重盲検比較試験ー

資料番号 5.3.5.1-2

3.1 治験方法

3.1.1 概略

治験方法の概略を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 治験方法の概略: J307 試験 (1/4)

治験の目的	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者（初発患者）の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インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を検討するために、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。 有効性については、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評価項目とし、プラセボに対する優越性を検証した。安全性については、有害事象の発現率などを投与群間で比較した。 また、CS-8958 20 mg を 2 日間又は 3 日間吸入投与したときの有効性及び安全性の結果に基づき、至適臨床用法の検討を行った。
治験責任医師名 実施医療機関	、他 79 名 、他 79 施設
治験期間	2011 年 11 月 日（最初の被験者の同意取得日）～2012 年 4 月 日（最終観察日）
対象	<ol style="list-style-type: none"> 1. 初発患者の組み入れ基準 以下の基準をすべて満たす者を初発患者とした。 <ol style="list-style-type: none"> 1) インフルエンザウイルスキットにより陽性と診断された患者 2) 20 年 月以降、同居家族又は共同生活者の中で最初に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に罹患した患者 2. 被験者の組み入れ基準 以下の基準をすべて満たす者を被験者とした。 <ol style="list-style-type: none"> 2.1 選択基準 <ol style="list-style-type: none"> 1) 初発患者の同居家族又は共同生活者で、かつ初発患者の同意取得と同日中に同意取得が可能なる者 2) インフルエンザウイルス感染症を発症していないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 3) 同意取得時の体温（腋窩）が 36.9℃ 以下の者 4) 同意取得時に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 5) 同意取得時の年齢が 10 歳以上の者 2.2 除外基準 <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得日から同意取得後 4 日目まで初発患者と同居できない者 2) 初発患者に何らかのインフルエンザ症状が最初に発現してから、48 時間以内に治験薬を投与開始できない者 3) 同意取得時に初発患者以外にインフルエンザ症状を発現した又は発現している同居家族又は共同生活者がいる者 4) 20 年 月以降にインフルエンザワクチンを接種した者 5) 腎機能重度低下者（クレアチニンクリアランス < 30 mL/min）又は透析患者 6) ノイラミニダーゼ阻害剤に対し過敏症の既往を有する者 7) 副腎皮質ステロイド又は免疫抑制剤を服用している者（吸入剤、局所作用の貼付剤、塗り薬、点眼剤は除く） 8) アルコール又はその他の薬物依存の既往を有する者

2.7.6 個々の試験のまとめ

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.3.1-1 治験方法の概略: J307 試験 (2/4)

対象 (続き)	9) 同意取得前 4 週間以内にノイラミニダーゼ阻害剤の投与 (予防投与を含む) を受けた者 10) CS-8958 の治験に過去に参加した者 11) 同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者 12) 妊娠又は妊娠している可能性のある者、授乳中の者、治験期間中に妊娠を希望する者 13) その他、重篤な合併症を有するなど、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した者																																																		
治験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、3 群並行群間二重盲検比較試験 用法・用量 CS-8958 20 mg 又はそのプラセボを 1 日目、2 日目及び 3 日目に単回吸入投与した。																																																		
被験者数	計画時及び解析時の被験者数を下表に示す。																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CS-8958 20 mg 2 回投与群</th> <th>CS-8958 20 mg 3 回投与群</th> <th>プラセボ群</th> <th>合計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>目標被験者数</td> <td>500</td> <td>500</td> <td>500</td> <td>1500</td> </tr> <tr> <td>無作為化した被験者</td> <td>568</td> <td>567</td> <td>576</td> <td>1711</td> </tr> <tr> <td>完了被験者</td> <td>564</td> <td>565</td> <td>573</td> <td>1702</td> </tr> <tr> <td>中止被験者</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>FAS</td> <td>550</td> <td>550</td> <td>558</td> <td>1658</td> </tr> <tr> <td>FASII</td> <td>543</td> <td>539</td> <td>546</td> <td>1628</td> </tr> <tr> <td>FASIIINAB</td> <td>487</td> <td>486</td> <td>478</td> <td>1451</td> </tr> <tr> <td>PPS</td> <td>459</td> <td>466</td> <td>449</td> <td>1374</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象集団</td> <td>552</td> <td>553</td> <td>559</td> <td>1664</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAS (full analysis set) : 最大の解析対象集団 FASII (full analysis set index infected virus) : FAS の中で、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 FASIIINAB (full analysis set 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 PPS (per protocol set) : 治験実施計画書に適合した集団</p>		CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	プラセボ群	合計	目標被験者数	500	500	500	1500	無作為化した被験者	568	567	576	1711	完了被験者	564	565	573	1702	中止被験者	4	2	3	9	FAS	550	550	558	1658	FASII	543	539	546	1628	FASIIINAB	487	486	478	1451	PPS	459	466	449	1374	安全性解析対象集団	552	553	559	1664
	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	プラセボ群	合計																																															
目標被験者数	500	500	500	1500																																															
無作為化した被験者	568	567	576	1711																																															
完了被験者	564	565	573	1702																																															
中止被験者	4	2	3	9																																															
FAS	550	550	558	1658																																															
FASII	543	539	546	1628																																															
FASIIINAB	487	486	478	1451																																															
PPS	459	466	449	1374																																															
安全性解析対象集団	552	553	559	1664																																															
治験薬	CS-8958-20TC: 吸入用容器 1 個中に CS-8958 を無水物として 20 mg 含有する白色粉末を充填した吸入粉末剤 (ロット番号: C8958A1) CS-8958-PTC: 吸入用容器 1 個中に有効成分を含有しない白色粉末を充填した CS-8958 と識別不能な吸入粉末剤 (ロット番号: C8958P1)																																																		
投与方法	CS-8958 20 mg 2 回投与群: CS-8958 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 日間 (Day 1 及び Day 2 は CS-8958 20 mg、Day 3 はプラセボ) 吸入投与した。 CS-8958 20 mg 3 回投与群: CS-8958 20 mg を 1 日 1 回 3 日間 (Day 1、Day 2、及び Day 3) 吸入投与した。 プラセボ群: プラセボを 1 日 1 回 3 日間 (Day 1、Day 2 及び Day 3) 吸入投与した。																																																		

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 2.7.6.3.1-1 治験方法の概略: J307 試験 (3/4)

評価項目	<p>1. 有効性</p> <p>1) 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 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、臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症と定義した。</p> <p>2) 副次評価項目</p> <p>i) 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 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（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1つ以上の症状が認められた場合、症候性インフルエンザウイルス感染症の発症と定義した。</p> <p>ii) 無症候性インフルエンザウイルス感染症の発症割合 ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断され、体温が 37.5°C 未満かつ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）がいずれもない場合、無症候性インフルエンザウイルス感染症と定義した。</p> <p>iii) ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合 ウイルス PCR 検査の結果陰性と診断され、体温 37.5°C 以上、又は7つのインフルエンザ症状（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1つ以上の症状が認められた場合、ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状と定義した。</p> <p>iv) インフルエンザウイルス感染症の感染割合 ウイルス PCR 検査の結果陽性と診断された場合、インフルエンザウイルス感染症の感染と定義した。</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 2.7.6.3.1-2 参照
統計解析手法	<p>有効性の主要な解析対象集団は FASIIINAB としたが、結果の一様性を確認するため FASII、FAS、及び 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: 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合</p> <p>i) 主解析 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対し、プラセボ群を対照群として Fisher の正確検定により CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回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 Hochberg 法を適用した。また、プラセボ群に対する絶対リスク減少、相対リスク減少率、及びそれらの 95%信頼区間を算出した。</p> <p>ii) 副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・用法間の比較 CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群との比較を「主要評価項目の主解析」と同様の方法で行った。 ・発症被験者と初発患者の関係内訳 初発患者の関係（親、兄弟姉妹、子、配偶者、その他）ごとの発症被験者数及びその割合を算出した（分母は各投与群の発症被験者数）。 ・発症被験者と初発患者の関係別発症割合 初発患者の関係（親、兄弟姉妹、子、配偶者、その他）ごとの発症被験者数及びその割合を算出した（分母は各投与群の関係ごとの被験者数）。

表 2.7.6.3.1-1 治験方法の概略: J307 試験 (4/4)

統計解析手法 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> ・発症被験者のインフルエンザ型・亜型内訳 インフルエンザ型・亜型(A(H1N1)2009[AH1-2009]、A(H1N1)[AH1]、A(H3N2)[AH3]、B、混合型)ごとの発症被験者数及びその割合を算出した(分母は各投与群の発症被験者数)。 ・発症被験者と初発患者のインフルエンザ型・亜型クロス頻度 発症被験者と初発患者のインフルエンザ型・亜型(AH1-2009、AH1、AH3、B、混合型)について投与群ごとにクロス頻度表を作成した。
	<p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> i) 症候性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について、主要評価項目の主解析及び副次解析(用法間の比較)と同様の解析を実施した。 ii) 無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について、主要評価項目の主解析及び副次解析(用法間の比較)と同様の解析を実施した。 iii) ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合 ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合について、主要評価項目の主解析及び副次解析(用法間の比較)と同様の解析を実施した。 iv) インフルエンザウイルス感染症の感染割合 インフルエンザウイルス感染症の感染割合について、主要評価項目の主解析及び副次解析(用法間の比較)と同様の解析を実施した。
	<p>3) その他の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> i) 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症日につき、治験薬投与開始日(Day 1)から1日ごとに各観察日で確認された発症被験者数及びその総数を投与群ごとに集計した。 ii) 観察日ごとの症候性インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数 症候性インフルエンザウイルス感染症の発症日につき、「観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数」と同様の解析を実施した。 iii) サブグループ解析 主要評価項目及び副次評価項目に対し、初発患者のウイルス型・亜型、年齢、性別、初発患者のインフルエンザ発症から初回治験薬投与終了までの時間、喫煙習慣の有無、初発患者との関係、初発患者の治療内容、ハイリスク(高齢者[65歳以上]、もしくは合併症[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]を有する)の有効性評価項目に影響を与えると考えられる背景因子について、サブグループ別に集計を行い検討した。
	<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、因果関係が「関連あり」の重篤な有害事象、及び有害事象発現による中止について、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、血液学的検査及び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、投与前と投与後の各測定時点と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ン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.3.1-2 評価スケジュール: J307 試験

		Day 1		Day 2	Day 3		Day 11	Day 1~10	
		スクリーニング時	治験薬 1 回目 投与時	治験薬 2 回目 投与時	治験薬 3 回目 投与時		治験 終了時		症状 発現時
初発患者	来院		●						
	同意取得	●							
	患者背景の確認	●							
	インフルエンザウイルスキット	● ^{*1}							
	ウイルス PCR 検査	●							
被験者	来院		●	(●) ^{*2}	(●) ^{*2}		●	●	
	同意取得	●							
	被験者背景	●							
	被験者登録	●							
	治験薬投与		●	(●) ^{*3}	(●) ^{*3}				
	服薬状況		●	(●) ^{*3}	(●) ^{*3}		(●) ^{*4}		
	発症確認	体温測定	●		←————→			●	●
		インフルエンザ症状	●		←————→			●	●
		ウイルス PCR 検査	●					●	●
		インフルエンザウイルスキット						(●) ^{*5}	●
	臨床検査	血液学的検査	●					●	
		血液生化学検査	●					●	
		尿検査	●					●	
	有害事象確認		●	←		→	●	●	

*1: 同意取得当日であれば、同意取得前に実施した結果も代用可とした。

*2: 来院できない場合は自宅にて治験薬投与も可とした。

*3: Day 2 又は Day 3 の治験薬投与前までにインフルエンザウイルス感染症と診断された場合はそれ以降の治験薬投与は実施しないこととした。

*4: 自宅にて治験薬投与を実施した場合は確認した。

*5: インフルエンザ症状が発現している場合、実施した。

3.1.2 被験者数の設定根拠

本試験で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評価項目とし、Fisher の正確検定によりプラセボ群と CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群で発症割合を比較した。有意水準は両側 5%とし、多重性の調整には Hochberg 法を適用した。

J306 試験の結果から、本試験の主たる解析対象集団におけるプラセボ群の臨床的インフルエンザ感染症の発症割合を 5.5%程度と見積もり、検出すべきインフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果を相対リスク減少率 70%とし、以下の手順により検出力を算出した。

- 1) プラセボ群の発症割合を 4.0%、5.0%、5.5%、6.0%、7.0%、対応する CS-8958 群の発症割合を 1.2%、1.5%、1.65%、1.8%、2.1% (相対リスク減少率 = 70%) とした 2 項分布に従う 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。
- 2) 10000 回のシミュレーション中、 P 値 $< 0.05/2$ となる確率を検出力として算出した。

1 群あたりの被験者数を 440 名、470 名、500 名とした場合の検出力を表 2.7.6.3.1-3 に示す。

表 2.7.6.3.1-3 プラセボ群の発症割合と検出力

1群あたりの 被験者数	プラセボ群の発症割合				
	4.0%	5.0%	5.5%	6.0%	7.0%
440名	59.1%	71.4%	76.9%	81.2%	88.2%
470名	62.5%	75.4%	80.3%	84.3%	90.8%
500名	65.2%	78.4%	83.3%	87.2%	92.7%

この結果、プラセボ群での発症率を 5.5%、CS-8958 各群の発症率を 1.65%（相対リスク減少率 = 70%）と仮定した場合、1群 470 名で 80%の検出力を満たす。主たる解析対象集団を登録時ウイルス PCR 検査で被験者陰性かつ初発患者陽性（FASINAB）としているため、脱落率 5%程度を見込み目標被験者数を 1500 名と設定した。

3.1.3 用法・用量の設定根拠

J306 試験では、CS-8958 20 又は 40 mg の週 1 回、計 2 回吸入投与はプラセボと比較していずれもインフルエンザウイルス感染症の発症を抑制する傾向が認められたが、統計的な有意差は認められなかった。CS-8958 20 mg と 40 mg の間に効果の違いが認められなかったことから、本治験では、CS-8958 の 1 回投与量は CS-8958 20 mg を選択した。

また、J306 試験の結果から、接触者のインフルエンザ発症時期は CS-8958 投与群、プラセボ群ともに、Day 6 以降と比較して Day 1～Day 5 で多かった。したがって、インフルエンザウイルス感染症患者の接触者に対してさらに高い予防効果を得るためには、初発患者からウイルス排出が多い時期に CS-8958 の追加投与を行うことが重要であると考えた。

以上より、本試験では CS-8958 20 mg を Day 2 又は Day 2 及び Day 3 に追加投与し、予防効果と投与回数との関係を検討することとした。

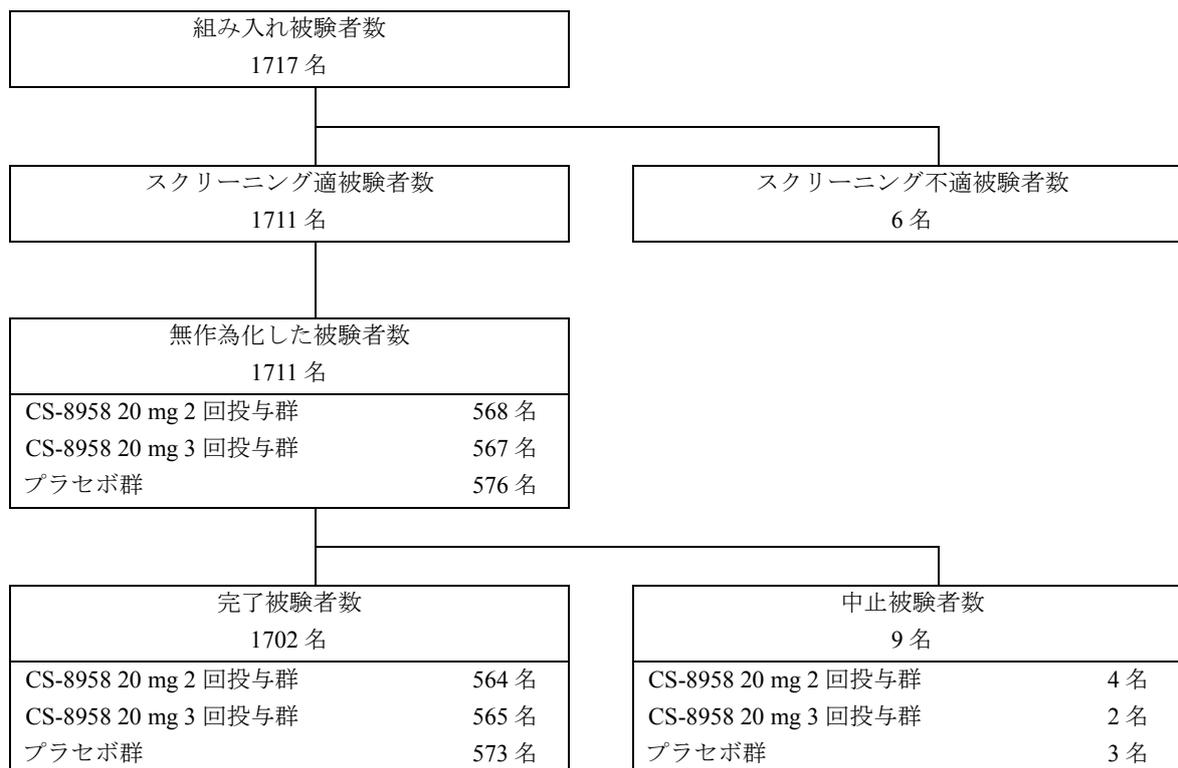
3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-1 に示す。

同意を取得した 1717 名のうち、スクリーニングで不適であった 6 名を除いた 1711 名を無作為化した。無作為化された 1711 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 568 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 567 名、プラセボ群 576 名）のうち、1702 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 564 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 565 名、プラセボ群 573 名）が治験を完了した。

中止被験者数は 9 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 4 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 2 名、プラセボ群 3 名）であった。中止理由の内訳は「被験者から中止の申し出があった」が 4 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、「被験者が来院しなかった」が 2 名、「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」が 2 名であった。中止理由が「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」の 2 名の被験者は、割り付けられた薬剤番号と異なる番号の治験薬が投与された被験者であった。

図 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳: J307 試験



3.3 解析対象

3.3.1 有効性の解析対象

有効性解析対象集団の内訳を図 2.7.6.3.3-1 に示す。

FAS に採用した被験者は、無作為化した 1711 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 568 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 567 名、プラセボ群 576 名）のうち 1658 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 550 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 550 名、プラセボ群 558 名）であった。FAS から除外した被験者は 53 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 18 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 17 名、プラセボ群 18 名）であり、除外理由の内訳は重大な GCP 違反が 4 名、治験薬投与なしが 3 名、インフルエンザウイルス感染症の発症判定に必要な観察データがない被験者が 6 名、適正な治験に支障を及ぼし治験を中止した医療機関の被験者が 40 名であった。

FASII に採用した被験者は FAS に採用した 1658 名のうち、登録時ウイルス PCR 検査で初発患者が陽性でなかった被験者 30 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 7 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 11 名、プラセボ群 12 名）を除いた 1628 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 543 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 539 名、プラセボ群 546 名）であった。

FASIINAB に採用した被験者は FASII に採用した 1628 名のうち、登録時ウイルス PCR 検査で陰性でなかった被験者 177 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 56 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 53 名、プラセボ群 68 名）を除いた 1451 名（CS-8958 20 mg 2 回投与群 487 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 486 名、プラセボ群 478 名）であった。

PPS に採用した被験者は FASIINAB に採用した 1451 名のうち、1374 名（CS-8958 20 mg 2

2.7.6 個々の試験のまとめ

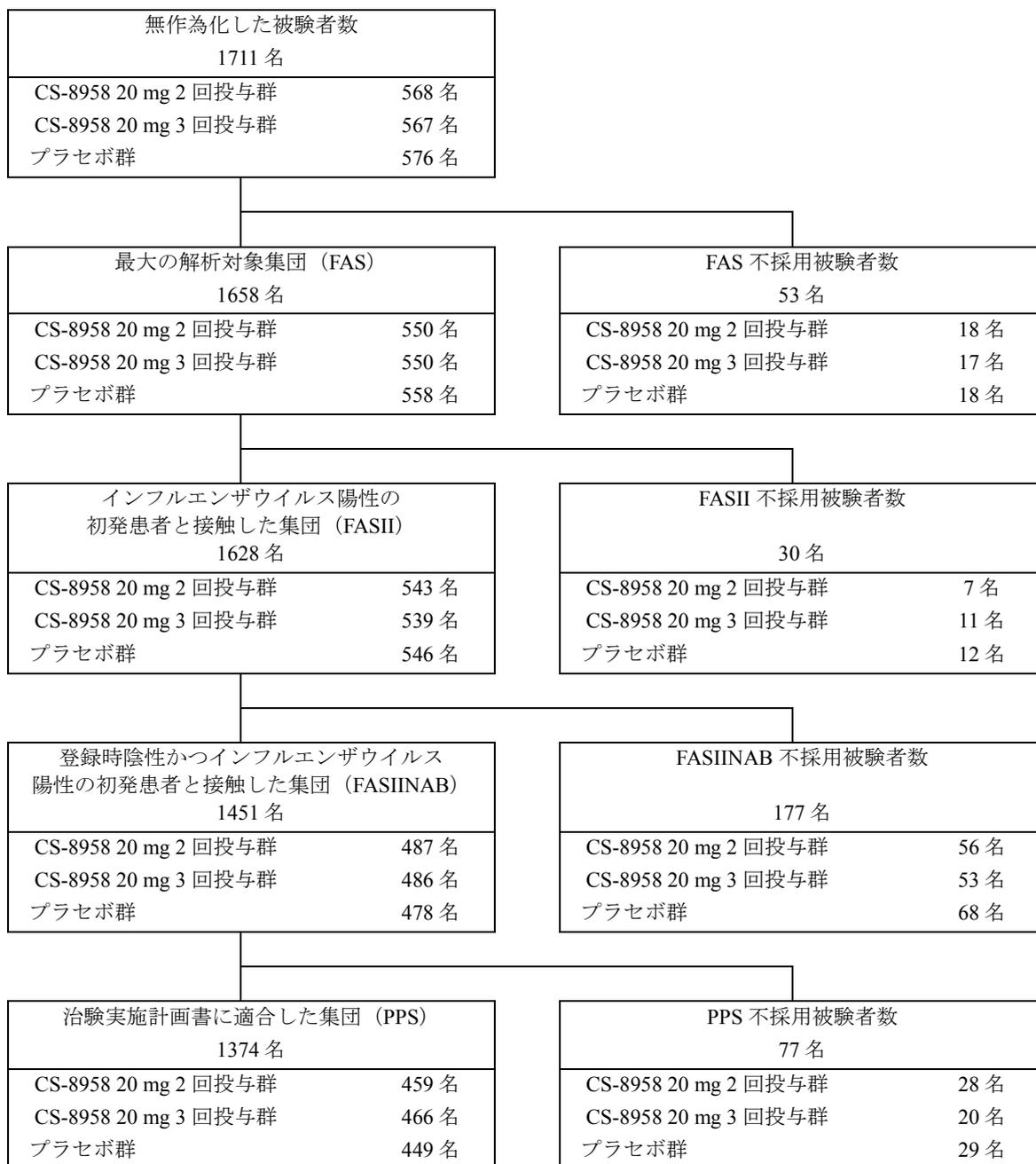
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

回投与群 459 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 466 名、プラセボ群 449 名)であった。PPS から除外した被験者は 77 名 (CS-8958 20 mg 2 回投与群 28 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 20 名、プラセボ群 29 名) であり、除外理由の内訳は選択基準・除外基準違反が 8 名、用法・用量違反が 4 名、併用薬違反が 13 名、初発患者に対する治療薬違反が 22 名、症状発現時来院・ウイルス PCR 検査違反が 36 名であった (重複あり)。

なお、割り付けられた薬剤番号と異なる薬剤番号の治験薬が投与された 2 名の被験者 (CS-8958 20 mg 2 回投与群 1 名、プラセボ群 1 名) はいずれも治験薬投与後のインフルエンザウイルス感染症の発症判定に必要なインフルエンザ症状、体温、及びウイルス PCR 検査データがなかったため、FAS から除外した。

図 2.7.6.3.3-1 有効性解析対象集団の内訳: J307 試験



3.3.2 安全性の解析対象

安全性解析対象集団に採用した被験者は、無作為化した 1711 名のうち 1664 名 (CS-8958 20 mg 2 回投与群 552 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 553 名、プラセボ群 559 名) であった。安全性解析対象集団から除外した被験者は 47 名 (CS-8958 20 mg 2 回投与群 16 名、CS-8958 20 mg 3 回投与群 15 名、プラセボ群 16 名) であり、除外理由の内訳は重大な GCP 違反が 4 名、治験薬投与なしが 3 名、適正な治験に支障を及ぼし治験を中止した医療機関の被験者が 40 名であった。

なお、割り付けられた薬剤番号と異なる薬剤番号の治験薬が投与された 2 名の被験者

(CS-8958 20 mg 2 回投与群 1 名、プラセボ群 1 名) は実際に投与された薬剤番号の投与群 (それぞれ CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群) として採用した。

3.4 被験者背景

被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (FASINAB) を表 2.7.6.3.4-1 及び表 2.7.6.3.4-2 に、初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.4-3 及び表 2.7.6.3.4-4 に示す。

被験者及び対応する初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性に投与群間での偏りは認められなかった。被験者の年齢は 30～49 歳が 77.4%～79.1%、初発患者との関係は親が 85.0%～86.9%、性別は女性が 87.0%～88.3%であった。ハイリスク被験者 (65 歳以上の高齢者、もしくは合併症 [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] を有する被験者) は 2.1%～4.2%であった。初発患者の年齢は 9 歳以下が 74.3%～77.6%、10～19 歳が 21.0%～25.1%であった。初発患者に対する治療は治験実施計画書で「原則オセルタミビルで治療、10 歳代に限りザナミビルの使用可」と規定したため、初発患者の年齢分布にしたがい、オセルタミビルリン酸塩が 76.6%～80.0%、ザナミビル水和物が 19.3%～23.2%であった。初発患者のウイルス型は AH3 型が 90.5%～91.0%、B 型が 8.8%～9.1%、混合型が 0.2%～0.4%であった。また、初発患者と同居する被験者数は 1 名が 72.6%～79.3%、2 名が 14.4%～21.0%、3 名が 6.3%～7.0%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 2.7.6.3.4-1 被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FASIINAB: J307
試験（1/2）

項目	投与群	CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		プラセボ群	
		評価被験者数	487	486	478	被験者数	%
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
年齢	10～14 歳	43	8.8	58	11.9	43	9.0
	15～19 歳	18	3.7	9	1.9	11	2.3
	20～29 歳	36	7.4	37	7.6	42	8.8
	30～39 歳	241	49.5	235	48.4	264	55.2
	40～49 歳	144	29.6	141	29.0	113	23.6
	50～59 歳	4	0.8	5	1.0	4	0.8
	60 歳以上	1	0.2	1	0.2	1	0.2
	16 歳未満	49	10.1	59	12.1	46	9.6
	16 歳以上	438	89.9	427	87.9	432	90.4
	性別	男	60	12.3	63	13.0	56
女		427	87.7	423	87.0	422	88.3
初発患者の インフルエンザ 発症から 治験薬 初回投与 終了までの 時間	24 時間未満	308	63.2	282	58.0	288	60.3
	24 時間以上	179	36.8	204	42.0	190	39.7
	12 時間未満	101	20.7	101	20.8	99	20.7
	12 時間以上～24 時間未満	207	42.5	181	37.2	189	39.5
	24 時間以上～36 時間未満	122	25.1	123	25.3	117	24.5
	36 時間以上～48 時間未満	54	11.1	80	16.5	70	14.6
初発患者 との関係	48 時間以上	3	0.6	1	0.2	3	0.6
	親	423	86.9	413	85.0	415	86.8
	兄弟姉妹	62	12.7	69	14.2	54	11.3
	子	0	0.0	1	0.2	1	0.2
	配偶者	1	0.2	0	0.0	3	0.6
登録時 ウイルス 型・亜型の 判定	その他	1	0.2	3	0.6	5	1.0
	陰性	487	100.0	486	100.0	478	100.0
	AH1-2009 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	AH1 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	AH3 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	B 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ ワクチン接種 の有無	混合型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	なし	487	100.0	486	100.0	478	100.0
	あり	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ン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.3.4-1 被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値） FASIINAB: J307
試験（2/2）

項目	投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		プラセボ群	
		被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
喫煙習慣の有無	なし	391	80.3	394	81.1	400	83.7
	あり	96	19.7	92	18.9	78	16.3
喫煙習慣の有無 (20 歳以上)	なし	332	77.9	327	78.0	346	81.6
	あり	94	22.1	92	22.0	78	18.4
合併症の有無	なし	359	73.7	368	75.7	350	73.2
	あり	128	26.3	118	24.3	128	26.8
	i) 免疫機能不全	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ii) 代謝性疾患	2	0.4	4	0.8	3	0.6
	iii) 慢性呼吸器疾患	11	2.3	5	1.0	15	3.1
	iv) 慢性腎機能障害	1	0.2	2	0.4	1	0.2
	v) 慢性心疾患	1	0.2	0	0.0	2	0.4
	i)~v)のいずれか	14	2.9	10	2.1	20	4.2
ハイリスク	i) 高齢者 (65 歳以上)	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	ii) 高齢者 (65 歳以上) もしくは合併症(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)を有する被験者	14	2.9	10	2.1	20	4.2

表 2.7.6.3.4-2 被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値） FASIINAB: J307
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 2 回投与群	487	34.5	9.7	37.0	10	65
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	33.8	10.2	36.0	10	60
	プラセボ群	478	34.0	9.2	36.0	10	63
初発患者の インフルエンザ 発症から治験薬 初回投与終了 までの時間 (h)	CS-8958 20 mg 2 回投与群	487	21.62	11.38	20.60	2.4	92.0
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	23.07	12.59	21.80	1.7	118.5
	プラセボ群	478	22.59	12.66	21.20	2.2	114.0

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 2.7.6.3.4-3 初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FASIINAB の被験者に対応する初発患者（定性値）：J307 試験

項目	投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		プラセボ群	
		評価初発患者数	487	486	478	初発患者数	%
年齢	4 歳以下	98	20.1	96	19.8	89	18.6
	5～9 歳	264	54.2	281	57.8	275	57.5
	10～14 歳	116	23.8	97	20.0	99	20.7
	15～19 歳	6	1.2	5	1.0	7	1.5
	20～29 歳	3	0.6	4	0.8	3	0.6
	30～39 歳	0	0.0	2	0.4	2	0.4
	40～49 歳	0	0.0	0	0.0	2	0.4
	50～59 歳	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	60 歳以上	0	0.0	0	0.0	1	0.2
性別	男	249	51.1	250	51.4	259	54.2
	女	238	48.9	236	48.6	219	45.8
治療内容	オセルタミビルリン酸塩	373	76.6	389	80.0	372	77.8
	ザナミビル水和物	113	23.2	94	19.3	101	21.1
	その他	1	0.2	3	0.6	5	1.0
ウイルス感染の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	陽性	487	100.0	486	100.0	478	100.0
ウイルス型・亜型の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	AH1-2009 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	AH1 型	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	AH3 型	443	91.0	440	90.5	434	90.8
	B 型	43	8.8	44	9.1	43	9.0
	混合型	1	0.2	2	0.4	1	0.2
同居する被験者数 ^a	1 名	370	76.0	353	72.6	379	79.3
	2 名	83	17.0	102	21.0	69	14.4
	3 名	34	7.0	31	6.4	30	6.3
	4 名以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0

a: 同一の初発患者に対して無作為化された被験者数

表 2.7.6.3.4-4 初発患者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 FASIINAB の被験者に対応する初発患者（定量値）：J307 試験

項目	投与群	初発患者数	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 2 回投与群	487	7.5	3.5	7.0	1	25
	CS-8958 20 mg 3 回投与群	486	7.5	4.3	7.0	0	53
	プラセボ群	478	7.7	5.3	7.0	1	70

3.5 有効性の結果

3.5.1 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

3.5.1.1 主要評価項目の主解析

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のプラセボとの比較を表 2.7.6.3.5-1 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 3.9% (19/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 3.7% (18/486)、プラセボ群で 16.9% (81/478) であり、CS-8958 各群はプラセボ群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])。このことから、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群は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ことが検証された。

プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 77.0% (62.7~85.8)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 78.1% (64.1~86.7) であり、絶対リスク減少 (95%信頼区間) はそれぞれ 13.0% (9.3~16.8) 及び 13.2% (9.5~17.0) であった。

表 2.7.6.3.5-1 臨床的インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11)

FASIINAB: J307 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	プラセボ群
被験者数	487	486	478
発症被験者数	19	18	81
非発症被験者数	468	468	397
発症割合 (%)	3.9	3.7	16.9
P 値 ^a	< 0.0001	< 0.0001	-
相対リスク減少率 ^b (%)	77.0	78.1	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	62.7~85.8	64.1~86.7	-
絶対リスク減少 ^c (%)	13.0	13.2	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	9.3~16.8	9.5~17.0	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: $\text{プラセボ群の発症割合} - \text{CS-8958 群の発症割合}$

3.5.1.2 主要評価項目の副次解析

1) 臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合の用法間の比較

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合の用法間の比較を表 2.7.6.3.5-2 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 3.9% (19/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 3.7% (18/486) であり、CS-8958 各群で同程度であった。

表 2.7.6.3.5-2 臨床的インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11) (CS-8958 各用法間の比較) FASIINAB: J307 試験

項目	投与群	
	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群
被験者数	487	486
発症被験者数	19	18
非発症被験者数	468	468
発症割合 (%)	3.9	3.7
<i>P</i> 値 ^a	-	1.0000
相対リスク減少率 ^b (%)	-	5.1
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-	-78.7~49.6
絶対リスク減少 ^c (%)	-	0.2
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-	-2.2~2.6

a: CS-8958 20 mg 2 回投与群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 20 mg 3 回投与群の発症割合} / \text{CS-8958 20 mg 2 回投与群の発症割合})$ c: $\text{CS-8958 20 mg 2 回投与群の発症割合} - \text{CS-8958 20 mg 3 回投与群の発症割合}$

2) 初発患者との関係別の臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合

CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群、プラセボ群の発症被験者それぞれ 19 名、18 名、81 名のうち、初発患者の親である被験者が、それぞれ 17 名、11 名、75 名であった。

初発患者の親である被験者の発症割合は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 4.0% (17/423)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 2.7% (11/413)、プラセボ群で 18.1% (75/415) であり、CS-8958 各群ではプラセボ群と比較して低かった。

3) 臨床的インフルエンザウイルス感染症発症被験者のウイルス型・亜型

CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群、プラセボ群の発症被験者それぞれ 19 名、18 名、81 名のうち、AH3 型がそれぞれ 16 名、14 名、75 名であり、B 型がそれぞれ 3 名、4 名、6 名であった。発症被験者のウイルス型・亜型は対応する初発患者と同様に、AH3 型が大部分を占めた。発症被験者と対応する初発患者のウイルス型・亜型が一致するかどうか検討した結果、プラセボ群の 2 名 (初発患者が AH3 型であるが B 型が発症した被験者 1 名、及び初発患者が B 型であるが AH3 型が発症した被験者 1 名) のみで異なったが、それらの被験者以外の 116 名では、すべて一致していた。

3.5.2 副次評価項目

3.5.2.1 症候性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のプラセボとの比較を表 2.7.6.3.5-3 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 6.8% (33/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 6.6% (32/486)、プラセボ群で 20.9% (100/478) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して統

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

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])。

プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 67.6% (53.0~77.7)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 68.5% (54.1~78.4) であり、絶対リスク減少 (95%信頼区間) はそれぞれ 14.1% (9.9~18.4) 及び 14.3% (10.1~18.6) であった。

表 2.7.6.3.5-3 症候性インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11)

FASIINAB: J307 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	プラセボ群
被験者数	487	486	478
発症被験者数	33	32	100
非発症被験者数	454	454	378
発症割合 (%)	6.8	6.6	20.9
P 値 ^a	< 0.0001	< 0.0001	-
相対リスク減少率 ^b (%)	67.6	68.5	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	53.0~77.7	54.1~78.4	-
絶対リスク減少 ^c (%)	14.1	14.3	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	9.9~18.4	10.1~18.6	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

3.5.2.2 無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のプラセボとの比較を表 2.7.6.3.5-4 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 3.5% (17/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 3.7% (18/486)、プラセボ群で 4.6% (22/478) であり、CS-8958 各群はプラセボ群と比較して低かったが、統計的に有意ではなかった (Fisher の正確検定: $P = 0.4165$ [CS-8958 20 mg 2 回投与群]、 $P = 0.5211$ [CS-8958 20 mg 3 回投与群])。

プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は、CS-8958 20 mg 2 回投与群で 24.2% (-41.0~59.2)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 19.5% (-48.1~56.3) であり、絶対リスク減少 (95%信頼区間) はそれぞれ 1.1% (-1.4~3.6) 及び 0.9% (-1.6~3.4) 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 2.7.6.3.5-4 無症候性インフルエンザウイルス感染症 発症割合 (Day 1~Day 11)

FASIINAB: J307 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 2 回 投与群	CS-8958 20 mg 3 回投 与群	プラセボ群
被験者数	487	486	478
発症被験者数	17	18	22
非発症被験者数	470	468	456
発症割合 (%)	3.5	3.7	4.6
<i>P</i> 値 ^a	0.4165	0.5211	-
相対リスク減少率 ^b (%)	24.2	19.5	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-41.0~59.2	-48.1~56.3	-
絶対リスク減少 ^c (%)	1.1	0.9	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-1.4~3.6	-1.6~3.4	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

3.5.2.3 ウイルスPCR検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合

ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状の発症割合のプラセボとの比較を表 2.7.6.3.5-5 に示す。

発症割合は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 8.0% (39/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 7.0% (34/486)、プラセボ群で 6.5% (31/478) であった。

表 2.7.6.3.5-5 ウイルス PCR 検査が陰性のインフルエンザ様症状 発症割合 (Day 1~Day 11) FASIINAB: J307 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 2 回 投与群	CS-8958 20 mg 3 回投 与群	プラセボ群
被験者数	487	486	478
発症被験者数	39	34	31
非発症被験者数	448	452	447
発症割合 (%)	8.0	7.0	6.5
<i>P</i> 値 ^a	0.3867	0.7980	-
相対リスク減少率 ^b (%)	-23.5	-7.9	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	-94.5~21.6	-72.6~32.6	-
絶対リスク減少 ^c (%)	-1.5	-0.5	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	-4.8~1.7	-3.7~2.7	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: プラセボ群の発症割合 - CS-8958 群の発症割合

3.5.2.4 インフルエンザウイルス感染症の感染割合

発熱、症状の有無によらず、治験期間中のウイルス PCR 検査で陽性と診断された、インフルエンザウイルス感染症の感染割合のプラセボとの比較を表 2.7.6.3.5-6 に示す。

感染割合は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 10.3% (50/487)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 10.3% (50/486)、プラセボ群で 25.5% (122/478) であり、CS-8958 各群はプラセボ群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])。

プラセボ群に対する相対リスク減少率 (95%信頼区間) は CS-8958 20 mg 2 回投与群で 59.8% (45.5~70.3)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 59.7% (45.4~70.3) であり、絶対リスク減少 (95%信頼区間) はそれぞれ 15.3% (10.5~20.0) 及び 15.2% (10.5~20.0) であった。

表 2.7.6.3.5-6 インフルエンザウイルス感染症 感染割合 FASIINAB: J307 試験

項目	投与群		
	CS-8958 20 mg 2 回投与群	CS-8958 20 mg 3 回投与群	プラセボ群
被験者数	487	486	478
感染被験者数	50	50	122
非感染被験者数	437	436	356
感染割合 (%)	10.3	10.3	25.5
<i>P</i> 値 ^a	< 0.0001	< 0.0001	-
相対リスク減少率 ^b (%)	59.8	59.7	-
相対リスク減少率の 95%信頼区間	45.5~70.3	45.4~70.3	-
絶対リスク減少 ^c (%)	15.3	15.2	-
絶対リスク減少の 95%信頼区間	10.5~20.0	10.5~20.0	-

a: プラセボ群を対照とした Fisher の正確検定

b: $100 \times (1 - \text{CS-8958 群の発症割合} / \text{プラセボ群の発症割合})$

c: $\text{プラセボ群の発症割合} - \text{CS-8958 群の発症割合}$

3.5.3 その他

1) 観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数

観察日ごとの臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症被験者数を検討したところ、プラセボ群では、発症被験者数は Day 2 で 24 名と最も多く、Day 3 までに全発症被験者 81 名中 54 名、Day 5 までに 81 名中 71 名が発症し、それ以降の発症は少なかった。CS-8958 各群では、発症被験者数は治験期間を通じて少なく、特に Day 5 までの発症がプラセボ群と比較して抑えられていた。症候性インフルエンザウイルス感染症についても同様の結果であった。

2) サブグループ解析

臨床的インフルエンザウイルス感染症の発症割合を初発患者のウイルス型・亜型でサブグループ解析した結果、CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群、及びプラセボ群での発症割合は AH3 型でそれぞれ 3.6% (16/443)、3.2% (14/440)、及び 17.3% (75/434)、B 型

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

でそれぞれ 7.0% (3/43)、9.1% (4/44)、及び 14.0% (6/43) であった。いずれのウイルス型・亜型でも、CS-8958 各群の発症割合はプラセボ群と比較して低かった。ハイリスク被験者（高齢者 [65 歳以上]、もしくは合併症 [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] を有する被験者）では、CS-8958 20 mg 2 回投与群、CS-8958 20 mg 3 回投与群、及びプラセボ群での発症割合はそれぞれ 7.1% (1/14)、0.0% (0/10)、及び 20.0% (4/20) であった。これらハイリスク被験者でも、CS-8958 各群の発症割合はプラセボ群と比較して低かった。

その他に検討したほとんどのサブグループで、CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群での発症割合はプラセボ群と比較して低かった。

3.6 安全性の結果

3.6.1 有害事象の分析

有害事象発現状況を表 2.7.6.3.6-1 に、事象別のすべての有害事象発現状況を表 2.7.6.3.6-2 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 2.7.6.3.6-3 に示す。

3.6.1.1 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 2 回投与群で 13.4% (74/552)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 13.0% (72/553)、プラセボ群で 11.6% (65/559) であった。

CS-8958 20 mg 2 回投与群及び CS-8958 20 mg 3 回投与群のいずれかで発現率が 1.0%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎 (CS-8958 20 mg 2 回投与群 2.2%、CS-8958 20 mg 3 回投与群 3.3%、プラセボ群 2.5%、以下同順)、上気道の炎症 (2.0%、1.3%、0.9%)、及び頭痛 (1.3%、1.1%、0.4%) であった。

表 2.7.6.3.6-1 有害事象発現状況: J307 試験

投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		プラセボ群	
	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
評価被験者数	552	-	553	-	559	-
有害事象 (すべて)	74	13.4	72	13.0	65	11.6
有害事象 (関連あり)	17	3.1	26	4.7	15	2.7
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ン酸エステル水和物

イナビル吸入粉末剤 20 mg

表 2.7.6.3.6-2 事象別の有害事象発現状況 (1/2) : J307 試験

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 2回投与群		CS-8958 20 mg 3回投与群		プラセボ群	
	評価被験者数	552		553		559	
	事象名 (基本語)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
眼障害	結膜炎	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	角膜炎	0	0.0	1	0.2	0	0.0
胃腸障害	腹部不快感	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	腹痛	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	上腹部痛	2	0.4	2	0.4	1	0.2
	便秘	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	下痢	5	0.9	1	0.2	6	1.1
	胃炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
	悪心	1	0.2	1	0.2	0	0.0
	歯根嚢胞	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	アセトン血性嘔吐症	1	0.2	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および 投与部位の状態	悪寒	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	疲労	4	0.7	2	0.4	0	0.0
	発熱	2	0.4	2	0.4	2	0.4
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	2	0.4
	急性扁桃炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
	気管支炎	2	0.4	1	0.2	4	0.7
	膀胱炎	0	0.0	2	0.4	0	0.0
	胃腸炎	4	0.7	3	0.5	3	0.5
	麦粒腫	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	鼻咽頭炎	12	2.2	18	3.3	14	2.5
	咽頭炎	4	0.7	1	0.2	2	0.4
	マイコプラズマ性肺炎	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	腎盂腎炎	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	鼻炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
	扁桃炎	1	0.2	2	0.4	0	0.0
	尿路感染	0	0.0	0	0.0	2	0.4
	β溶血性レンサ球菌感染	0	0.0	0	0.0	2	0.4
	ウイルス性腸炎	0	0.0	0	0.0	1	0.2
傷害、中毒および処置 合併症	凍瘡	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	熱傷	0	0.0	0	0.0	1	0.2

MedDRA/J ver.15.0

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 2.7.6.3.6-2 事象別の有害事象発現状況 (2/2) : J307 試験

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		プラセボ群	
		評価被験者数	552	553	559		
	事象名 (基本語)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	3	0.5	3	0.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	4	0.7	4	0.7
	血中ビリルビン増加	1	0.2	0	0.0	1	0.2
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	2	0.4	1	0.2
	血中カリウム増加	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	3	0.5	0	0.0
	好酸球数増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.4	3	0.5	2	0.4
	尿中ブドウ糖陽性	1	0.2	5	0.9	0	0.0
	尿中血陽性	2	0.4	0	0.0	2	0.4
	肝機能検査異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	単球数増加	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	白血球数減少	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	白血球数増加	1	0.2	3	0.5	0	0.0
	尿中蛋白陽性	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	代謝および 栄養障害	脱水	0	0.0	0	0.0	1
低蛋白血症		0	0.0	0	0.0	1	0.2
筋骨格系および 結合組織障害	腱鞘炎	0	0.0	0	0.0	1	0.2
神経系障害	浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	体位性めまい	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	頭痛	7	1.3	6	1.1	2	0.4
	片頭痛	2	0.4	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	血尿	0	0.0	1	0.2	0	0.0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	喘息	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	鼻出血	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	アレルギー性鼻炎	2	0.4	0	0.0	0	0.0
	鼻漏	3	0.5	0	0.0	1	0.2
	上気道の炎症	11	2.0	7	1.3	5	0.9
	口腔咽頭痛	0	0.0	1	0.2	1	0.2
皮膚および 皮下組織障害	湿疹	0	0.0	1	0.2	1	0.2
	皮下出血	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	発疹	1	0.2	0	0.0	0	0.0
	蕁麻疹	0	0.0	1	0.2	2	0.4
血管障害	レイノー現象	0	0.0	0	0.0	1	0.2

MedDRA/J ver.15.0

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

3.6.1.2 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 2 回投与群で 3.1% (17/552)、CS-8958 20 mg 3 回投与群で 4.7% (26/553)、プラセボ群で 2.7% (15/559) であった。

いずれの投与群でも、事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象の発現率は 1.0%未満であった。

表 2.7.6.3.6-3 事象別の因果関係が「関連あり」の有害事象発現状況: J307 試験

器官別大分類	投与群	CS-8958 20 mg 2 回投与群		CS-8958 20 mg 3 回投与群		プラセボ群	
		評価被験者数	552	553	559		
	事象名 (基本語)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
胃腸障害	上腹部痛	1	0.2	1	0.2	0	0.0
	下痢	4	0.7	1	0.2	4	0.7
	胃炎	1	0.2	1	0.2	0	0.0
	悪心	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	1	0.2
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.2	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1	0.2	0	0.0	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	0.2	3	0.5	3	0.5
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	4	0.7	3	0.5
	血中ビリルビン増加	1	0.2	0	0.0	1	0.2
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	2	0.4	0	0.0
	血中カリウム増加	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	3	0.5	0	0.0
	好酸球数増加	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.4	3	0.5	2	0.4
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	4	0.7	0	0.0
	尿中血陽性	2	0.4	0	0.0	2	0.4
	単球数増加	0	0.0	1	0.2	0	0.0
	白血球数減少	0	0.0	0	0.0	1	0.2
	白血球数増加	1	0.2	3	0.5	0	0.0
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	0.2	0	0.0	
神経系障害	頭痛	3	0.5	3	0.5	0	0.0
腎および尿路障害	血尿	0	0.0	1	0.2	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	0	0.0	1	0.2	1	0.2

MedDRA/J ver.15.0

3.6.1.3 程度別の有害事象の発現率及び内訳

治験責任医師により重度と判定された有害事象はなかった。有害事象はいずれも軽度又は中等度と判定され、CS-8958 各群とプラセボ群で有害事象の程度に大きな差はなかった。CS-8958 各群で発現率が 1.0%以上であった中等度の有害事象は、鼻咽頭炎（CS-8958 20 mg 2 回投与群 1.4%、CS-8958 20 mg 3 回投与群 2.0%、プラセボ群 1.6%、以下同順）及び上気道の炎症（1.4%、0.9%、0.9%）であり、CS-8958 各群とプラセボ群で発現率に大きな違いはなかった。有害事象はすべて、無処置又は薬物治療により回復又は軽快した。

3.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象の発現状況

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

3.6.3 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査の投与前後の平均値の推移、個々の被験者の検査値の変動では、CS-8958 各群及びプラセボ群いずれにおいても投与前後で特定の方向への変動の傾向は認められなかった。

尿検査では、CS-8958 各群、プラセボ群ともに、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。

治験責任医師が重篤な有害事象と判定した臨床検査異常値はなく、また、重度の有害事象と判定された臨床検査異常もなかった。

3.7 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て、プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験を実施し、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。その結果、CS-8958 各群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が、プラセボと比較して統計的に有意に低く、CS-8958 各群のプラセボに対する相対リスク減少率はそれぞれ 77.0%、78.1%であった。また、CS-8958 各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った。

有害事象の発現率は、いずれの投与群でも同程度であり、CS-8958 各群では安全性に大きな問題は認められなかった。

以上のことから、CS-8958 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発症抑制効果を有することが検証された。

4. 参考文献

- 1) 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.