イナビル吸入懸濁用 160 mg セット
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

目次

1. 背景 2
2. 起原（発見の経緯） 2
3. 開発の経緯 2
3.1 経緯 2
3.2 試験成績の概略 4
3.2.1 品質に関する試験 4
3.2.2 薬理試験 4
3.2.3 薬物動態試験 4
3.2.4 毒性試験 4
3.2.5 臨床試験 4
4. 申請する効能・効果、及び用法・用量 6
5. 特徴及び有用性 6
6. 参考文献 6

1. 背景

インフルエンザはオルソミクスウイルス科に属するインフルエンザウイルスによる気道感染症である。罹患した場合、普通感冒と比較して症状が重く、重症化によって死亡することもある。国立感染症研究所の報告では、2016/17 年インフルエンザシーズンの推計受診患者数は約 1672 万人で、入院総数は 15,329 名に達する[1]。季節性インフルエンザとして流行している主なインフルエンザウイルスは A/H1N1pdm09、A/H3N2、B 型（山形系統、ビクトリア系統）の 4 種であり、毎年その流行状況は異なる。

現在、インフルエンザウイルス感染症の治療薬として、主にノイラミニダーゼ阻害剤が使用されており、国内ではオセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、ペラミビル水和物、及びラニナミビルオクタン酸エステル水和物（CS-8958）の 4 種類が使用可能である。さらに、新規の作用機序の治療薬バロキサビル マルボキシル（キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬、経口剤）が 2018 年 2 月に製造販売承認され、使用可能となった。これらの治療薬の剤形は、経口投与する製剤（カプセル剤、ドライシロップ剤、錠剤）、吸入粉末剤、又は注射剤であり、患者の年齢や全身状態、経口投与や吸入粉末剤の使用の可能性を踏まえて、使用する薬剤が選択されている。その他、アマンタジン塩酸塩（M2 蛋白阻害薬）、ファビピラビル（RNA ポリメラーゼ阻害薬）が承認されているが、アマンタジン塩酸塩は耐性ウイルス蔓延のためほとんど使用されず、ファビピラビルは他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分な新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症に対して国が使用すると判断した場合に限定されている。

2009/10～2017/18 年シーズンの抗インフルエンザウイルス薬耐性株検出情報（国立感染症研究所）では[2]、アマンタジン塩酸塩に対する耐性株は 100%、オセルタミビルリン酸塩とペラミビル水和物に対する耐性株（H275Y 変異株）は 4%以下で検出されているが、CS-8958 とザナミビル水和物に対する耐性株は検出されていない。2013 年以降、中国を中心にヒトへの感染が確認されている A/H7N9 ウイルスには、ノイラミニダーゼに R292K 変異がありオセルタミビルリン酸塩に高度耐性を示す株が検出されており、これらの株のヒトでの伝播の拡大が懸念されている[3]。このようなインフルエンザウイルス感染症に対する課題について、世界レベルでの対策が重要視されている。

2. 起原（発見の経緯）

CS-8958 は第一三共株式会社が創製した長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤であり、吸入投与によりインフルエンザウイルス感染症での気道等の標的器官に高い貯留性を示す化合物である。CS-8958 は吸入投与後、活性代謝物である R-125489 がノイラミニダーゼを長時間にわたり選択的に阻害することでA型及びB型のインフルエンザウイルスの増殖を阻害する。

3. 開発の経緯

3.1 経緯

CS-8958 の吸入粉末剤は、2010 年 9 月に A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治

療薬として製造販売承認を取得し、2013 年 12 月に予防適応が追加されるなど国内で広く臨床使用されている。一方で、吸入粉末剤は 5 歳未満の小児[4]、肺機能が著しく低下している呼吸器疾患（気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患［chronic obstructive pulmonary disease: COPD］等）を合併する患者や、吸入手技の理解が不足している患者では使用困難である。また、CS-8958 吸入粉末剤及びザナミビル水和物は、添加物として乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含有）を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては慎重投与とされている。これら CS-8958 吸入粉末剤の使用が困難な患者に対して、新たな治療の選択肢となり得る CS-8958 の新剤形を提供することは医療上の意義が高いと判断し、ネブライザ用吸入剤の開発に着手した。

CS-8958 ネブライザ用吸入剤の開発経緯を図 1.5.3.1-1 に示す。

ネブライザ療法は薬剤をエアゾール粒子の形で気道に直接吸入させる吸入療法の一つであり、喘息等の慢性呼吸器疾患や耳鼻咽喉科領域の疾患の治療で広く使用されている。第一三共株式会社は、既承認製剤の CS-8958 吸入粉末剤と同程度の微粒子量（fine particle dose: FPD）が得られ、添加物に乳糖水和物を含まない CS-8958 ネブライザ用吸入剤の製剤設計・研究に着手し、[redacted]年[redacted]月にすべての臨床試験を終了した。

第一三共株式会社は第 III 相試験の試験計画立案に際し、[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した。また、本剤の製造販売承認取得後、医療現場の利便性及び感染予防対策を考慮し、単回使用のネブライザ吸入器を本剤とともに医療現場に供給することを計画している。このため、[redacted]年[redacted]月に[redacted]ネブライザ[redacted]ネブライザ吸入器の本剤での[redacted]を医薬品[redacted]相談（[redacted]）にて、[redacted]年[redacted]月に[redacted]について医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した。

図 1.5.3.1-1　CS-8958 ネブライザ用吸入剤の開発経緯

	試験分類	治験実施計画書番号	[redacted]
非臨床試験	毒性		
	その他の毒性		
臨床試験	第 I 相／臨床薬理	CS8958-B-J109	
	第 III 相	CS8958-B-J310 CS8958-B-J311	
対面助言			

3.2　試験成績の概略

3.2.1　品質に関する試験

製剤開発では、従来の経験に基づく一般的な製剤開発アプローチに加え、「製剤開発に関するガイドラインの改定について」（平成 22 年 6 月 28 日付 薬食審査発第 0628 第 1 号）、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」（平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号）を参考に、体系化された quality by design（QbD）アプローチを適用した。また、本品の投与吸入容器としてネブライザ吸入器を添付した。

規格及び試験方法は、実測データ及び「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）に基づいて設定した。

安定性試験は、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付 薬審第 422 号）に準拠し、実施中である。なお、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づいて設定した。

3.2.2　薬理試験

本申請に際し、薬理に関する新たな試験は実施していない。

3.2.3　薬物動態試験

本申請に際し、薬物動態に関する新たな試験は実施していない。

3.2.4　毒性試験

CS-8958 ネブライザ用吸入剤の毒性評価として、小児の適応を考慮した幼若ラット 4 週間反復吸入投与毒性試験を実施した結果、CS-8958 に起因する毒性学的変化は認められなかった。

CS-8958 ネブライザ用吸入剤中の新添加剤であるチロキサポールの毒性評価として、ラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験、並びに DEREK Nexus 及び CASE Ultra による in silico 変異原性評価を実施した。ラット 3 ヵ月間反復吸入投与毒性試験では、毒性所見として 2.08 mg/kg 以上の群の肺で肺胞内炎症性細胞浸潤を主体とした変化及び鼻腔の嗅上皮細胞変性が認められた。しかし、これらはチロキサポールの投与経路である呼吸器に限定した変化であり、最高用量である 6.56 mg/kg まで全身性の変化は認められなかった。また、[redacted]チロキサポール 2.5 mg/mL 含有生理食塩液を用いた 0.688 mg/kg 群では毒性変化は認められなかった。変異原性評価では、チロキサポールは非変異原性物質と判定した。

3.2.5　臨床試験

CS-8958 ネブライザ用吸入剤の各臨床試験の概略を表 1.5.3.2-1 に示す。

第 I 相試験では、CS-8958 ネブライザ用吸入剤を 40～320 mg の用量で空腹時に単回吸入投与したときの薬物動態及び安全性を検討した。CS-8958 及び R-125489 のいずれも、投与量の増加に伴い血漿中の Cmax、AUCinf、及び AUClast は増加した。本剤 160 mg を単回吸入投与したときの肺胞内の薬物動態を気管支肺胞洗浄法で検討した結果、投与開始 4 時間後に R-125489 の肺胞粘液中濃度は Tmax を示し、投与 168 時間後でもノイラミニダーゼ活性に対する R-125489 の 50%阻害濃度を十分上回り、ウイルス増殖抑制に十分な濃度が維持されていることが確認された。本剤 40～320 mg 投与では安全性の問題はなかった。

第 III 相試験では、成人及び 10 歳以上の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照の無作為化単盲検比較試験、及び 10 歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲検試験を実施し、有効性及び安全性を検討した。なお、CS-8958 ネブライザ用吸入剤の用量は、成人及び小児で同一の 160 mg と設定した。

有効性に関しては、プラセボ対照比較試験で FAS でのワクチン接種の有無を層別因子としたときのインフルエンザ罹病時間を主要評価項目とし、CS-8958 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（層別一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.002$）。さらに、Kaplan-Meier 法で推定されたインフルエンザ罹病時間の中央値は、CS-8958 群が 55.3 時間、プラセボ群が 73.6 時間であり、臨床的に意義のある差が認められた。また、10 歳未満の小児を対象とした第 III 相試験でも、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値は 49.0 時間と有効性が確認された。

安全性に関しては、プラセボ対照比較試験での有害事象発現率は CS-8958 群 13.4%(36/268)、プラセボ群 10.5%(28/266)、副作用発現率は CS-8958 群 2.2%(6/268)、プラセボ群 4.1%(11/266)であった。10 歳未満の小児を対象とした第 III 相試験における有害事象発現率は 20.2%（35/173）、副作用発現率は 1.7%（3/173）であった。有害事象の発現率や内容に CS-8958 群とプラセボ群との間で大きな違いはなく、ネブライザによる吸入投与で懸念されるような顔面皮膚等への有害事象もなく、安全性に特段の問題は認められなかった。

表 1.5.3.2-1　CS-8958 ネブライザ用吸入剤の臨床試験一覧

試験分類／治験実施計画書番号	試験デザイン	対象被験者	用法・用量
第 I 相／CS8958-B-J109	非対照非盲検	日本人健康成人男性	CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40 mg、80 mg、160 mg、240 mg、320 mg 空腹時単回吸入投与
第 III 相／CS8958-B-J310	プラセボ対照無作為化単盲検	成人及び 10 歳以上の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者	CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 単回吸入投与又はプラセボ単回吸入投与
第 III 相／CS8958-B-J311	非対照非盲検	10 歳未満の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者	CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 単回吸入投与

4. 申請する効能・効果、及び用法・用量

効能又は効果: A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療

用法及び用量: 成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を日本薬局方生理食塩液 2 mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

5. 特徴及び有用性

CS-8958 ネブライザ用吸入剤は、吸入粉末剤の使用が困難であった 5 歳未満の低年齢小児、気管支喘息又は COPD 等の合併症を有する肺機能が低下している患者にも投与が可能である。さらに、本剤の添加剤には CS-8958 吸入粉末剤で使用されていた乳糖水和物を含まないため、乳アレルギーの患者にも投与可能である。

以上、CS-8958 ネブライザ用吸入剤の医療上の有用性は高いと考える。

6. 参考文献

1. 国立感染症研究所 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて（2016/17 シーズン）（平成 29 年 6 月 19 日）.
2. 国立感染症研究所. 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス: 2018 年 3 月 9 日 [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Mar]. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2068-flu/flu-dr/7893-flu-r20180309.html
3. Zhang X, Song Z, He J, et al. Drug susceptibility profile and pathogenicity of H7N9 influenza virus (Anhui1 lineage) with R292K substitution. Emerg Microbes Infect. 2014;3(11):e78.
4. 日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会 予防接種・感染症対策委員会. 2017/2018 シーズンのインフルエンザ治療指針: 2017/2018 シーズンの流行期を迎えるにあたり. Available from: http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2017_2018_influenza_all.pdf

目次

1.　外国における使用状況の概要.....2

1. 外国における使用状況の概要

本剤は、海外では承認されていない。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	イナビル®吸入懸濁用 160mg セット	イナビル®吸入粉末剤 20mg	ラピアクタ®点滴静注液バッグ 300mg ラピアクタ®点滴静注液バイアル 150mg	タミフル®ドライシロップ 3%
一般的名称	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ペラミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩
会社名	第一三共株式会社	第一三共株式会社	塩野義製薬株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防
添付文書改訂年月	—	2018 年 8 月	2018 年 8 月	2019 年 3 月

表 1.7-2　同種同効品一覧表

販　売　名	タミフル®カプセル 75	リレンザ®	ゾフルーザ®錠 10mg ゾフルーザ®錠 20mg ゾフルーザ®顆粒 2%分包
一般的名称	オセルタミビルリン酸塩	ザナミビル水和物	バロキサビル マルボキシル
会　社　名	中外製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	塩野義製薬株式会社
効能又は効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症
添付文書改訂年月	2019 年 3 月	2018 年 8 月	2019 年 3 月

目次

1.　添付文書（案）.....2
2.　添付文書（案）の設定根拠.....7
2.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....7
2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....8
2.3　使用上の注意の設定根拠.....10

1. 添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

最新の添付文書を参照すること。

20xx年yy月作成(第1版)

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

日本標準商品分類番号
87625

承認番号	販売開始
0000000000000	20xx年yy月

長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤

処方箋医薬品注)

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物吸入剤

イナビル®吸入懸濁用160mgセット

INAVIR®FOR INHALATION SUSPENSION SET

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告
本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。[5.1-5.4 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
イナビル吸入懸濁用160mgセット	1バイアル中 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物　166.1mg (ラニナミビルオクタン酸エステルとして160mg)	チロキサポール

ネブライザ吸入器を添付

3.2 製剤の性状

販売名	性状
イナビル吸入懸濁用160mgセット	白色の粉末を含む塊状の凍結乾燥製剤である。生理食塩液を加えると白色の懸濁液となる。

4. 効能又は効果

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。[1. 参照]
5.2 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。[1. 参照]
5.3 本剤はC型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。[1. 参照]
5.4 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.、8.2 参照]

6. 用法及び用量

成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgを日本薬局方生理食塩液2mLで懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。症状発現から48時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。
7.2 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザを使用すること。添付のネブライザ吸入器を使用する際に、事前にコンプレッサーとの適合性を確認すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、1)異常行動の発現のおそれがあること、2)自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.3 参照]
8.2 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.4 参照]
8.3 本剤投与後に失神やショック症状があらわれるおそれがある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化及び本剤による可能性がある。患者には吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態(例えば座位等)で吸入するよう指導すること。[11.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 慢性呼吸器疾患(気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等)を有する患者
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、気管支攣縮や呼吸機能低下があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照]
9.1.2 基礎疾患(糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患)を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等
患者の状態を十分に観察しながら投与すること。使用経験が少ない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.2 参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)
失神、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等があらわれることがある。本剤投与後に失神やショック症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静を保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照]

11.1.2 気管支攣縮(頻度不明)、呼吸困難(頻度不明)
[9.1.1 参照]

11.1.3 異常行動(頻度不明)
因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。[8.1 参照]

11.1.4 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、多形紅斑(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	0.5%未満	頻度不明[注]
過敏症		蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒
消化器	嘔吐	下痢、胃腸炎、悪心、腹痛、口内炎、腹部膨満、食欲減退、腹部不快感
精神神経系		めまい、頭痛
血液		白血球数増加
肝臓		ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、肝機能異常
泌尿器		尿蛋白
その他		CRP上昇、尿中ブドウ糖陽性

注)同一成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。

14. 適用上の注意

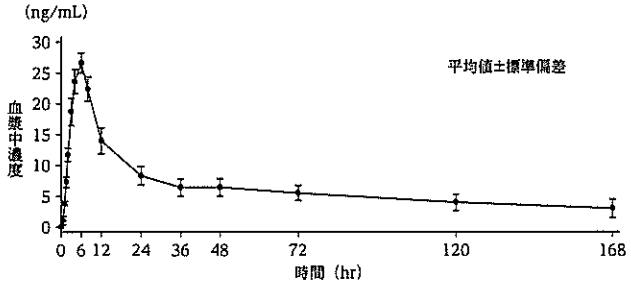
14.1 薬剤投与時の注意
添付のネブライザ吸入器は再使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 血漿中濃度
〈成人〉
健康成人男性8例にラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgをネブライザを用いて単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは次のとおりであった[1]。

ラニナミビルの血漿中濃度推移



血漿中ラニナミビルの薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (hr)	AUClast (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
160mg	8	26.6±1.6	6.0 (6.0~6.0)	1040±217	115.6±46.1

a)中央値(最小値～最大値)　　平均値±標準偏差

〈小児〉
4～12歳の小児のインフルエンザウイルス感染症患者19例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして20mg又は40mg単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿中濃度は次のとおりであった。

ラニナミビルの血漿中濃度(吸入粉末剤投与)

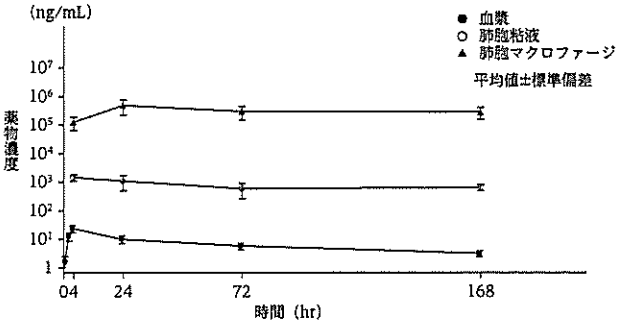
投与量	例数	投与 1時間後	投与 4時間後	投与 24時間後	投与 144時間後
20mg	8	12.0±8.1	17.6±10.0	5.3±2.7	0.5±0.8
40mg	11	21.7±7.7	32.7±10.0	9.6±3.0	2.0±1.1

単位：ng/mL　　平均値±標準偏差

16.3 分布

16.3.1 組織移行
健康成人男性24例にラニナミビルオクタン酸エステルとして160mgをネブライザを用いて単回吸入投与したときの活性代謝物ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移並びに薬物動態パラメータの推定値は次のとおりであった[1]。

ラニナミビルの血漿、肺胞粘液及び肺胞マクロファージ中濃度推移



各測定時点6例(ただし、0.5時間、2時間、3.5時間後の血漿中濃度は24例)

ラニナミビルの薬物動態パラメータの推定値

試料	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
血漿	24.0	3.5	1180	86.5
肺胞粘液	1.46×10^3	4.0	128×10^3	219
肺胞マクロファージ	480×10^3	24.0	52.4×10^6	−

ラットに^{14}C-ラニナミビルオクタン酸エステル水和物を単回経気管投与したところ、放射能は主な標的組織である気管や肺に高濃度に認められ、肺中放射能濃度は消失半減期23.2時間で推移した。放射能は中枢神経系(脳・脊髄)にはほとんど認められなかった。

16.3.2 蛋白結合率(超遠心法)
ヒト血漿蛋白結合率は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物では67～70%、活性代謝物ラニナミビルでは0.4%以下であった(*in vitro*)。

16.4 代謝
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物は、吸入投与後、気管及び肺において加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換されると推測される。

16.5 排泄
健康成人男性8例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして40mg単回吸入投与したとき、活性代謝物ラニナミビルの投与144時間後までの累積尿中排泄率は投与量の23.1%であった。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者
クレアチニンクリアランス(CLcr)値により規定された腎機能低下者13例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして20mgを単回吸入投与したところ、活性代謝物ラニナミビルの$t_{1/2}$に変化は認めず、$AUC_{0\text{-}inf}$は、腎機能正常者と比較して、軽度(CLcr：50～80mL/min)、中等度(CLcr：30～50mL/min)及び重度(CLcr：30mL/min未満)の腎機能低下者でそれぞれ1.1倍、2.0倍、4.9倍であった[2]。

16.6.2 高齢者
健康な高齢者(65歳以上)6例に吸入粉末剤をラニナミビルオクタン酸エステルとして40mgを単回吸入投与したところ、非高齢者(20～45歳)と比較して、活性代謝物ラニナミビルのTmax及び$t_{1/2}$に変化は認めず、Cmaxが0.5倍、$AUC_{0\text{-}inf}$が0.8倍であった。[9.8 参照]

注)本剤の承認された用法及び用量は、ネブライザによる160mg単回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人及び10歳以上の小児)

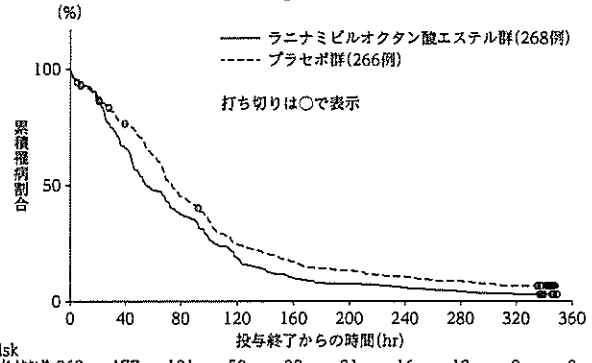
成人及び10歳以上の小児(534例)を対象にプラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(全てのインフルエンザ症状が「なし」又は「軽度」に改善し、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)についての結果は以下のとおりであり、プラセボに対するラニナミビルオクタン酸エステル160mgの優越性が検証された(層別一般化Wilcoxon検定:P=0.0024)。また、副作用発現頻度は、ラニナミビルオクタン酸エステル160mg群で2.2%(6/268例)であった。主な副作用は、下痢0.7%(2/268例)であった[3]。

インフルエンザ罹病時間

	ラニナミビルオクタン酸エステル群(268例)	プラセボ群(266例)
中央値[95%信頼区間](hr)	55.3[48.9, 68.8]	73.6[67.8, 84.3]
P値[a)]	0.0024	

a)有意水準両側5%、ワクチン接種の有無を層とした層別一般化Wilcoxon検定

インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



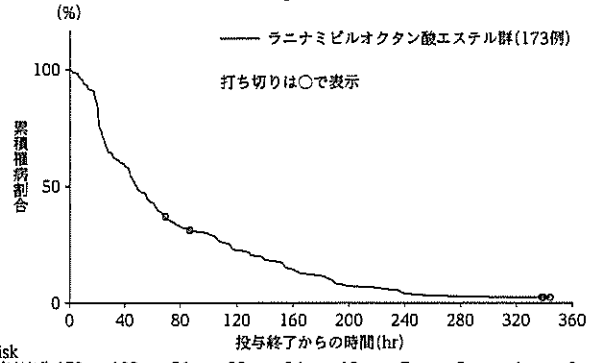
At risk

ラニナミビルオクタン酸エステル群	268	177	101	50	28	21	16	12	9	0
プラセボ群	266	198	118	64	44	35	27	23	17	0

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(10歳未満の小児)

10歳未満の小児(173例;0歳1例、1~6歳117例、7~9歳55例)を対象に非対照非盲検試験を実施した。主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間(咳及び鼻症状の2症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が37.4℃以下となって、それらが21.5時間以上持続するまでの時間)の中央値[95%信頼区間]は49.0[43.0, 61.0]時間であった。また、副作用発現頻度は、1.7%(3/173例)であった。認められた副作用は、便秘、悪心及び嘔吐が各0.6%(1/173例)であった[4]。

インフルエンザ罹病時間に係るKaplan-Meier推定値



At risk

ラニナミビルオクタン酸エステル群	173	103	56	38	24	12	7	5	4	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物はプロドラッグであり、加水分解により活性代謝物ラニナミビルに変換された後、抗ウイルス作用を示す。

ラニナミビルは、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を選択的に阻害し、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

18.2 抗ウイルス作用(*in vitro*)

ラニナミビルは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を低濃度(実験室株IC_{50}:2.32~38.8nM、臨床分離株IC_{50}:1.29~26.5nM)で阻害した[5]。また、ラニナミビルは、オセルタミビルリン酸塩耐性株(IC_{50}:5.62~48.9nM)や、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルス(IC_{50}:0.41nM)及び高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルス(IC_{50}:0.28~2.1nM)に対しても抗ウイルス作用(ノイラミニダーゼ阻害活性)を示した[5)-7)]。

18.3 抗ウイルス作用(*in vivo*)

A型インフルエンザウイルスのマウス感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与により、6.6~660μg/kgで有意な肺中ウイルス力価の減少、21~190μg/kgで有意な生存数の増加といった治療効果が認められた[8]。

B型インフルエンザウイルスのフェレット感染モデルでは、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与(24μg/kg及び240μg/kg)は、鼻腔洗浄液中のウイルス力価を低下させた[8)、9)]。

また、インフルエンザA型(H1N1)pdm09ウイルスのマウス感染モデルにおいて、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物700μg/kgの単回経鼻投与で有意な肺中ウイルス力価の減少が認められた[6]。

高病原性鳥インフルエンザA型(H5N1)ウイルスのマウス感染モデルにおいても、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物の単回経鼻投与は、75μg/kg以上の投与量で感染3日後の、750μg/kg以上の投与量で感染6日後までの肺中ウイルス力価を減少させた[7]。

18.4 耐性

インフルエンザウイルス感染症に対するラニナミビルオクタン酸エステル水和物の効果を検討した国内臨床試験8試験(国際共同試験の1試験含む)で、1,917例の患者から分離したインフルエンザウイルス株において活性代謝物ラニナミビルに対する感受性が低下した株は認められなかった。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:ラニナミビルオクタン酸エステル水和物
(Laninamivir Octanoate Hydrate)

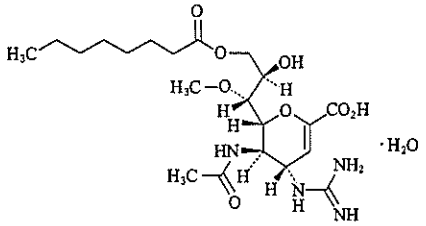
化学名:(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*,2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

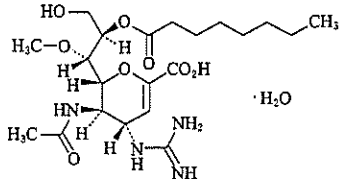
分子式:$C_{21}H_{36}N_4O_8 \cdot H_2O$

分子量:490.55

性状:白色の粉末である。

構造式:





融点：約235℃(分解)
分配係数：log Pow=0.0(pH7.0、オクタノール/水系)

22. 包装

5バイアル(ネブライザ吸入器　5個添付)

23. 主要文献

1) Toyama K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2018 ; 62(1) : e01722-17
2) Ishizuka H, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(2) : 243-251
3) 社内資料：成人及び10歳以上の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検比較試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.2)
4) 社内資料：10歳未満の小児のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲験試験(20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.3)
5) Yamashita M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(1) : 186-192
6) Itoh Y, et al. : Nature. 2009 ; 460(7258) : 1021-1025
7) Kiso M, et al. : PLoS Pathog. 2010 ; 6(2) : e1000786
8) Kubo S, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (3) : 1256-1264
9) 社内資料：フェレット感染モデルにおける抗ウイルス作用(イナビル吸入粉末剤　2010年9月10日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo　東京都中央区日本橋本町3-5-1

2. 添付文書（案）の設定根拠

2.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

2.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果
A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 抗ウイルス薬の投与が全ての A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。[1.参照]
5.2 本剤の予防投与における有効性及び安全性は確立していない。[1.参照]
5.3 本剤は C 型インフルエンザウイルス感染症には効果がない。[1.参照]
5.4 本剤は細菌感染症には効果がない。[1.、8.2 参照]

2.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤は、既承認製剤である吸入粉末剤と同一の有効成分とし、剤形についてネブライザを用いた吸入剤に変更したものである。吸入粉末剤は「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防」の効能又は効果で承認を取得し臨床現場で使用されている。本剤の治療適応に対する効能又は効果は、CS8958-B-J310 試験（以下、J310 試験）及び CS8958-B-J311 試験（以下、J311 試験）の有効性及び安全性の結果に基づき設定した。

2.1.2.1 本剤の有効性

成人及び 10 歳以上の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした J310 試験では、プラセボに対する本剤の優越性を検証した。有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（すべて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［なし］又は［軽度］に改善し、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間）について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（ワクチン接種の有無を層別因子とした層別一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.0024$）。インフルエンザ罹病時間の中央値は、本剤群で 55.3 時間、プラセボ群で 73.6 時間であり、本剤群の罹病時間はプラセボ群と比較して統計的に有意に短かった（一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.0048$）。

10 歳未満の小児の A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした J311 試験では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（咳及び鼻症状の 2 症状が［なし］又は［軽度］に改善し、かつ体温が 37.4°C 以下となって、それらが 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間）の中央値は 49.0 時間であり、同シーズンにプラセボに対する優越性を検証した J310 試験の本剤群と比較して同程度であった。

以上より、本剤は A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症に有効であることが確認された。

2.1.2.2　本剤の安全性

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に本剤を吸入投与したときの安全性を、J310 試験及び J311 試験で検討した。

成人及び 10 歳以上の小児患者を対象とした J310 試験では、有害事象の発現率は本剤群で 13.4%（36/268）、プラセボ群で 10.5%（28/266）であり、本剤群での有害事象の発現率及び内容にプラセボ群との明らかな差はなく、本剤の安全性に特段の問題は認められなかった。また、10 歳未満の小児患者を対象とした J311 試験の有害事象発現率は 20.2%（35/173）であり、J310 試験の本剤群と比較して有害事象の発現率が顕著に高い傾向は認められず、また、特に発現率の高い事象も認められなかった。

本剤の使用が想定される 5 歳未満の幼児でも全体と比較して特定の事象の発現が多い傾向は認められず、高齢者を含むハイリスク者でも一定数の被験者の評価に基づき安全性上の特段の懸念は認められなかった。

以上より、A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者に本剤を投与したときの安全性に懸念すべき事項は認められなかった。

以上の臨床試験成績から、効能又は効果（案）を「A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療」と設定した。

2.1.3　効能又は効果に関連する注意

「5. 効能又は効果に関連する注意」は、イナビル®吸入粉末剤及び他のノイラミニダーゼ阻害剤の記載に準じて設定した。

2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

2.2.1　用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160mg を日本薬局方生理食塩液 2mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。

7.2 本剤を吸入する際には、ジェット式ネブライザを使用すること。添付のネブライザ吸入器を使用する際に、事前にコンプレッサーとの適合性を確認すること。

2.2.2　用法及び用量（案）の設定根拠

2.2.2.1　成人及び 10 歳以上の小児

J310 試験の結果、有効性の主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間について、プラセボに対する本剤 160 mg 単回吸入投与の優越性が検証された（層別一般化ウィルコクソン検

定: $P = 0.0024$)。インフルエンザ罹病時間の中央値は、本剤群で 55.3 時間、プラセボ群で 73.6 時間であり、本剤のインフルエンザウイルス感染症に対する治療効果が示された。

本剤の臨床薬理試験（CS8958-B-J109 試験）では、日本人健康成人男性に本剤 160 mg を単回吸入投与したときの肺胞粘液中の活性代謝物 R-125489（ラニナミビル）は、吸入粉末剤 40 mg 投与時（CS8958-A-J108 試験）の曝露を下回らず、投与 4 時間後で 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に対する 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration: IC_{50}）値を十分上回る濃度が認められ、投与 168 時間後でも IC_{50} 値を上回る濃度が確認された。また、気管及び肺に到達する薬物量の指標である微粒子量（fine particle dose: FPD）を指標とした in vitro カスケードインパクターによる本剤の用量の検討の結果、本剤 160 mg で吸入粉末剤 40 mg（成人及び 10 歳以上の小児での承認用量）に相当する FPD が得られた。

以上から、成人及び 10 歳以上の小児患者に対する用法及び用量（案）は本剤 160 mg 単回吸入投与とした。

2.2.2.2　10 歳未満の小児

10 歳未満の小児患者に本剤 160 mg を単回吸入投与した J311 試験の結果、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値は 49.0 時間であり、J310 試験の本剤群と同程度の有効性を有することが確認された。

また、米国薬局方に定める小児（child）の標準的な呼吸パターン（換気量、呼吸頻度、吸入／呼気時間比）に基づき in vitro カスケードインパクターで本剤の微粒子量を評価した結果、160 mg 単回吸入によって吸入粉末剤 20 mg（10 歳未満の小児での承認用量）と同程度の FPD が得られた。

以上から、10 歳未満の小児患者に対する用法及び用量（案）は本剤 160 mg 単回吸入投与とした。

2.2.2.3　その他

本剤は、日本薬局方生理食塩液で用時懸濁しネブライザを用いて吸入する製剤であるため「日本薬局方生理食塩液 2 mL で懸濁」することを記載した。

また、成人及び小児の用法及び用量はいずれも 160 mg 単回吸入投与であることを明確にするため、用法及び用量に「成人及び小児には」と記載した。

2.2.3　用法及び用量に関連する注意の設定根拠

症状発現から 48 時間経過後に本剤の投与を開始した患者での有効性を裏付けるデータは得られていないことから、「症状発現後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。症状発現から 48 時間を経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。」と注意喚起した。

本剤は懸濁して吸入する製剤であり、ジェット式ネブライザを用いた場合にのみ効果が期待できること、添付のネブライザ吸入器と適合しないコンプレッサーがあるため事前に確認

する必要があることから記載した。

2.3　使用上の注意の設定根拠

表 1.8.2.3-1 に本剤の使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号）、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号）に則り、非臨床試験及び臨床試験成績、類薬の情報、及びイナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書を参考に設定した。

表 1.8.2.3-1　使用上の注意（案）及びその設定根拠

申請案	設定根拠
1. 警告 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。[5.1-5.4 参照]	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物製剤として必要な安全性上の注意喚起項目は吸入粉末剤と同様と考え、イナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書と同じ項目を設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物製剤として必要な安全性上の注意喚起項目は吸入粉末剤と同様と考え、イナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書と同じ項目を設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている。異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、1）異常行動の発現のおそれがあること、2）自宅において療養を行う場合、少なくとも発熱から 2 日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。 なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から 2 日間以内に発現することが多いこと、が知られている。[11.1.3 参照] 8.2 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがある。細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[5.4 参照] 8.3 本剤投与後に失神やショック症状があらわれるおそれがある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化及び本剤による可能性がある。患者には吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態（例えば座位等）で吸入するよう指導すること。[11.1.1 参照]	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物製剤として必要な安全性上の注意喚起項目は、吸入行為による失神やショック症状に関する注意喚起及び乳糖アレルギー（本剤は乳糖を含まない）に関する注意喚起を除き、吸入粉末剤と同様と考え、イナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書と同じ項目を設定した。

申請案	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 慢性呼吸器疾患（気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等）を有する患者 患者の状態を十分に観察しながら投与すること。インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、気管支攣縮や呼吸機能低下があらわれるおそれがある。[11.1.2 参照] 9.1.2 基礎疾患（糖尿病を含む慢性代謝性疾患、慢性腎機能障害、慢性心疾患）を有する患者、あるいは免疫低下状態の患者等 患者の状態を十分に観察しながら投与すること。使用経験が少ない。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。 9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物製剤として必要な安全性上の注意喚起項目は、吸入粉末剤と同様と考え、吸入に関する記載を除き、イナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書と同じ記載とした。
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明） 失神、呼吸困難、蕁麻疹、血圧低下、顔面蒼白、冷汗等があらわれることがある。本剤投与後に失神やショック症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとらせ安静を保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。[8.3 参照] 11.1.2 気管支攣縮（頻度不明）、呼吸困難（頻度不明） [9.1.1 参照] 11.1.3 異常行動（頻度不明） 因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある。[8.1 参照] 11.1.4 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物製剤として必要な安全性上の注意喚起項目は、吸入粉末剤と同様と考え、イナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書と同じ項目を設定した。

申請案	設定根拠
11.2 その他の副作用 注）同一成分含有の製剤において認められている副作用のため頻度不明。	臨床試験の結果及びイナビル®吸入粉末剤 20 mg の添付文書の記載に基づき、設定した。
14. 適用上の注意 14.1 薬剤投与時の注意 添付のネブライザ吸入器は再使用しないこと。	添付のネブライザ吸入器は単回使用のネブライザ吸入器であるため、設定した。

	0.5%未満	頻度不明[注)]
過敏症		蕁麻疹、発疹、紅斑、そう痒
消化器	嘔吐	下痢、胃腸炎、悪心、腹痛、口内炎、腹部膨満、食欲減退、腹部不快感
精神神経系		めまい、頭痛
血液		白血球数増加
肝臓		ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇、肝機能異常
泌尿器		尿蛋白
その他		CRP 上昇、尿中ブドウ糖陽性

目次

1.　一般的名称に係る文書.....2

1. 一般的名称に係る文書

CS-8958 の一般的名称（JAN）は、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物（Laninamivir Octanoate Hydrate）として決定され、「医薬品の一般的名称について」（平成 22 年 3 月 4 日付、薬食審査発 0304 第 3 号）にて通知された。

国際一般名（INN）については、p-INN List 100（Vol.22, No.4, p327, 2008）を経て r-INN List 62（Vol.23, No.3, p251, 2009）に CS-8958 の活性代謝物（R-125489）が laninamivir として掲載された。

JAN:

日本名　ラニナミビルオクタン酸エステル水和物

英　名　Laninamivir Octanoate Hydrate

化学名　（日本名）

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*R*,2*R*)-2-ヒドロキシ-1-メトキシ-3-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸　一水和物

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*S*,2*R*)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸　一水和物

（英　名）

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methoxy-3-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Acetamido-4-guanidino-2-[(1*S*,2*R*)-3-hydroxy-1-methoxy-2-(octanoyloxy)propyl]-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid monohydrate

INN:

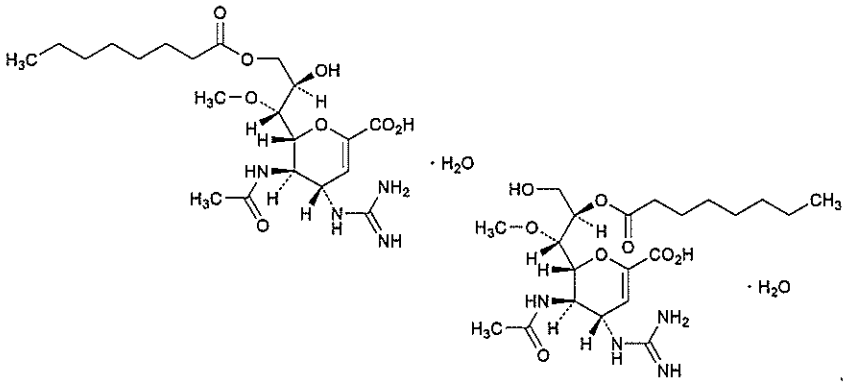
laninamivir

化学名　(2*R*,3*R*,4*S*)-3-acetamido-2-[(1*R*,2*R*)-2,3-dihydroxy-1-methoxypropyl]-4-guanidino-3,4-dihydro-2*H*-pyran-6-carboxylic acid

添付資料

1) Recommended INN: List 62, WHO Drug Information Vol.23, No.3, p251, 2009.
2) 医薬品の一般的名称について，薬食審査発 0304 第 3 号（平成 22 年 3 月 4 日）

（現行）

化学名・別名	(2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*R*,2*R*)-2-ヒドロキシ-1-メトキシ-3-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸、(2*R*,3*R*,4*S*)-3-アセトアミド-4-グアニジノ-2-[(1*S*,2*R*)-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-2-(オクタノイルオキシ)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-ピラン-6-カルボン酸（別名ラニナミビルオクタン酸エステル）、及びその製剤
構造式	
効能・効果	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防
用法・用量	1. 治療に用いる場合 成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。 10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。 2. 予防に用いる場合 成人：ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。 小児：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20 mg を単回吸入投与する。 10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40 mg を単回吸入投与する。また、20 mg を 1 日 1 回、2 日間吸入投与することもできる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	イナビル吸入粉末剤 20 mg 1 容器中、ラニナミビルオクタン酸エステル 20 mg 含有
毒性	急性毒性　　最小致死量（mg/kg）

		吸入	静注	
		ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	ラニナミビル
マウス	♂		> 125	> 70
	♀		> 125	> 70
ラット	♂	> 178.6	> 125	> 70
	♀	> 178.6	> 125	> 70
幼若ラット	♂	> 105		
	♀	> 105		
イヌ	♂	> 40.2		
	♀	> 39.6		

毒性（続き）

亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット	2週	吸入	0, 21.6, 45.4, 84.9	84.9	なし
ラット	4週	吸入	0, 0.67, 2.1, 5.8	5.8	なし
幼若ラット	4週	吸入	0, 0.69, 2.6, 9.1	9.1	なし
イヌ	2週	吸入	0, 3.66, 10.81, 38.1	38.1	なし
イヌ	4週	吸入	0, 0.58, 1.92, 5.76	5.76	なし
ラット	3ヵ月間間歇（週2回）	吸入	0, 22, 42, 76（mg/kg/回）	76（mg/kg/回）	なし

副作用

［治療］

成人

副作用発現率 144/1295（11.1%）（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
下痢	66	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11
悪心	13	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6
腸炎	6	白血球数増加	4
浮動性めまい	5	血中ビリルビン増加	2
腹部膨満	4	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2
口内炎	4	好酸球百分率増加	2

小児

副作用発現率 15/276（5.4%）（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類	件数	臨床検査値異常の種類	件数
下痢	8	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1
嘔吐	3	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
胃腸炎	1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
泣き	1		
譫妄	1		
語唱	1		
異常行動	1		
蕁麻疹	1		

<table>
<tr><td>副作用（続き）</td><td>［予防］
副作用発現率 71/2224（3.2%）（臨床検査値異常を含む）
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>11</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>7</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>9</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>7</td></tr>
<tr><td>上腹部痛</td><td>2</td><td>尿中ブドウ糖陽性</td><td>7</td></tr>
<tr><td>胃炎</td><td>2</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>6</td></tr>
<tr><td>軟便</td><td>2</td><td>白血球数増加</td><td>5</td></tr>
<tr><td>蕁麻疹</td><td>2</td><td>C－反応性蛋白増加</td><td>4</td></tr>
<tr><td>発熱</td><td>2</td><td></td><td></td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会　　社</td><td>製造販売：第一三共株式会社</td></tr>
</table>

(変更)

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>成人及び小児には、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 160 mg を日本薬局方生理食塩液 2 mL で懸濁し、ネブライザを用いて単回吸入投与する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>イナビル吸入懸濁用 160 mg セット
1 バイアル中、ラニナミビルオクタン酸エステル 160 mg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>亜急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>無毒性量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>幼若ラット (7 日齢)</td><td>4 週</td><td>吸入</td><td>0, 2.21, 5.55, 18.2</td><td>18.2</td><td>なし</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>[ネブライザ治療]
成人及び 10 歳以上の小児
副作用発現率 6/268 (2.2%) (臨床検査値異常を含む)
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査値異常の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>下痢</td><td>2</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>感覚鈍麻</td><td>1</td><td>血中尿酸脱水素酵素増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>虚血性大腸炎</td><td>1</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1</td><td>肝機能検査値上昇</td><td>1</td></tr>
</table>
10 歳未満の小児
副作用発現率 3/173 (1.7%) (臨床検査値異常の有害事象発現なし)
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>1</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>1</td></tr>
<tr><td>便秘</td><td>1</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物　　イナビル吸入懸濁用 160 mg セット

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.P 製剤（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.1 製剤及び処方（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.1-1	製剤及び処方（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.3 製造（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.3.1 製造者（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.3.1-1	製造者（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.3.2 製造処方（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.3.2-1	製造処方（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.4 添加剤の管理（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.4.1 規格及び試験方法（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.4.2-1	試験方法（分析方法）（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.4.6 新規添加剤（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.4.6-1	新規添加剤（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.5 製剤の管理（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.5.3-2	CS-8958吸入液の定量法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-3	CS-8958吸入液用160 mgの微粒子量試験法の定量法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-4	CS-8958吸入液の微生物限度試験法の検証	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.5.4 ロット分析（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.5.4-1	ロット分析（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.5.5 不純物の特性（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.5.5-1	不純物の特性（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.7 容器及び施栓系（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.7-1	容器及び施栓系（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.8 安定性（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.8.3 安定性データ（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）						

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
3.2.P.8.3-1	安定性データ（イナビル吸入懸濁用 160 mgセット、吸入剤）					評価
3.2.P.8.3-2	CS-8958吸入液の類縁物質測定法の分析法バリデーション	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-3	CS-8958吸入液剤の長期保存試験 中間報告書(24カ月)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-4	CS-8958吸入液剤の長期保存試験 (24カ月)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-5	CS-8958吸入液剤の加速試験	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-6	CS-8958吸入液剤の加速試験 (6カ月)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-7	CS-8958吸入液用160 mg([redacted])の苛酷試験(光)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-8	CS-8958吸入液用160 mg([redacted])の苛酷試験(光)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-9	CS-8958吸入液用160 mg([redacted])の苛酷試験(湿度、湿度)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
3.2.P.8.3-10	CS-8958吸入液用160 mg([redacted])の苛酷試験(湿度、湿度)	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
3.2.A その他						
3.2.A.3 添加剤						
3.2.A.3-1	添加剤					評価
3.3 参考文献						
3.3-1	イナビル吸入粉末剤20 mgに関する資料 [CTD第2部(2.3.S 原薬(ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、[redacted])]. 第一三共株式会社; 2010 Sep.					

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
3.2.S	原薬（品名、製造業者）
3.2.A.1	製造施設及び設備（品名、製造業者）
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（品名、剤型、製造業者）

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物　　イナビル吸入懸濁用 160 mg セット

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
4.2 試験報告書						
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	Partial Validation of LC/MS/MS Method to Determine CS-8958 and R-125489 in Rat Plasma for Kinetic Analysis of CS-8958	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Repeated Dose Toxicity Study in Juvenile Rats Treated via Inhalation with CS-8958 Nebuliser Formulation for 28 Days Followed by a 28-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated via Inhalation with Tyloxapol for 3 Months Followed by a 28-Day Recovery Period	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国外	評価
4.2.3.7.7-2	Evaluation of Tyloxapol for mutagenicity using DEREK Nexus and CASE Ultra	[redacted]	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	第一三共株式会社	国内	評価
4.3 参考文献						
4.3.1 「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献						
4.3.1-1	Schultz RL, Schultz PW. Morphological and histochemical changes in the rat conceptus following administration of a non-ionic detergent. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;122(3):874-7.					
4.3.2 「2.6 非臨床試験の概要文」で引用した参考文献						
4.3.2-1	Schultz RL, Schultz PW. Morphological and histochemical changes in the rat conceptus following administration of a non-ionic detergent. Proc Soc Exp Biol Med. 1966;122(3):874-7.					
4.3.2-2	Wattiaux R, Wibo M, Baudhuin P. Influence of the injection of Triton WR-1339 on the properties of rat-liver lysosomes. In: Ciba Foundation Symposium on Lysosomes. A V S de Reuck and M P Cameron, editors. J. & A. Churchill, Ltd. London. 1963. p. 176-96.					

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.1	薬理試験
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

1.12 添付資料一覧

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物　　イナビル吸入懸濁用 160 mg セット

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別	電子データの提出の有無
5.2 全臨床試験一覧表							
5.2-1	臨床試験一覧表						
5.3 臨床試験報告書							
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	CS-8958 臨床薬理試験 －日本人健康成人男性を対象としたCS-8958 ネプライザー用吸入剤単回投与時の安全性及び薬物動態の検討－	[redacted]	2015年8月[redacted]日～ 2016年2月[redacted]日	[redacted]	国内	評価	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	CS-8958 第III相試験 －インフルエンザウイルス感染症患者を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検比較試験－	[redacted]	2016年[redacted]月[redacted]日 ～2017年[redacted]月[redacted]日	[redacted]、他74施設	国内	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	CS-8958 第III相試験 －10歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした非対照非盲検試験－	[redacted]	2016年[redacted]月[redacted]日～ 2017年[redacted]月[redacted]日	[redacted]、他29施設	国内	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	CS-8958ネプライザー用吸入剤160 mg 申請資料作成用併合解析計画及び結果						
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表							
5.3.7.1-1	用量設定試験及び主要な有効性検証試験の症例一覧表						
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧							
5.3.7.2-1	全ての臨床試験の副作用症例一覧表						
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧							
5.3.7.3-1	全ての臨床試験の重篤有害事象症例一覧表						
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧							
5.3.7.4-1	全ての臨床試験の臨床検査値異常変動症例一覧表						
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図							
5.3.7.5-1	全ての臨床試験の臨床検査値変動図						
5.4 参考文献							
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献							
5.4.1-1	川名明彦. インフルエンザ. ICUとCCU. 2017;41(6):373-8.						
5.4.1-2	岡邦子, 進藤奈邦子, 高坡亮. 2009年に発生した新型インフルエンザA(H1N1)ウイルスによるパンデミック: 日本の経験とアウトカムを振り返る. 医薬ジャーナル. 2015;51(10):2369-74.						
5.4.1-3	中野貴司. 小児におけるインフルエンザ治療と脳炎脳症. 医薬ジャーナル. 2014;50(10):2443-8.						
5.4.1-4	石田直. ARDSの治療(ECMOを含めて). インフルエンザ. 2014;15(3):175-80.						
5.4.1-5	日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会, 予防接種・感染症対策委員会. 2017/2018シーズンのインフルエンザ治療指針. 2017/2018 シーズンの流行期を迎えるにあたり[Internet]. 2017 Nov [cited 2018 Feb]. Available from: http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2017_2018_influenza_all.pdf.						
5.4.1-6	Zhang X, Song Z, He J, et al. Drug susceptibility profile and pathogenicity of H7N9 influenza virus (Anhui1 lineage) with R292K substitution. Emerg Microbes Infect. 2014;3:e78.						
5.4.1-7	U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Influenza: Developing drugs for treatment and/or prophylaxis. (April, 2011).						
5.4.1-8	国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2016/17 シーズン) [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Feb]. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1617.pdf.						
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献							
5.4.2-1	イナビル吸入粉末剤20mgに関する資料［CTD第2部（2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要）］. 第一三共株式会社, 2013 Dec.						
5.4.2-2	Ikematsu H, Kawai N, Iwaki N, et al. Clinical outcome of laninamivir octanoate hydrate for influenza in the 2013-2014 Japanese season. J Infect Chemother. 2015;21(11):802-7.						
5.4.2-3	国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2016/17 シーズン) [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Feb]. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1617.pdf.						
5.4.2-4	横田俊平. 厚生労働科学研究費補助金 平成17年度分担研究報告書「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」[Internet]. [cited 2017 Oct]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf.						

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書