# 目次

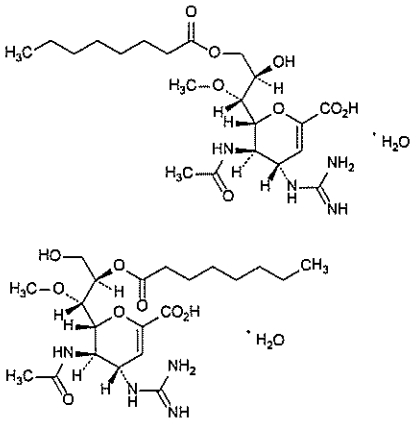
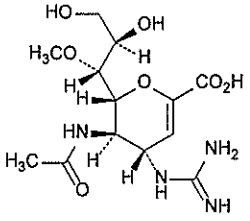
1. 製品開発の根拠 ..... 4
1.1 インフルエンザウイルス感染症の病態とその治療方法 ..... 4
1.2 臨床開発計画及び臨床データパッケージ ..... 5
1.3 コンビネーション製品（セット製品） ..... 6
2. 生物薬剤学に関する概括評価 ..... 7
3. 臨床薬理に関する概括評価 ..... 8
3.1 薬物動態特性 ..... 8
4. 有効性の概括評価 ..... 9
4.1 有効性評価の概観 ..... 9
4.1.1 対象とした被験者 ..... 10
4.1.2 有効性の評価項目 ..... 11
4.1.3 統計解析方法 ..... 12
4.2 試験対象集団の特性 ..... 12
4.3 有効性の成績 ..... 13
4.3.1 J310 試験 ..... 13
4.3.2 J311 試験 ..... 14
4.4 有効性の成績に基づく臨床推奨用法・用量 ..... 15
4.4.1 成人及び 10 歳以上の小児 ..... 15
4.4.2 10 歳未満の小児 ..... 15
5. 安全性の概括評価 ..... 17
5.1 安全性評価の概観 ..... 17
5.2 被験者集団の特徴と曝露の程度 ..... 17
5.3 比較的よくみられる有害事象 ..... 17
5.4 死亡、重篤、及び他の重要な有害事象 ..... 17
5.5 特別な患者集団での安全性 ..... 18
5.5.1 小児（10 歳未満） ..... 18
5.5.2 高齢者 ..... 19
5.5.3 ハイリスク者 ..... 19
5.6 安全性の結論 ..... 19
6. ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 21
6.1 治療の背景 ..... 21
6.1.1 疾患又は症状 ..... 21
6.1.2 現行の治療 ..... 21
6.2 ベネフィット ..... 21
6.3 リスク ..... 21

6.4　ベネフィット・リスク評価.....21
7.　参考文献.....23

## 略語一覧

| 略語 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| AUCinf | area under the plasma concentration-time curve up to infinity | 無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUClast | area under the plasma concentration-time curve up to the last quantifiable time | 定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BAL | bronchoalveolar lavage | 気管支肺胞洗浄 |
| Cmax | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| 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 |
| Tmax | time to reach maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |

## 化合物一覧

| 名称 | 化学名 | 構造式 |
|---|---|---|
| CS-8958（ラニナミビルオクタン酸エステル水和物、未変化体） | (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<br>(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 |  |
| R-125489（ラニナミビル、活性代謝物） | (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 |  |

# 1. 製品開発の根拠

## 1.1 インフルエンザウイルス感染症の病態とその治療方法

季節性インフルエンザは北半球では通常冬、すなわち毎年 12 月から 3 月ごろまで流行し、感染後、1 日から 2 日間という短い潜伏期間を経て突然発症する急性感染症である。初発症状は 38°C を超える高熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、関節痛、倦怠感、又は食欲不振などの全身症状であり、胸部聴診で副雑音を聴取することはまれで、胸部 X 線写真などで画像上の異常は認められない[1]。高齢者や合併症を有する患者ではインフルエンザウイルス感染症の罹患を契機に肺炎を併発することがあり、また基礎疾患の悪化によりしばしば死に至ることがある。2009 年の新型インフルエンザ A/H1N1 ウイルスのパンデミックでは、世界保健機関（WHO）に加盟国から正式に報告された死亡患者数は 18,000 人を超え、後の研究において約 20 万人が死亡したと推計されている[2]。小児では中枢神経合併症の頻度が高く、熱性けいれん、異常行動・言動、インフルエンザ脳症等の発症が懸念されるため、発症早期から適切な治療を行なうことが重要とされている[3]。また、新型インフルエンザウイルスによるパンデミック時や、トリインフルエンザウイルスだけでなく季節性インフルエンザウイルス感染症罹患時にも、しばしば急性呼吸促迫症候群（acute respiratory distress syndrome: ARDS）を呈する患者が認められる。ARDS は強い炎症反応に伴う非心原性肺水腫で予後不良な病態であり、人工呼吸器療法が必要となるため[4]、インフルエンザウイルス感染の発症 48 時間以内に適切な治療を開始することが推奨されている。

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。

既承認製剤の CS-8958 吸入粉末剤は、5 歳未満の小児、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。吸入粉末剤の使用が困難なこれらの患者に対しては、オセルタミビルリン酸塩又はペラミビル水和物が投与さ

れている。日本小児科学会のガイドラインでは、オセルタミビルリン酸塩の 10 歳代の患者における服用後の異常行動の報告に関する添付文書の記載を踏まえ、10 歳以上の未成年の患者でのオセルタミビルリン酸塩の使用は原則として差し控えることとなっている。ただし、吸入粉末剤の投与が困難と考えられる呼吸器疾患や乳アレルギーのある 10 歳以上の小児には、オセルタミビルリン酸塩に関する異常行動などの有害事象について注意を行った上で投与を考慮することが必要としている。また、国内では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）は最大で 4%検出されており、耐性ウイルスの動向が注視されている[5]。なお、CS-8958 に対する耐性株は検出されていない。この他、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、ヒトでの伝播の拡大が懸念されている[6]。このように、既存の薬剤では解決できない課題が、インフルエンザウイルス感染症の治療では未だに存在している。

CS-8958 ネブライザ用吸入剤は、自然呼吸で標的器官の気道等へ薬剤を送達することが可能である。また、添加物に乳糖水和物を含まないため、本剤は乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対しても、安心して投与することができる。

以上、本剤は CS-8958 吸入粉末剤の使用が困難な患者への新たな治療の選択肢となり得るため、医療上の意義が高いと判断し、開発を進めることとした。

## 1.2　臨床開発計画及び臨床データパッケージ

CS-8958 ネブライザ用吸入剤の目標適応症はＡ型又はＢ型インフルエンザウイルス感染症の治療とし、臨床開発を計画した。本申請の臨床データパッケージに外国臨床データの利用はなく、現在進行中及び計画中の臨床試験はない。

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.2-1 に示す。

第Ⅰ相試験（CS8958-B-J109 試験、以下 J109 試験）は健康成人男性を対象として、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40 mg から 320 mg を空腹時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。

第Ⅲ相試験の試験計画を立案するにあたり、[redacted]年[redacted]月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品[redacted]相談（[redacted]、[redacted]）を実施した。対面助言では、第Ⅲ相試験（2 試験）の[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]などについて合意した。

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第Ⅲ相試験（CS8958-B-J310 試験、以下 J310 試験）は、プラセボ対照無作為化単盲検試験として実施した。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て、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したときのプラセボに対する優越性を検証した。10 歳未満小児の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第Ⅲ相試験（CS8958-B-J311 試験、以下 J311 試験）は、非対照非盲検試験として実施した。インフルエンザ罹病時間を主要評価項目として CS-8958 ネブライザ用吸

入剤 160 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性を検討した。インフルエンザ罹病時間はオセルタミビルや CS-8958 吸入粉末剤を含む各種抗インフルエンザウイルス薬で評価されており、米国ガイドライン[7]でも規定されていることから、有効性の主要評価項目として妥当と考える。

臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、医薬品医療機器等法第 14 条第 3 項、第 80 条の 2 及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）に従い、治験審査委員会での審議・承認を経た後に実施した。

表 2.5.1.2-1　本申請の臨床データパッケージ（すべて評価資料）

| 開発相 | 治験実施計画書番号<br>添付資料番号 | 試験<br>略名 | 試験<br>デザイン | 対象 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第 I 相 | CS8958-B-J109<br>5.3.3.1-1 | J109 試験 | 非対照<br>非盲検 | 日本人健康成人男性 | 40 mg、80 mg、160 mg、240 mg、320 mg<br>空腹時単回吸入投与 |
| 第 III 相 | CS8958-B-J310<br>5.3.5.1-1 | J310 試験 | プラセボ対照<br>無作為化<br>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 | 160 mg 単回吸入投与<br>又は<br>CS8958 吸入液用プラセボ単回吸入投与 |
| 第 III 相 | CS8958-B-J311<br>5.3.5.2-1 | J311 試験 | 非対照<br>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 | 160 mg<br>単回吸入投与 |

## 1.3　コンビネーション製品（セット製品）

市販されているネブライザ機器の種類は様々であることから、医療機関ごとに保有するネブライザの噴霧性能は異なる。医療機関では、気管支喘息などの呼吸器疾患、及び耳鼻咽喉科疾患などの日常診療にネブライザ機器を使用しているが、使用後は取扱説明書に従い洗浄、消毒、及び自然乾燥し、再利用していることが多い。また、インフルエンザウイルス感染症患者数は流行期には急増し、夜間又は休日診療時の患者数も増加することから、医療機関では CS-8958 ネブライザ用吸入剤投与に使用するネブライザの必要数量の予測や確保は難しい。これらのことを踏まえ、医療現場の利便性及び感染防止対策を考慮し、単回使用のネブライザ吸入器及び本剤をコンビネーション製品（セット製品）として供給することとした。[redacted]年[redacted]月及び[redacted]年[redacted]月に医薬品[redacted]相談（[redacted]及び[redacted]）を実施し、ネブライザ吸入器の本剤での[redacted]、[redacted]について機構と合意した。

## 2. 生物薬剤学に関する概括評価

CS-8958 ネブライザ用吸入剤は凍結乾燥製剤であり、投与時に生理食塩液にてバイアル内の内容物を均一に懸濁した後、その懸濁液をネブライザに充填し、吸入する。

なお、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を評価する臨床試験は実施していない。

# 3. 臨床薬理に関する概括評価

## 3.1 薬物動態特性

日本人健康成人男性を対象にCS-8958ネブライザ用吸入剤を単回吸入投与したときの血漿中及び肺胞内薬物動態を検討した（J109試験）。

CS-8958ネブライザ用吸入剤40～320 mgを単回吸入投与したとき、CS-8958及びその活性代謝物である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。

また、CS-8958ネブライザ用吸入剤160 mgを単回吸入投与したとき、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）法を用いて、標的器官の1つである肺胞内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168時間後でも認められ、肺内に長時間貯留することが確認された。最初の評価時点である投与開始4時間後にはR-125489の肺胞粘液中濃度はTmaxを示し、十分高い濃度が確認された。また、投与168時間後でもR-125489の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は各種A型及びB型インフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対するR-125489の50%阻害濃度を十分上回る濃度が維持されていることが確認された。したがって、CS-8958ネブライザ用吸入剤160 mg単回吸入投与により、インフルエンザウイルス感染症に対する治療効果が得られることが示唆された。

# 4. 有効性の概括評価

## 4.1 有効性評価の概観

有効性を評価した試験は、J310 試験及び J311 試験の 2 試験である。有効性を評価した臨床試験の概略を表 2.5.4.1-1 に示す。

J310 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て、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性についてプラセボを対照に単盲検下で検討した。有効性の主たる解析対象集団である最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）は CS-8958 群で 268 名、プラセボ群で 266 名であった。J311 試験では 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て、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したときの有効性及び安全性について単群非盲検下で検討した。有効性の主たる解析対象集団である FAS は 173 名であった。

J310 試験及び J311 試験は 2016/17 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[8]によると、2016/17 年シーズンの型別のインフルエンザウイルス分離・検出状況は、A/H3N2 型が 85%を占め、A/H1N1 型及び B 型はそれぞれ 3%、12%であった。2017 年 1 月下旬のピークまでは分離数のほとんどが A/H3N2 型であったが、その後 A/H3N2 型が次第に減少するとともに B 型の分離数がやや増加した。2016/17 年シーズンの主な流行株について、本剤の有効成分を含有した CS-8958 吸入粉末剤に対する耐性は認められなかった。

表 2.5.4.1-1　有効性評価の対象とした臨床試験の概略: J310 試験及び J311 試験

| | J310 試験 | J311 試験 |
|---|---|---|
| 目的 | 有効性、安全性 | 有効性、安全性 |
| 対象 | • A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者<br>• 腋窩体温が 37.5°C 以上<br>• 発症から 36 時間以内<br>• 10 歳以上 | • A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症患者<br>• 腋窩体温が 38.0°C 以上<br>• 発症から 36 時間以内<br>• 10 歳未満 |
| 無作為化の有無 | 無作為化 | なし |
| 盲検化レベル | 単盲検 | 非盲検 |
| 対照群 | プラセボ | なし |
| 投与量及び投与方法 | • CS-8958 群:<br>Day 1 [a]に CS-8958 160 mg を単回吸入投与<br>• プラセボ群:<br>Day 1 [a]にプラセボを単回吸入投与 | • CS-8958 群:<br>Day 1 [a]に CS-8958 160 mg を単回吸入投与 |
| 使用したネブライザ機器 [b] | • コンプレッサー：PARI ボーイ SX（品番：085G3012）<br>• ネブライザ：PARI LC スプリントネブライザー（品番：023G1007）<br>• マウスピース：呼気バルブ付きマウスピース（品番：022E3050）<br>• マスク：ベビーマスク（中/1～3 歳用、ベビーベント付）（品番：041G0702） | • コンプレッサー：PARI ボーイ SX（品番：085G3012）<br>• ネブライザ：PARI LC スプリントネブライザー（品番：023G1007）<br>• マウスピース：呼気バルブ付きマウスピース（品番：022E3050）<br>• マスク：ベビーマスク（中/1～3 歳用、ベビーベント付）（品番：041G0702） |
| 評価期間 | 15 日間 | 15 日間 |
| 主要評価項目 | インフルエンザ罹病時間<br>（7 症状の程度を指標として定義） | インフルエンザ罹病時間<br>（2 症状の程度及び体温を指標として定義） |
| 主な副次評価項目 | 体温が平熱に回復するまでの時間 | 体温が 37.4°C 以下に回復するまでの時間 |
| 主たる解析対象集団 | FAS | FAS |
| 被験者数 | 無作為化された被験者数:<br>534 名／目標 500 名 | 組み入れられた被験者数:<br>173 名／目標 150 名 |
| 実施時期 | 2016/17 年シーズン<br>（2016 年 ■ 月～2017 年 ■ 月） | 2016/17 年シーズン<br>（2016 年 ■ 月～2017 年 ■ 月） |
| 実施医療機関数 | 75 | 30 |
| 実施国 | 日本 | 日本 |

a: 評価期間初日
b: J109 試験と同じネブライザ機器を使用

### 4.1.1　対象とした被験者

J310 試験及び J311 試験のいずれも、インフルエンザウイルスキットによる判定が陽性でインフルエンザ症状が発現してから 36 時間以内の患者を対象とし、同意取得時点の腋窩体温が J310 試験では 37.5°C 以上、J311 試験では 38.0°C 以上の 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。本邦ではインフルエンザウイルス感染症の迅速診断キットが普及しており、両試験で組み入れられた被験者は通常診療におけるインフルエンザウイルス感染症の診断方法と同じ方法により診断された。ウイルス抗体検査で最終的に陰性と確定診断された被験者は J311 試験の 1 名のみであり、迅速診断キットに基づく判定はインフルエンザウイルス検出において極めて高い感度を示した。また、被験者から分離されたウイルスのウ

イルス型の内訳は、J310 試験では A/H1N1 型が 1.1%、A/H3N2 型が 97.4%、B 型が 1.3%、混合型が 0.2%であり、J311 試験では A/H1N1 型が 2.3%、A/H3N2 型が 93.1%、B 型が 4.0%であった。これらは 2.5.4.1 で示した 2016/17 年シーズンの型別インフルエンザウイルス分離・検出状況と同様の傾向であり、有効性評価の対象とした被験者集団は当該シーズンの流行状況を反映していた。

インフルエンザウイルス感染症が重症化する懸念のあるハイリスク者は抗インフルエンザウイルス薬による治療の重要性が極めて高く、臨床現場での必要性が特に高いと想定される。J310 試験では、高齢者（65 歳以上）又は合併症（慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患［糖尿病等］、又は腎機能障害）を有する患者をハイリスク者と定義した。J311 試験では、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、又は腎機能障害を有する被験者をハイリスク者と定義した。各試験でこれらのハイリスク者を組み入れ、有効性を評価した。

### 4.1.2　有効性の評価項目

J310 試験及び J311 試験での主要評価項目及び主な副次評価項目を表 2.5.4.1-2 に示す。

**表 2.5.4.1-2　主要評価項目及び主な副次評価項目: J310 試験及び J311 試験**

| | J310 試験 | J311 試験 |
|---|---|---|
| 主要評価項目 | インフルエンザ罹病時間<br>Visit 1 の投与終了時刻から、患者日記に記載される各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）について、すべての症状が「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 | インフルエンザ罹病時間<br>Visit 1 の投与終了時刻から、患者日記に記入される咳及び鼻症状の 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 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間 |
| 主な副次評価項目 | 体温が平熱に回復するまでの時間<br>Visit 1 の投与終了時刻から、平熱（36.9°C 以下）が 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間 | インフルエンザ罹病時間（体温の基準: 37.2°C 以下）<br>Visit 1 の投与終了時刻から、患者日記に記入される咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 37.2°C 以下となって 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間<br><br>インフルエンザ罹病時間（体温の基準: 36.9°C 以下）<br>Visit 1 の投与終了時刻から、患者日記に記入される咳及び鼻症状の 2 症状が「なし」又は「軽度」に改善し、かつ体温が 36.9°C 以下となって 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間<br><br>体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間<br>Visit 1 の投与終了時刻から、37.4°C 以下が 21.5 時間以上継続する最初の時点までの時間 |

インフルエンザウイルス感染症は、1～2 日の潜伏期の後、発熱を伴う頭痛、筋肉又は関節痛、疲労感、悪寒などの全身症状と、鼻症状や咳、喉の痛みなどの呼吸器症状が突発する急性疾患であり、これらの臨床症状の改善時間は重要な評価指標であることから、インフルエンザ回復の指標として、J310 試験では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）が改善するまでの時間（インフルエンザ罹病時間）を有効性の主要評価項目とした。

一方、J311 試験では、評価対象に含めた 4 歳以下の低年齢小児がインフルエンザ症状を自ら評価することは困難であるため、第三者による客観評価が可能な指標として鼻症状及び咳の 2 症状及び全身症状の一つである発熱の程度をインフルエンザ罹病時間として評価した。一般的に小児は成人よりも平熱が高いとされることから、主要評価における体温の回復の基準は 37.4°C 以下とし、基準を 37.2°C 以下、36.9°C 以下と規定したインフルエンザ罹病時間を副次評価項目として設定した。

患者日記に記載されるインフルエンザ症状の程度は、表 2.5.4.1-3 を目安に判定した。

**表 2.5.4.1-3　インフルエンザ症状の程度の目安・スコア: J310 試験及び J311 試験**

| 程度 | スコア | 目安 | |
|---|---|---|---|
| なし | 0 | なし | （症状が全くない。インフルエンザ発症前と同じ） |
| 軽度 | 1 | ほとんど気にならない | （症状が軽く、いつもどおり生活できる） |
| 中等度 | 2 | かなり気になる | （症状があって、生活がやや制限される） |
| 高度 | 3 | 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） |

### 4.1.3　統計解析方法

インフルエンザ罹病時間の中央値は Kaplan-Meier 法により推定し、中央値の差の 95%信頼区間は一般化ウィルコクソン検定統計量に基づき算出した。J310 試験では、2016/17 年シーズンのワクチン接種有無を層別因子とした層別一般化ウィルコクソン検定による群間比較を主解析として行った。また、一般化ウィルコクソン検定による群間比較を副次解析として行った。なお、治験終了時までにすべての症状の改善が 21.5 時間以上継続することが確認できなかった場合は患者日記に記載される最終測定時刻で打ち切りとして扱った。

## 4.2　試験対象集団の特性

J310 試験では、無作為化された被験者 534 名（CS-8958 群 268 名、プラセボ群 266 名）のうち、526 名（CS-8958 群 267 名、プラセボ群 259 名）が治験を完了した。主たる有効性の解析対象集団である FAS は、CS-8958 群 268 名、プラセボ群 266 名であった。主な人口統計学的及び他の基準値の特性の分布に、投与群間での大きな違いは認められなかった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 30.0（10～79）歳であり、65 歳以上の高齢者の割合は 3.7%（20/534）であった。インフルエンザ発症から投与終了までの時間の中央値（最小値～最大値）は 20.34（1.2～49.6）h であり、ウイルス型の内訳は、A/H1N1 型が 1.1%（6/534）、A/H3N2 型が 97.4%（520/534）、B 型が 1.3%（7/534）、混合型が 0.2%（1/534）であった。ワクチン接種の有無の

割合は、接種ありが 27.2%（145/534）であった。ハイリスク者の割合は 7.1%（38/534）であり、その内訳は、高齢者が 3.7%（20/534）、慢性呼吸器疾患が 2.4%（13/534）、代謝性疾患が 1.5%（8/534）、慢性心疾患が 0.2%（1/534）であった。

J311 試験では、治験薬を投与した被験者 173 名のうち、170 名が治験を完了した。主たる有効性の解析対象集団である FAS は 173 名であった。年齢の中央値（最小値～最大値）は 5.0（0～9）歳であり、3 歳未満の小児の割合は 15.6%（27/173）、5 歳未満の小児の割合は 41.0%（71/173）であった。インフルエンザ発症から投与終了までの時間の中央値（最小値～最大値）は 16.22（1.7～36.8）h であり、ウイルス型の内訳は、A/H1N1 型が 2.3%（4/173）、A/H3N2 型が 93.1%（161/173）、B 型が 4.0%（7/173）であった。ワクチン接種の有無の割合は、接種ありが 35.3%（61/173）であった。ハイリスク者の割合は 6.4%（11/173）であり、その内訳はすべて慢性呼吸器疾患であった。治験薬投与方法の割合は、マウスピースが 47.4%（82/173）、マスクが 52.6%（91/173）であった。

試験間で対象被験者の年齢及びそれに起因する特性を除く背景因子の分布に大きな違いは認められなかった。

## 4.3　有効性の成績

### 4.3.1　J310 試験

インフルエンザ罹病時間を表 2.5.4.3-1 及び図 2.5.4.3-1 に示す。

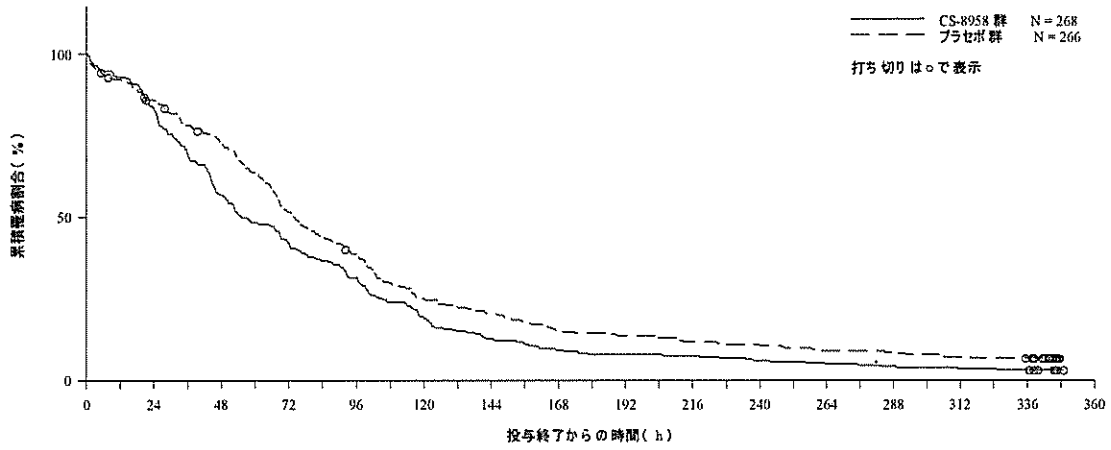
ワクチン接種の有無を層別因子としたとき、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（FAS）について、CS-8958 のプラセボに対する優越性が検証された（層別一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.002$）。インフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は、CS-8958 群 55.3（48.9～68.8）h、プラセボ群 73.6（67.8～84.3）h であった。中央値の差（95%信頼区間）は−18.3（−23.6～−3.8）h であり、CS-8958 群の罹病時間はプラセボ群と比較して統計的に有意に短かった（一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.004$）。

表 2.5.4.3-1　インフルエンザ罹病時間（FAS）：J310 試験

| | CS-8958 群 | プラセボ群 |
|---|---|---|
| 被験者数 | 268 | 266 |
| 算術平均値 | 81.2 | 98.8 |
| 標準偏差 | 75.2 | 89.5 |
| 最小値 | 0.4 | 0.2 |
| 最大値 | 349.0 | 347.9 |
| 中央値 [a] | 55.3 | 73.6 |
| 中央値の 95%信頼区間 [a] | 48.9, 68.8 | 67.8, 84.3 |
| 中央値の差 [b] | −18.3 | — |
| 中央値の差の 95%信頼区間 [c] | −23.6, −3.8 | — |
| *P* 値 [d] | 0.0048 | — |
| *P* 値 [e] | 0.0024 | — |

単位: h
a: Kaplan-Meier 法により推定
b: （CS-8958 群 − プラセボ群）として算出
c: 一般化ウィルコクソン検定統計量に対する *P* 値関数に基づき算出
d: プラセボ群を対照群とした一般化ウィルコクソン検定
e: 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
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-A-J310） 表 15.2-1、表 15.2-5

図 2.5.4.3-1　インフルエンザ罹病時間（FAS）：J310 試験




Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310） 図 15.2-1

FAS でのインフルエンザ罹病時間について、CS-8958 群のプラセボ群に対するインフルエンザ症状の改善のハザード比（95%信頼区間）は 1.289（1.082～1.537）であり、統計的に有意に早い改善が認められた（Cox 回帰: $P = 0.004$）。

### 4.3.2　J311 試験

インフルエンザ罹病時間（体温基準 37.4°C 以下）を表 2.5.4.3-2 及び図 2.5.4.3-2 に示す。

主要評価項目である、体温基準を 37.4°C 以下としたときのインフルエンザ罹病時間（FAS）の中央値（95%信頼区間）は、49.0（43.0～61.0）h であった。インフルエンザ罹病時間（体

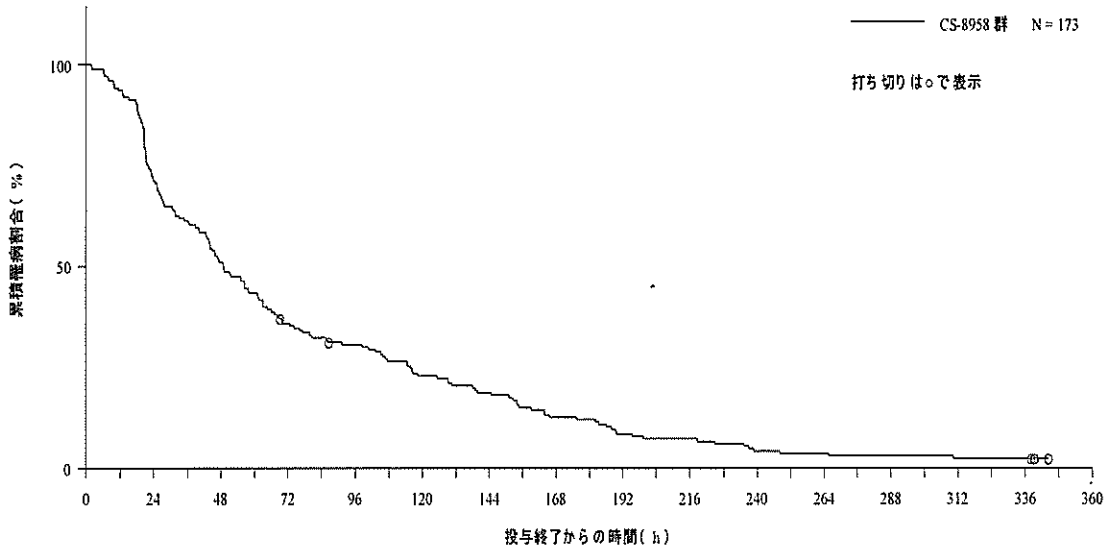
温の基準: 37.2°C 及び 36.9°C 以下）の中央値（95%信頼区間）は、それぞれ 56.5（46.8～66.3）h 及び 70.4（63.4～92.7）h であった。

表 2.5.4.3-2　インフルエンザ罹病時間（体温基準 37.4°C 以下、FAS）: J311 試験

| 項目 | CS-8958 群 |
|---|---|
| 被験者数 | 173 |
| 算術平均値 | 78.0 |
| 標準偏差 | 75.4 |
| 最小値 | 1.9 |
| 最大値 | 344.3 |
| 中央値 [a] | 49.0 |
| 中央値の 95%信頼区間 [a] | 43.0, 61.0 |

単位: h
a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.2-1

図 2.5.4.3-2　インフルエンザ罹病時間（体温基準 37.4°C 以下、FAS）: J311 試験




Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）図 15.2-1

## 4.4　有効性の成績に基づく臨床推奨用法・用量

### 4.4.1　成人及び 10 歳以上の小児

J310 試験では、インフルエンザ罹病時間を指標とし、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 単回吸入投与のプラセボに対する優越性が検証された。

したがって、成人及び 10 歳以上の小児に対する臨床推奨用法・用量は、有効性の観点から、160 mg 単回吸入投与が妥当であると判断した。

### 4.4.2　10 歳未満の小児

J311 試験では、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 単回吸入投与時のインフルエンザ罹病

時間が同じ 2016/17 年シーズンに実施した J310 試験と比較して同程度であった（J310 試験及び J311 試験のインフルエンザ罹病時間の中央値［95%信頼区間］: 55.3［48.9～68.8］h、49.0［43.0～61.0］h）。10 歳未満でも J310 試験と同程度の治療効果が示された。

したがって、10 歳未満の小児に対する臨床推奨用法・用量は、有効性の観点から、160 mg 単回吸入投与が妥当であると判断した。

# 5. 安全性の概括評価

## 5.1 安全性評価の概観

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg の安全性は、成人又は 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第 III 相試験（J310 試験）、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第 III 相試験（J311 試験）を中心に評価した。また、安全性評価を補完する目的で、健康成人男性での安全性及び薬物動態を検討した第 I 相単回投与試験（J109 試験）で臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図を中心に評価した。安全性解析対象集団は治験薬投与を受けた被験者とし、J109 試験では 64 名、J310 試験では CS-8958 群 268 名、プラセボ群 266 名、J311 試験では 173 名であった。

## 5.2 被験者集団の特徴と曝露の程度

J310 試験及び J311 試験では、いずれも CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与した。J310 試験の安全性解析対象集団の被験者背景の分布に群間で大きな違いは認められなかった。

## 5.3 比較的よくみられる有害事象

有害事象発現率は、J310 試験では CS-8958 群で 13.4%（36/268）、プラセボ群で 10.5%（28/266）、J311 試験では 20.2%（35/173）であった。副作用の発現率は、J310 試験では CS-8958 群で 2.2%（6/268）、プラセボ群で 4.1%（11/266）、J311 試験では 1.7%（3/173）であった。

発現した有害事象のうち、比較的よくみられる有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は、咽頭炎（J310 試験 CS-8958 群 1.5%、J310 試験プラセボ群 0%、J311 試験 0%、以下同順）、胃腸炎（1.1%、1.5%、0.6%）、下痢（1.1%、1.1%、0.6%）、鼻咽頭炎（0.7%、1.9%、4.0%）、頭痛（0.4%、1.1%、0%）、鼻出血（0%、0%、2.3%）、ムンプス（0%、0%、1.7%）であった。比較的よくみられる（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）副作用は下痢（J310 試験 CS-8958 群 0.7%、J310 試験プラセボ群 0.8%、J311 試験 0%、以下同順）、浮動性めまい（0%、0.8%、0%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（0%、0.8%、0%）、尿中蛋白陽性（0%、0.8%、0%）であった。いずれの試験でも、発現した事象の重症度は、ほとんどが軽度であった。

J310 試験では、CS-8958 群とプラセボ群との間で有害事象の発現率及び内容に明らかな違いは認められなかった。J311 試験では J310 試験と比較して、やや有害事象の発現率が高いものの、顕著に高い傾向は認められなかった。また、いずれの試験でもマウスピース又はマスクの使用により本剤が接触する顔面部に、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は認められなかった。

## 5.4 死亡、重篤、及び他の重要な有害事象

安全性評価対象試験で、治験期間中に死亡及び重篤な有害事象を発現した被験者は認められなかった。

インフルエンザ異常行動・言動に該当する有害事象を発現した被験者はJ311試験で1名(有害事象名: 気分変化）に認められた。当該事象は治験薬投与2日後に発現し、泣き叫ぶ言動がみられた。重症度は中等度であり、発現から8日後に処置なく消失した。要因が特定できず合理的な可能性があるとは言えないため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

いずれの試験でも治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は認められなかった。

治験薬の投与中断に至った有害事象を発現した被験者がJ311試験で1名（有害事象名: 悪心）に認められた。当該事象の重症度は軽度であり、処置なしで消失し、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

J311試験では、治験中止に至った有害事象が2名に3件認められた。その内訳は、細菌性咽頭炎及び細菌性結膜炎が1名（同一被験者)、鼻咽頭炎が1名であった。重症度は、細菌性咽頭炎が中等度、細菌性結膜炎及び鼻咽頭炎が軽度であった。細菌性咽頭炎は二次感染によるものであり、細菌性結膜炎は原疾患及び細菌性咽頭炎に起因すると考えられたことから、いずれの事象も治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。鼻咽頭炎は偶発的感染と考えられたため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

いずれの試験でも、ショック及びアナフィラキシー、呼吸困難、並びに気管支攣縮は認められなかった。

## 5.5　特別な患者集団での安全性

### 5.5.1　小児（10歳未満）

10歳未満の被験者を対象としたJ311試験では、有害事象は20.2%(35/173)に認められた。成人及び10歳以上の小児を対象としたJ310試験のCS-8958群の有害事象発現率は13.4%（36/268）であった。10歳未満の小児集団では10歳以上と比較してやや有害事象の発現率が高いものの、顕著に高い傾向は認められなかった。

有害事象の発現率は、5歳未満の小児では22.5%（16/71)、5歳以上10歳未満の小児では18.6%（19/102）であり、両年齢層で同程度であった。5歳未満の小児で2名以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎が6名、便秘が2名であり、重症度は軽度又は中等度でいずれも消失した。

インフルエンザ異常行動・言動に該当する有害事象（1歳、有害事象名: 気分変化）の発現が1名に認められた。重症度は中等度であり、発現から8日後に処置なく消失した。要因が特定できず合理的な可能性があるとは言えないため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。J311試験でのインフルエンザ異常行動・言動発現割合は0.6%（1/173）であり、2008/09年シーズンに10歳未満の患者を対象に実施したJ302試験のCS-8958吸入粉末剤20 mgの発現割合（3.3% [2/61]）を上回らず、本剤がインフルエンザ異常行動・言動を助長する可能性は低いと考えられる。インフルエンザ脳炎や脳症などの重篤な症状を発症した被験者はいなかった。

以上から、本剤は 10 歳未満の小児で安全性上、特筆すべき懸念は認められなかった。

### 5.5.2　高齢者

J310 試験では、年齢層別の有害事象発現率は、CS-8958 群の 65 歳未満で 13.5% (35/259)、65 歳以上で 11.1% (1/9) であり、プラセボ群の 65 歳未満で 10.6% (27/255)、65 歳以上が 9.1% (1/11) であった。CS-8958 群の 65 歳以上の高齢者に認められた有害事象の発現率は同群の 65 歳未満と同程度であった。65 歳以上の高齢者では、CS-8985 群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。

以上から、本剤は 65 歳以上の高齢者でプラセボと同様の安全性プロファイルを示し、特筆すべき懸念は認められなかった。

### 5.5.3　ハイリスク者

インフルエンザウイルス感染症が重症化する懸念のあるハイリスク者では、抗インフルエンザウイルス薬による治療の重要性が極めて高く、臨床現場での必要性が特に高いと想定される。J310 試験では、高齢者 (65 歳以上) 又は合併症 (慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患 [糖尿病等]、又は腎機能障害) を有する患者をハイリスク者と定義した。J311 試験では、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患 (糖尿病等)、又は腎機能障害を有する被験者をハイリスク者と定義した。各試験でこれらのハイリスク者の有害事象発現状況を集計した。

ハイリスク者で、有害事象は J310 試験の CS-8958 群の 19.0% (4/21)、プラセボ群の 5.9% (1/17)、J311 試験の 54.5% (6/11) に認められた。J310 試験では、CS-8958 群で 2 名以上に認められた有害事象はなかった。CS-8958 群での有害事象の発現率はプラセボ群と比べてやや高かったが、非ハイリスク者の CS-8958 群の有害事象発現率 13.0% (32/247) と同程度であり、有害事象の内訳に大きな違いはなかった。また、CS-8958 群のハイリスク者で治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象は下痢の 1 名のみであった。J311 試験では、2 名以上に認められた有害事象はなく、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象も認められなかった。

以上から、本剤はハイリスク者でプラセボと同様の安全性プロファイルを示し、特筆すべき懸念は認められなかった。

## 5.6　安全性の結論

成人又は 10 歳以上の被験者を対象に CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したとき、発現した有害事象の内容や発現率に CS-8958 群とプラセボ群との間で明らかな違いはなく、安全性に特段の問題は認められなかった。10 歳未満の小児患者に CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したときも、発現した有害事象の内容や発現率は J310 試験の CS-8958 群と比較して顕著な違いは認められなかった。また、吸入粉末剤と比較して本剤に特有の有害事象や副作用は認められなかった。

本剤の使用が想定される 5 歳未満の幼児でも、被験者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安全性上の特段の懸念は認められなかった。

以上、安全性の観点から、本剤の用法・用量は、すべての年齢層で 160 mg 単回吸入投与が妥当であると判断した。

なお、インフルエンザ異常行動・言動に該当する有害事象は J311 試験で 1 歳の患者 1 名に認められたが、治験薬との関連はなしと判断された。安全性評価対象試験の結果を踏まえ、本剤がインフルエンザ異常行動・言動を助長する可能性は低いと考えられる。一方で、ノイラミニダーゼ阻害薬投与後に異常行動等の精神神経症状を発現した患者が報告されている。小児・未成年者では、本剤投与後に異常行動による転落等の万が一の事故を防止するため、CS-8958 吸入粉末剤と同様、自宅で療養を行う場合は少なくとも 2 日間、小児・未成年者が一人にならないよう保護者等が配慮するなど注意喚起をする必要があると考える。

# 6. ベネフィットとリスクに関する結論

## 6.1 治療の背景

### 6.1.1 疾患又は症状

2.5.1.1 参照。

### 6.1.2 現行の治療

2.5.1.1 参照。

## 6.2 ベネフィット

CS-8958 ネブライザ用吸入剤は、ネブライザ機器で CS-8958 をエアゾール粒子化し、患者の自然呼吸で薬剤を標的器官の気道等へ送達させることができるため、吸入粉末剤の使用が困難な患者にも投与可能である。また、本剤の添加物はチロキサポールのみで、乳糖水和物を使用していない。このため、本剤は乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に対しても、安心して投与できるよう製剤設計されている。

成人及び 10 歳以上の小児患者を対象とした J310 試験では、インフルエンザ罹病時間について CS-8958 群のプラセボ群に対する優越性が検証され（層別一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.002$）、本剤の有効性が確認された。さらに、10 歳未満の小児患者を対象とした J311 試験でも、インフルエンザ罹病時間の中央値は 49.0 時間であり、十分な有効性が確認された。

以上より、本剤は吸入粉末剤の使用困難な患者に対して、単回吸入投与でインフルエンザウイルス感染症の治療が完結する新たな治療の選択肢になり得ると考える。

## 6.3 リスク

J310 試験での有害事象発現率は CS-8958 群で 13.4%(36/268)、プラセボ群で 10.5%(28/266)であり、投与群間で有害事象の発現率及び内容に明らかな違いは認められなかった。J311 試験での有害事象発現率は 20.2%（35/173）であり、J310 試験での有害事象の発現率及び内容と顕著な差は認められなかった。いずれの試験でも重篤な有害事象、重度の副作用、及び本剤特有の副作用は認められなかった。また、CS-8958 吸入粉末剤の添付文書にて注意喚起しているショック、アナフィラキシー、気管支攣縮、呼吸困難、及び異常行動などの副作用は認められなかった。以上、CS-8958 ネブライザ用吸入剤の安全性に関して大きな問題は認められなかった。なお、ショック、アナフィラキシー、気管支攣縮、呼吸困難、及び異常行動に対しては、本剤の製造販売承認取得後に吸入粉末剤と同様に注意喚起し、情報収集・評価を継続する必要があると考える。

## 6.4 ベネフィット・リスク評価

CS-8958 ネブライザ用吸入剤のベネフィットは、CS-8958 吸入粉末剤の使用が困難な患者に対しても投与可能で、単回吸入投与でインフルエンザウイルス感染症の治療が完結する製剤であることである。J310 試験ではインフルエンザ罹病時間について CS-8958 のプラセボに

対する優越性が検証され、J311 試験においても 5 歳未満を含む 10 歳未満の小児で本剤の有効性が認められた。本剤のリスクである、CS-8958 吸入粉末剤の添付文書にて注意喚起しているショック、アナフィラキシー、気管支攣縮、呼吸困難、及び異常行動などの副作用は認められなかった。

以上より、CS-8958 ネブライザ用吸入剤のリスクは CS-8958 吸入粉末剤と変わらず、吸入粉末剤の使用が困難な患者に対しても使用可能というベネフィットが追加されており、本剤は有用であると考える。

## 7. 参考文献

1. 川名明彦. インフルエンザ. ICU と CCU. 2017;41(6):373-8.
2. 岡邦子, 進藤奈邦子, 高城亮. 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.
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.
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. 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
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.
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).
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