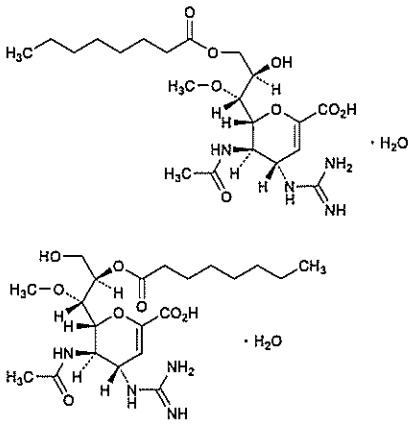
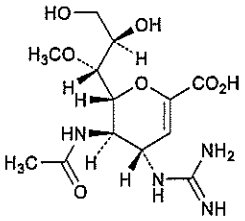
目次

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

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

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 (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. 背景及び概観

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、その懸濁液をネブライザに充填し、吸入する。

J109 試験では、日本人健康成人男性を対象に単回吸入投与後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。薬物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。血漿中及び気管支肺胞洗浄液中の CS-8958 及び R-125489 の濃度測定のバリデーション結果を既承認申請添付資料（1.13.1.2.1-2 及び 5.4.2-1）に記載した。

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。

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

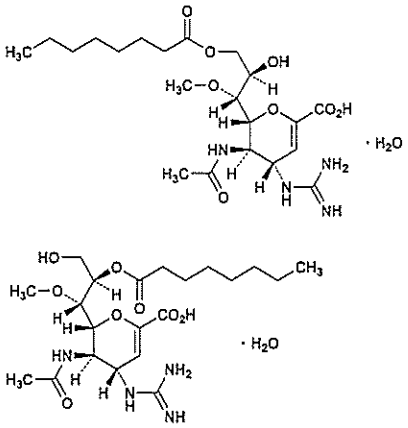
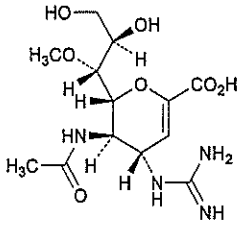
1. 背景及び概観 3
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 3
1.2 健康被験者を対象とした評価 3
1.3 特殊な被験者を対象とした評価 3
2. 個々の試験結果の要約 3
2.1 J109 試験 3
2.1.1 血漿中薬物動態 4
2.1.2 肺胞内薬物動態 7
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 9
4. 特別な試験 9
5. 付録 10

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
$AUC_{0\text{-}3.5h}$	area under the plasma concentration-time curve up to 3.5 h	投与後 3.5 h までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
C_{AM}	－	肺胞マクロファージ中薬物濃度
C_{ELF}	－	肺胞粘液中薬物濃度
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{plasma}	－	血漿中薬物濃度
ELF	epithelial lining fluid	肺胞粘液
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
NC	not calculated	算出せず
$T_{1/2}$	terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

－：該当する表記なし

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 (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. 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

CS-8958 吸入粉末剤の初回承認時に、ヒト生体試料を用いた試験で、血漿蛋白結合率、血球移行率、肺ホモジネート 9000 × g 遠心分離上清画分（S9）での CS-8958 の加水分解過程、P450 分子種の阻害作用、及び P450 分子種の誘導を評価済みである。

本申請にあたり新たに実施したヒト生体試料を用いた試験はない。

1.2 健康被験者を対象とした評価

CS-8958 吸入粉末剤の初回承認時に、日本人健康成人男性での CS-8958 単回及び反復吸入投与時の薬物動態、日本人健康高齢者での薬物動態を評価済みである。また、CS-8958 吸入粉末剤の適応追加に関する製造販売承認事項一部変更承認時に、日本人健康成人男性での CS-8958 吸入粉末剤 40 mg を単回吸入投与したときの肺胞内薬物動態を、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）法を用いた試験で評価済みである。

本申請では、日本人健康成人を対象とし、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40 mg、80 mg、160 mg、240 mg、又は 320 mg をネブライザを用いて単回吸入投与したときの CS-8958 及び活性代謝物 R-125489 の血漿中薬物動態、並びに CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したときの CS-8958 及び R-125489 の肺胞内薬物動態を検討した（表 2.7.2.1.2-1）。

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理評価に用いた臨床試験

試験略名 治験実施計画書番号 添付資料番号	治験課題名	資料区分
J109 試験 CS8958-B-J109 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 ネブ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－	評価

1.3 特殊な被験者を対象とした評価

CS-8958 吸入粉末剤の初回承認時に、小児（15 歳以下）インフルエンザウイルス感染症患者での薬物動態（CS-8958 吸入粉末剤 20 mg 又は 40 mg 単回吸入投与、並びに 20 mg × 1／日を 2 日間）、インフルエンザウイルス非感染の腎機能低下者での薬物動態（CS-8958 吸入粉末剤 20 mg 単回吸入投与）を評価済みである。

本申請にあたり新たに特殊な被験者を対象として実施した臨床薬理試験はない。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 J109 試験

日本人健康成人を対象とし、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40 mg、80 mg、160 mg、240 mg、又は 320 mg をネブライザ（PARI LC スプリントネブライザー、PARI ボーイ SX）を用いて単回吸入投与したときの CS-8958 及び R-125489 の血漿中薬物動態、並びに CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したときの CS-8958 及び R-125489 の肺胞内薬物動態を

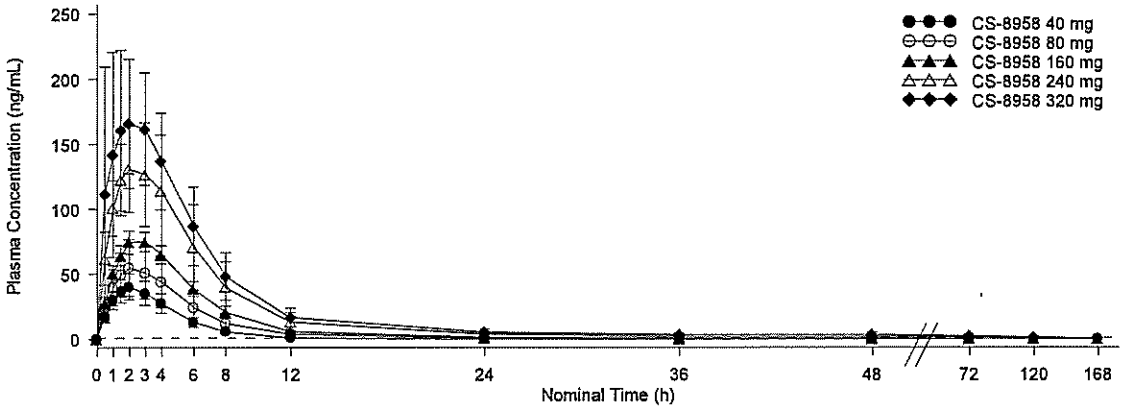
BAL 法を用いて検討した。

薬物動態解析対象集団は、血漿中薬物動態評価では 40 名（40～320 mg: 各 8 名）、肺胞内薬物動態評価では 24 名（BAL 測定の 4 時点: 各 6 名）だった。

2.1.1　血漿中薬物動態

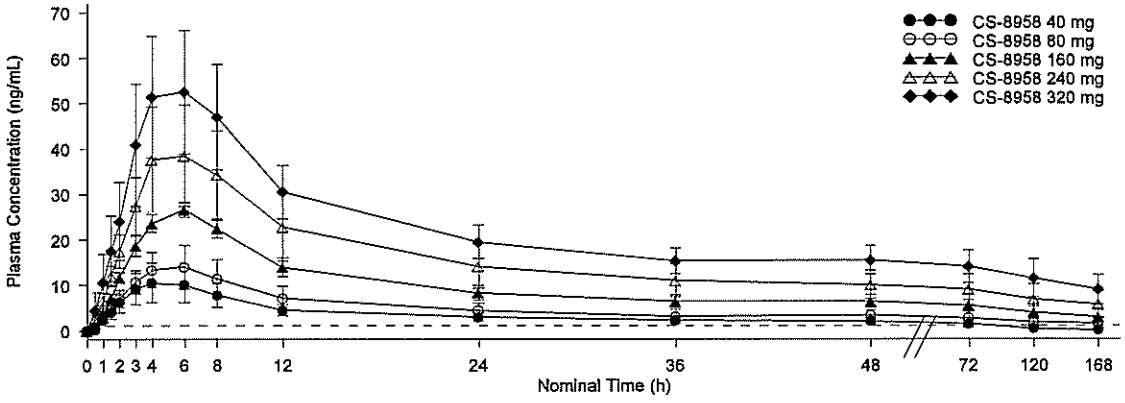
CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40～320 mg を単回吸入投与後の CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1-2 に示す。CS-8958 及び R-125489 のいずれも、投与量の増加に伴い血漿中濃度は増加した。

図 2.7.2.2.1-1　CS-8958 の血漿中薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）（Linear Scale）



CS-8958 40 mg (N = 8)　　CS-8958 80 mg (N = 8)　　CS-8958 160 mg (N = 8)
CS-8958 240 mg (N = 8)　　CS-8958 320 mg (N = 8)
Mean ± SD　　---: lower limit of quantification (1.00 ng/mL)
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-3

図 2.7.2.2.1-2　R-125489 の血漿中薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）（Linear Scale）



CS-8958 40 mg (N = 8)　　CS-8958 80 mg (N = 8)　　CS-8958 160 mg (N = 8)
CS-8958 240 mg (N = 8)　　CS-8958 320 mg (N = 8)
Mean ± SD　　---: lower limit of quantification (1.00 ng/mL)
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-7

投与量ごとの血漿中 CS-8958 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-1 に、血漿中 R-125489 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-2 に示す。血漿中 R-125489 の Cmax 及び AUCinf の散布図を図 2.7.2.2.1-3 に示す。CS-8958 及び R-125489 の Cmax、AUCinf、及び AUClast は、CS-8958 40 mg から 320 mg 投与まで投与量の増加に伴い増加した。

表 2.7.2.2.1-1　CS-8958 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与量	40 mg N = 8	80 mg N = 8	160 mg N = 8	240 mg N = 8	320 mg N = 8
Cmax (ng/mL)	40.21 (9.7949)	55.94 (20.565)	77.10 (7.7053)	134.8 (36.153)	193.9 (61.992)
AUClast (ng·h/mL)	186.2 (49.350)	318.0 (143.81)	474.9 (57.227)	1030 (390.00)	1402 (315.68)
AUCinf (ng·h/mL)	193.1 (47.937)	325.3 (144.22)	485.2 (56.616)	1102 (450.35)	1504 (345.70)
Tmax (h)[a]	2.000 (1.50, 3.00)	2.000 (0.50, 3.00)	2.500 (2.00, 3.00)	2.000 (1.50, 4.00)	2.500 (0.50, 6.00)
$T_{1/2}$ (h)	1.840 (0.15262)	3.114 (1.1345)	4.011 (1.9427)	34.05 (37.703)	55.09 (22.135)

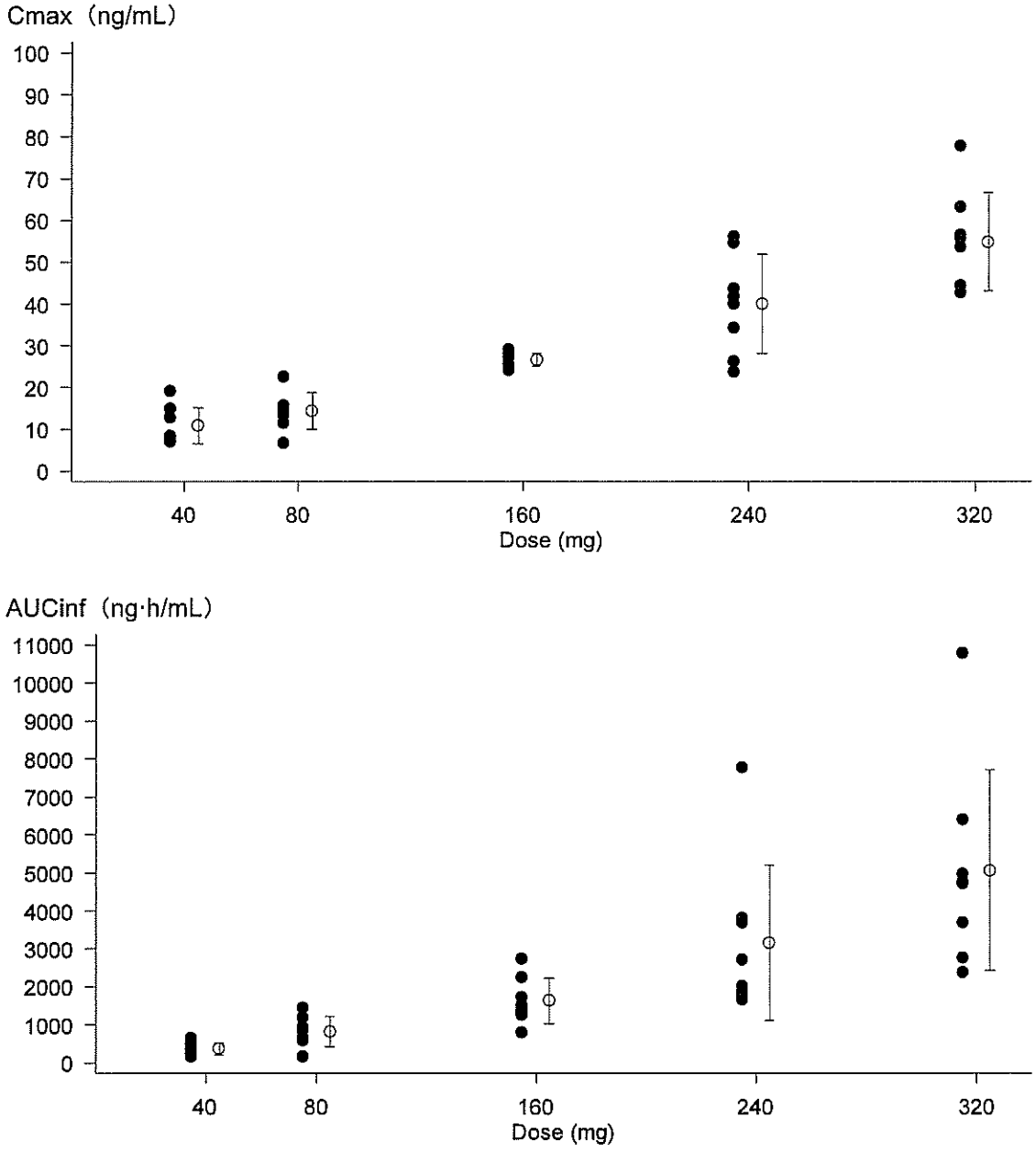
算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値, 最大値）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-11～Table 15.2-15

表 2.7.2.2.1-2　R-125489 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与量	40 mg N = 8	80 mg N = 8	160 mg N = 8	240 mg N = 8	320 mg N = 8
Cmax (ng/mL)	10.79 (4.3499)	14.32 (4.4939)	26.60 (1.6238)	40.04 (11.823)	54.79 (11.775)
AUClast (ng·h/mL)	256.5 (132.14)	524.8 (225.04)	1040 (217.30)	1735 (598.41)	2597 (581.65)
AUCinf (ng·h/mL)	371.1 (159.39)	810.9 (396.44)	1629 (609.47)	3164 (2043.1)	5059 (2649.8)
Tmax (h)[a]	4.000 (4.00, 6.00)	6.000 (4.00, 6.00)	6.000 (6.00, 6.00)	6.000 (4.00, 6.00)	6.000 (4.00, 8.00)
$T_{1/2}$ (h)	58.29 (20.670)	95.04 (42.828)	115.6 (46.088)	144.6 (64.405)	165.8 (78.582)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値, 最大値）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-16～Table 15.2-20

図 2.7.2.2.1-3　R-125489 の薬物動態パラメータ散布図（薬物動態解析対象集団）



CS-8958 40 mg (N = 8)　CS-8958 80 mg (N = 8)　CS-8958 160 mg (N = 8)
CS-8958 240 mg (N = 8)　CS-8958 320 mg (N = 8)
Individual value and arithmetic mean ± SD
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-73

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を投与したときに、R-125489 の血漿中 Cmax は 26.60 ng/mL であり、CS-8958 吸入粉末剤 40 mg 単回吸入投与時の値（37.02 ng/mL［CS8958-A-J107 試験］、25.45 ng/mL［CS8958-A-J108 試験］）に近かった。また、R-125489 の血漿中 AUCinf は、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 投与時に 1629 ng·h/mL であり、個体間のばらつきも考慮すると、CS-8958 吸入粉末剤 40 mg 単回吸入投与時の値（1365 ng·h/mL

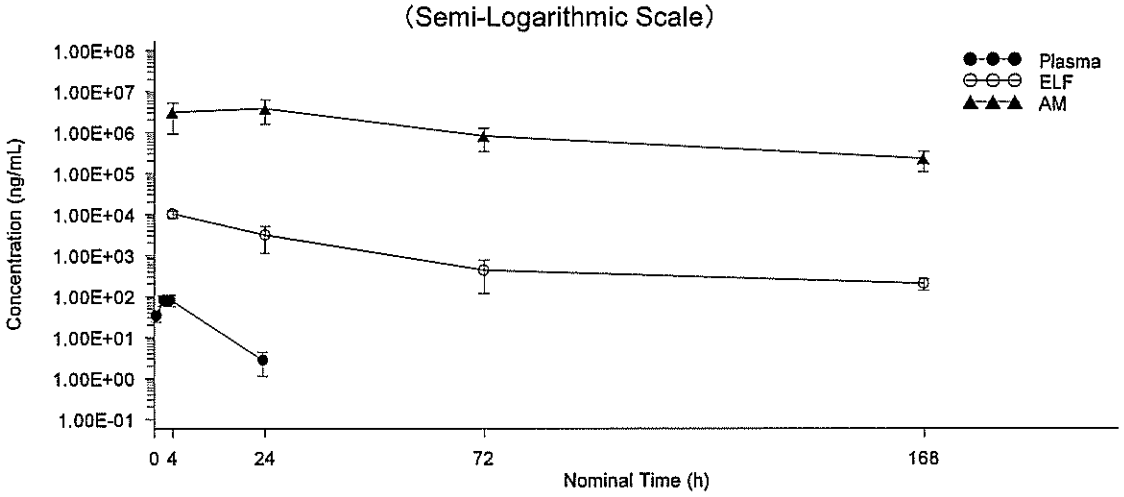
［CS8958-A-J107 試験］、841 ng·h/mL［CS8958-A-J108 試験］）と大きな差異はなかった。

2.1.2　肺胞内薬物動態

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度、肺胞粘液中濃度、及び肺胞マクロファージ中濃度の濃度推移を図 2.7.2.2.1-4 及び図 2.7.2.2.1-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.1-3、表 2.7.2.5-1、及び表 2.7.2.5-2 に示す。

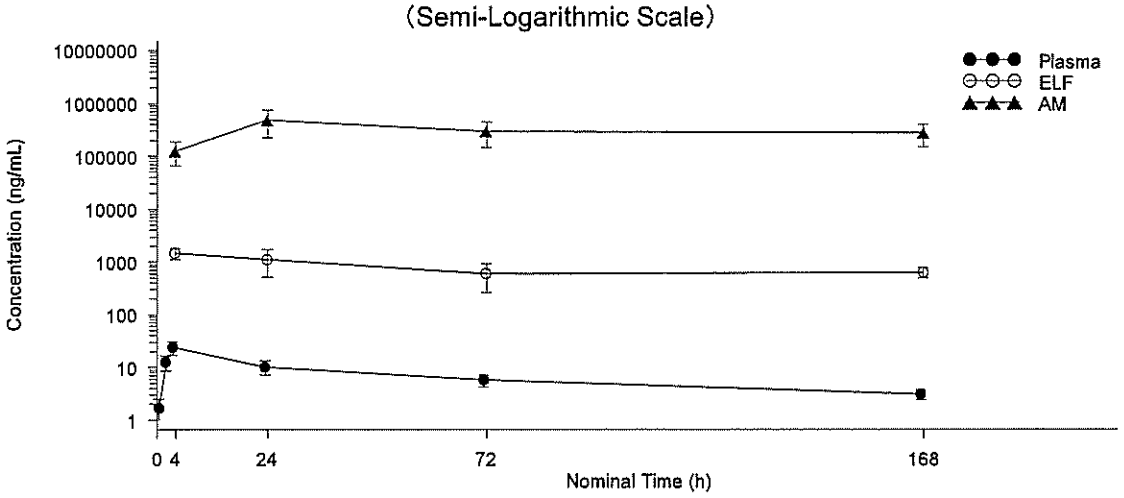
CS-8958 及び R-125489 の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は、血漿中濃度に比べて高く推移した。CS-8958 の血漿中濃度は、投与開始 71.5 時間後にはすべての被験者で定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。CS-8958 及び R-125489 の消失は、肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中ともに、血漿中からの消失より遅かった。

図 2.7.2.2.1-4　CS-8958 の肺胞内薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）



投与開始 4 時間後（N = 6）　投与開始 24 時間後（N = 6）　投与開始 72 時間後（N = 6）
投与開始 168 時間後（N = 6）
Mean ± SD
ELF: epithelial lining fluid（肺胞粘液）　AM: alveolar macrophage（肺胞マクロファージ）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-77

図 2.7.2.2.1-5　R-125489 の肺胞内薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）



投与開始 4 時間後（N = 6）　投与開始 24 時間後（N = 6）　投与開始 72 時間後（N = 6）
投与開始 168 時間後（N = 6）
Mean ± SD
ELF: epithelial lining fluid（肺胞粘液）　AM: alveolar macrophage（肺胞マクロファージ）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-85

表 2.7.2.2.1-3　CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
CS-8958	Plasma	82.5 (4.60)	2.00	1070 (65.8)	NC	NC
	ELF	10300 (848)	4.00	269000 (30800)	281000	39.9
	AM	3860000 (919000)	24.00	238000000 (35800000)	NC	NC
R-125489	Plasma	24.0 (1.42)	3.50	1180 (70.8)	1570	86.5
	ELF	1460 (144)	4.00	128000 (13200)	329000	219
	AM	480000 (105000)	24.00	52400000 (6240000)	NC	NC

ELF: epithelial lining fluid（肺胞粘液）　AM: alveolar macrophage（肺胞マクロファージ）
NC: not calculated
Cmax、AUClast は推定値（標準誤差）
Tmax、AUCinf、$T_{1/2}$ は推定値
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-38

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したとき、R-125489 の投与開始 4 時間後の肺胞粘液中濃度は 1459 ng/mL（4.21 μM）、肺胞マクロファージ中濃度は 124,800 ng/mL（360 μM）、投与開始 168 時間後の肺胞粘液中濃度は 636.1 ng/mL（1.84 μM）、肺胞マクロファージ中濃度は 277,100 ng/mL（800 μM）であり、いずれの時点でも各種 A 型及び B 型インフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対する R-125489 の 50%阻害濃度（50%

inhibitory concentration: IC_{50}）（A/H1N1pdm09 亜型: 1.70 nM、A/H3N2 亜型: 3.98 nM、B 型: 14.86 nM）[1]を十分上回った。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

日本人健康成人対象に 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 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。投与量の増加に伴い両化合物で認められた $T_{1/2}$ の延長は、血漿中薬物濃度の定量下限による見かけ上の現象と考えられた。CS-8958 吸入粉末剤の初回承認時に実施した臨床薬理試験において、単回吸入投与後、CS-8958 は血漿中から速やかに消失する一方、R-125489 の消失は緩やかで、投与 144 時間後まで血漿中で R-125489 濃度が認められた。本申請における CS-8958 ネブライザ用吸入剤投与時にも同様の血漿中薬物濃度推移が確認された。CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を投与したときの R-125489 の血漿中 Cmax 及び AUCinf は、個体間のばらつきも考慮すると、CS-8958 吸入粉末剤 40 mg 単回吸入投与時の値と大きな差異はなかった。

インフルエンザウイルス感染症での CS-8958 の標的器官の 1 つである肺での薬物動態を検討するため、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg 単回吸入投与時の気管支肺胞洗浄液中の CS-8958 及び R-125489 濃度を経時的に評価した。R-125489 の肺胞粘液中濃度は、最初の試料採取時点である投与開始 4 時間後に Tmax となり、投与 168 時間後でも各種 A 型及び B 型インフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対する R-125489 の IC_{50}（A/H1N1pdm09 亜型: 1.70 nM、A/H3N2 亜型: 3.98 nM、B 型: 14.86 nM）[1]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. 特別な試験

該当する試験は実施していない。

5. 付録

表 2.7.2.5-1　CS-8958 の濃度推移及び薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

BAL 実施時期	4 時間 N = 6	24 時間 N = 6	72 時間 N = 6	168 時間 N = 6
C_{plasma} (ng/mL) [a]	94.14 (16.394)	2.762 (1.6239)	0.0000 (0.00000)	0.0000 (0.00000)
C_{ELF} (ng/mL)	10250 (2076.6)	3109 (1986.5)	427.6 (312.94)	201.9 (63.713)
C_{AM} (ng/mL)	3143000 (2238000)	3860000 (2251200)	805100 (459490)	228100 (118470)
$AUC_{0\text{-}3.5h}$ (ng·h/mL)	247.4 (39.270)	224.1 (61.637)	211.9 (66.185)	194.4 (77.151)
C_{ELF}/C_{plasma}	109.96 (20.873)	945.09 [b] (424.473)	— [c]	— [c]
C_{AM}/C_{plasma}	33450.23 (21303.160)	1372917.68 [b] (422672.560)	— [c]	— [c]

算術平均値（標準偏差）
a: 測定時点は BAL 実施時期の 30 分前と規定　　b: n = 5　　c: n = 0
BAL: bronchoalveolar lavage　　ELF: epithelial lining fluid　　AM: alveolar macrophage
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-32

表 2.7.2.5-2　R-125489 の濃度推移及び薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

BAL 実施時期	4 時間 N = 6	24 時間 N = 6	72 時間 N = 6	168 時間 N = 6
C_{plasma} (ng/mL) [a]	30.36 (3.7317)	10.16 (3.1002)	5.707 (1.4771)	3.083 (0.68020)
C_{ELF} (ng/mL)	1459 (352.94)	1104 (599.85)	587.0 (329.38)	636.1 (140.24)
C_{AM} (ng/mL)	124800 (60494)	480100 (256000)	296200 (151300)	277100 (129260)
$AUC_{0\text{-}3.5h}$ (ng·h/mL)	48.18 (6.7236)	38.84 (8.1756)	32.75 (11.750)	34.28 (13.467)
C_{ELF}/C_{plasma}	48.79 (13.615)	105.05 (37.640)	100.03 (41.486)	212.05 (52.295)
C_{AM}/C_{plasma}	4092.82 (1921.804)	46180.56 (24881.513)	55661.18 (29640.787)	87159.28 (37548.517)

算術平均値（標準偏差）
a: 測定時点は BAL 実施時期の 30 分前と規定
BAL: bronchoalveolar lavage　　ELF: epithelial lining fluid　　AM: alveolar macrophage
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-35

目次

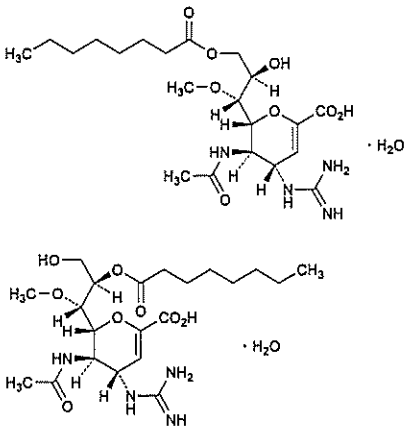
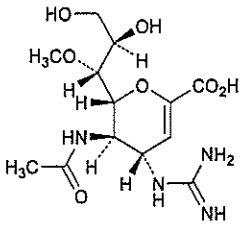
1. 背景及び概観 4
1.1 臨床試験の構成 4
1.2 試験計画 4
1.2.1 対象 5
1.2.2 投与量及び投与方法 6
1.2.2.1 J310 試験 6
1.2.2.2 J311 試験 6
1.2.3 無作為化及び盲検化 7
1.3 評価方法 8
1.3.1 主要評価項目及び副次評価項目 8
1.3.2 解析対象集団 9
1.3.3 統計解析方法 9
1.4 治験実施時期 10
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1 J310 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1） 11
2.2 J311 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1） 12
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 13
3.1 試験対象集団 13
3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団 13
3.1.2 被験者背景 14
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 16
3.2.1 インフルエンザ罹病時間 16
3.2.1.1 J310 試験 16
3.2.1.2 J311 試験 19
3.2.2 体温が平熱に回復するまでの時間 20
3.3 部分集団における結果の比較 22
3.3.1 年齢 22
3.3.1.1 J310 試験 22
3.3.1.2 J311 試験 22
3.3.2 ハイリスク者 23
3.3.3 ウイルス型 23
3.3.4 インフルエンザウイルスワクチン接種の有無 24
3.3.5 インフルエンザ発症から投与終了までの時間 24
3.3.6 マウスピース・マスク 25
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 26

4.1　成人及び 10 歳以上の小児 26
4.2　10 歳未満の小児 26
5.　効果の持続、耐薬性 26
6.　付録 27
6.1　付表 27
6.2　付図 30

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FPD	fine particle dose	微粒子量
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
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した集団

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 (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. 背景及び概観

1.1 臨床試験の構成

有効性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.3.1.1-1 に示す。有効性を評価した試験は、J310 試験（5.3.5.1-1）及び J311 試験（5.3.5.2-1）の 2 試験である。

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

治験略名 治験実施計画書番号 添付資料番号	治験課題名	資料区分
J310 試験 CS8958-B-J310 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－	評価
J311 試験 CS8958-B-J311 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－	評価

1.2 試験計画

有効性を評価した臨床試験の概略を表 2.7.3.1.2-1 に示す。

J310 試験は成人及び 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について、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証することを主目的に無作為化単盲検比較試験として 2016/17 年シーズンに日本で実施した。

J311 試験は 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検討することを目的に非対照非盲検試験として J310 試験と同じ 2016/17 年シーズンに日本で実施した。

表 2.7.3.1.2-1　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 • 腋窩体温が 37.5°C 以上 • 発症から 36 時間以内 • 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 • 腋窩体温が 38.0°C 以上 • 発症から 36 時間以内 • 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: Day 1[a] に CS-8958 160 mg を単回吸入投与 • プラセボ群: Day 1[a] にプラセボを単回吸入投与	• CS-8958 群: 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） • ネブライザ: PARI LC スプリントネブライザー（品番: 023G1007） • マウスピース: 呼気バルブ付きマウスピース（品番: 022E3050） • 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） • ネブライザ: PARI LC スプリントネブライザー（品番: 023G1007） • マウスピース: 呼気バルブ付きマウスピース（品番: 022E3050） • 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 （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 （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	最大の解析対象集団 （full analysis set: FAS）	FAS
被験者数	無作為化された被験者数: 534 名／目標 500 名	組み入れられた被験者数: 173 名／目標 150 名
実施時期	2016/17 年シーズン （2016 年 ■ 月～2017 年 ■ 月）	2016/17 年シーズン （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: 臨床薬理試験（CS8958-B-J109 試験）と同じネブライザ機器を使用

1.2.1　対象

次の基準を満たす 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。

- インフルエンザウイルスキット陽性で治験担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断
- 腋窩体温: 37.5°C 以上（J310 試験）又は 38.0°C 以上（J311 試験）
- インフルエンザ症状が最初に発現してから 36 時間以内
- 年齢: 10 歳以上（J310 試験）又は 10 歳未満（J311 試験）

J310 試験では臨床的に発熱の基準とされる体温として、同意取得時の腋窩体温を 37.5°C 以

上とした。また、一般に小児は成人よりも平熱が高いとされていることから、10 歳未満の小児を対象とした J311 試験では同意取得時の腋窩体温を 38.0℃ 以上とした。

インフルエンザウイルスは一般に症状が発現してから 48 時間以内に増殖のピークに達すると考えられる。CS-8958 はノイラミニダーゼ阻害作用によりウイルス増殖を抑制して効果を発揮する薬剤であることから、症状発現後可能な限り早期に投与することが重要である。よって、CS-8958 の作用機序に基づく有効性をより正確に評価するため、何らかのインフルエンザ症状が最初に発現してから 36 時間以内の患者を対象とした。

プラセボ投与が可能な 10 歳以上の被験者では本剤のプラセボに対する優越性を検証することを目的とし、J310 試験を実施した。また、低年齢の小児にプラセボを投与することは倫理的に困難であることから、J311 試験は被験者を 10 歳未満の年齢区分で設定し、治験担当医師がネブライザによる吸入が可能と判断した患者を対象として年齢下限は設けず非対照非盲検試験として実施した。

いずれの試験でも、同意取得前 1 週間以内にインフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等病原微生物への感染（肺炎、気管支炎、耳炎、副鼻腔炎等）が疑われる患者（二次感染を含む）、及びインフルエンザウイルス感染症と区別できない症状（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）が認められた患者（インフルエンザウイルス感染症発症日時以降は除く）は対象から除外した。

1.2.2　投与量及び投与方法

1.2.2.1　J310 試験

J310 試験の用法・用量は、160 mg 単回吸入投与とした。

本剤が吸入粉末剤の投与量と同程度の微粒子量（fine particle dose: FPD）を示す投与量であれば類似した薬物動態及び同程度の有効性を示すと考えた。本剤の用量を in vitro カスケードインパクターを用いて検討した結果、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。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 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} 値を上回った。安全性にも特段の問題は認められなかった。以上から、J310 試験では成人及び 10 歳以上の小児患者に対して吸入粉末剤 40 mg 単回吸入投与時を下回らない有効性が期待される本剤 160 mg 単回吸入投与を被験薬の用法・用量として設定した。

被験薬は生理食塩液に懸濁してからネブライザに充填した。被験者はネブライザに充填されコンプレッサーで霧化された被験薬をマウスピース又はマスクから吸入した。

1.2.2.2　J311 試験

J311 試験の用法・用量は、160 mg 単回吸入投与とした。

本剤と吸入粉末剤の投与量が同程度の FPD を示せば類似した薬物動態及び同程度の有効性を示すと考え、米国薬局方に定める健康小児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）に基づき本剤の用量を in vitro カスケードインパクターを用いて検討した。その結果、本剤 160 mg の FPD は 1 歳から 9 歳の小児で吸入粉末剤 20 mg の規格値と同程度以上であったことから、160 mg 単回吸入によって CS-8958 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 が得られると考えられた。以上から、J311 試験では 10 歳未満の小児患者に対して、吸入粉末剤 20 mg 単回吸入投与時を下回らない有効性が期待される本剤 160 mg 単回吸入投与を被験薬の用法・用量として設定した。

被験薬は生理食塩液に懸濁してからネブライザに充填した。被験者はネブライザに充填されコンプレッサーで霧化された被験薬をマウスピース又はマスクから吸入した。

1.2.3　無作為化及び盲検化

J310 試験では、ハイリスク者（定義は 2.7.3.3.3.2 参照）とハイリスク者に該当しない被験者で別々に割付表を作成した。ハイリスク者に該当しない被験者を、インフルエンザ罹病時間に影響を与えると考えられた 2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無及びウイルス型（インフルエンザウイルスキットによる判定）を因子とした層別置換ブロック法を用いて CS-8958 群又はプラセボ群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。ハイリスク者も、置換ブロック法を用いて CS-8958 群又はプラセボ群に 1:1 の比で無作為に割り付けた。

J310 試験の盲検化の水準は単盲検とした。本剤の主薬である CS-8958 は生理食塩液に対して溶解度が低く、用時調製時に生理食塩液を添加すると白色の懸濁液となる一方、プラセボ製剤は添加剤であるチロキサポールのみを含有し、調製後に溶解して無色透明の液剤となる。また、本邦でインフルエンザウイルス感染症罹患者の多くが受診するクリニックでは薬剤師が常勤することはまれで、医師 2 名以上の常勤体制で診療を行うことも少ない。これらの背景を踏まえると、治験担当医師が治験薬調製も行う場合、調製後の外観識別不能性が確保できず二重盲検下の実施が困難であると考えられたため、単盲検試験（被験者盲検）で実施することとした。治験薬はラベルで包装し、調製前の外観上の識別不能性を確保するとともに治験薬調製者が治験薬の取り扱いについて十分に留意し、被験者及びその代諾者に対する盲検性を担保することとした。治験薬調製者に対しては治験薬調製時に識別不能性を担保できなかった可能性があるが、緊急時を除き治験担当医師に対して割付情報は開示しなかった。有効性の各評価項目は、被験者が記載する患者日記に記載された体温とインフルエンザ症状に基づいて評価され、被験者及び代諾者に対しては治験薬をラベル包装することで調製前の外観識別不能性を確保するとともに、治験薬調製者が治験薬の取り扱いについて十分に留意することで、被験者に対する薬剤割付の盲検性を確保した。以上から、有効性検証に対するバイアスを最小化し、単盲検下でも二重盲検に近い状態を維持できると考えた。

J311 試験は非対照試験のため無作為化及び盲検化は行わなかった。

1.3　評価方法

1.3.1　主要評価項目及び副次評価項目

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 2.7.3.1.3-1 に示す。

表 2.7.3.1.3-1　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 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 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 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） 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 インフルエンザ罹病時間（体温の基準: 36.9°C 以下） 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 体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間 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、これらの臨床症状により患者は日常生活の維持が困難となる。インフルエンザ症状が改善するまでの時間を短縮することは臨床的に重要であり、FDA の抗インフルエンザ薬開発ガイドラインでも症状改善時間を主要評価とすることが推奨されていることから、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 5 歳未満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。

また、客観的な指標である体温について、J310 試験では平熱（36.9°C 以下）に回復するまでの時間、J311 試験では 37.4°C 以下に回復するまでの時間を副次評価項目として設定した。

J310 試験では被験者が、J311 試験では代諾者が、Day 1 帰宅後から Day 15 までの間インフルエンザ症状の観察及び体温の測定を行い、患者日記にその結果を記入した。インフルエンザ症状の程度は、表 2.7.3.1.3-2 を目安に判定した。

表 2.7.3.1.3-2　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）

1.3.2　解析対象集団

J310 試験、J311 試験ともに、インフルエンザウイルスキットの判定結果が陽性で、かつ治験薬を投与し有効性データを有する被験者集団を、最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。また、FAS のうち、ウイルス検査によるインフルエンザウイルス感染の判定結果が陽性で、治験薬投与を完了し、登録基準違反などの重大な治験実施計画書違反がない被験者集団を、治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set: PPS）とした。ウイルス検査によるインフルエンザウイルス感染の判定はウイルス型同定検査が陽性、又はウイルス抗体価の比（治験薬投与後／投与前）が 4 倍以上のいずれかを満たす場合、陽性と定義した。

両試験ともに、有効性の主たる解析対象集団は FAS とした。なお、FAS と PPS の両方を対象とした解析を行い、結果の頑健性を検討した。

1.3.3　統計解析方法

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間に対する統計解析方法を以下に示す。

J310 試験の主解析では、有意水準 5%（両側）で 2016/17 年シーズンのインフルエンザ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行った。J311 試験では、インフルエンザ罹病時間の要約統計量を算出した。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た最終測定時刻で打ち切りとして扱った。

J310 試験の副次解析では、一般化ウィルコクソン検定による群間比較を行った。また、プラセボ群と CS-8958 群のインフルエンザ罹病時間の中央値の差を算出し、その 95%信頼区間を一般化ウィルコクソン検定統計量に基づき算出した。さらに、インフルエンザ罹病時間について、Cox 回帰を用いて CS-8958 群とプラセボ群のハザード比及びその 95%信頼区間を算

出した。この際、ワクチン接種の有無、ウイルス型、同意取得時の体温、喫煙の有無、インフルエンザ発症から投与終了までの時間、性別等、インフルエンザ罹病時間に影響を与えると考えられる因子を共変量とした解析も実施した（表 2.7.3.1.3-3）。

- i)、ii)、iv)、v)、及び vii)を共変量とした解析
- i)～vii)のそれぞれを共変量とした解析
- i)～vii)のすべてを共変量とした解析

表 2.7.3.1.3-3　インフルエンザ罹病時間に対する Cox 回帰の共変量: J310 試験

	共変量	区分
i)	ウイルス型	A/H1N1、A/H3N2、B、混合型、陰性
ii)	ベースラインにおけるインフルエンザ総症状スコア	（連続量）
iii)	同意取得時の体温	38.5 未満、38.5 以上
iv)	喫煙の有無	なし、あり
v)	性別	男、女
vi)	インフルエンザ発症から投与終了までの時間	24 未満、24 以上
vii)	2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし、あり

1.4　治験実施時期

J310 試験及び J311 試験は、いずれも 2016/17 年インフルエンザシーズンに実施した。

当該シーズンでのウイルス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 月下旬の流行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[1]。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 J310 試験（添付資料番号 5.3.5.1-1）

J310 試験は成人及び 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、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についてプラセボに対する優越性を検証することを主目的に、プラセボを対照とした 2 群の無作為化単盲検比較試験として実施した。有効性の主要評価項目はインフルエンザ罹病時間とした。

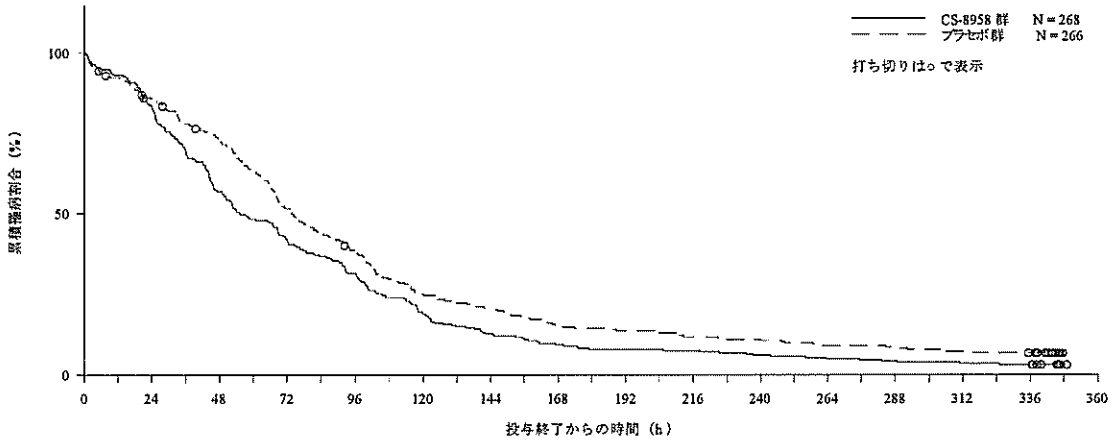
有効性の主たる解析対象集団である FAS は CS-8958 160 mg 群 268 名、プラセボ群 266 名であった。

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.1-1 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 FAS での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た（層別一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.002$）。FAS でのインフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は、CS-8958 群で 55.3（48.9～68.8）h、プラセボ群で 73.6（67.8～84.3）h であった。CS-8958 群とプラセボ群のインフルエンザ罹病時間の中央値の差（95%信頼区間）は−18.3（−23.6～−3.8）h であり、ワクチン接種の有無で層別しない一般化ウィルコクソン検定でも CS-8958 群のインフルエンザ罹病時間は、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: $P = 0.004$）。

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）であった。死亡、重篤な有害事象、重要な有害事象（インフルエンザ異常行動・言動）、及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

図 2.7.3.2.1-1　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

2.2　J311 試験（添付資料番号 5.3.5.2-1）

J311 試験は 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、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することを目的に、非対照非盲検試験として実施した。有効性の主要評価項目はインフルエンザ罹病時間とした。

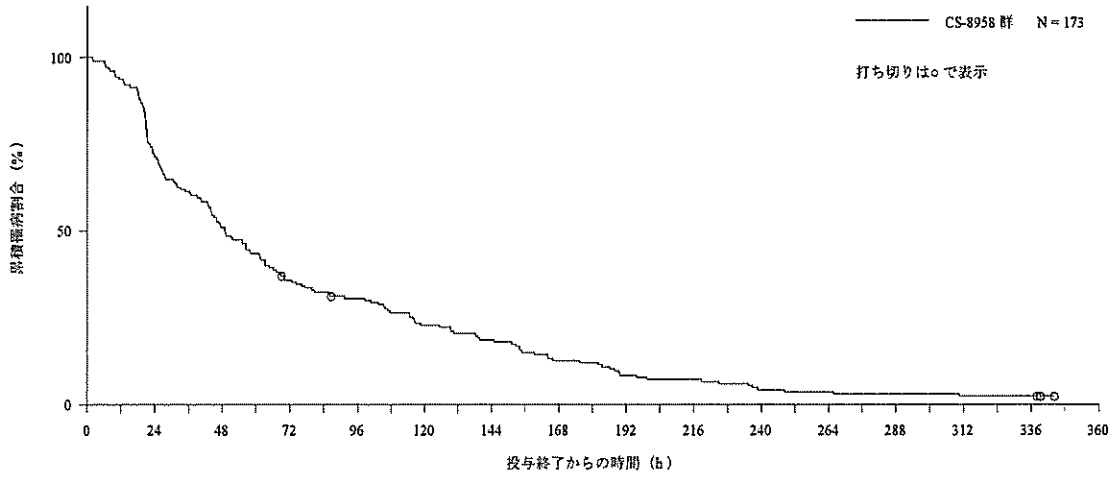
有効性の主たる解析対象集団である FAS は 173 名であった。

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.2-1 に示す。

FAS での、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（体温の基準: 37.4°C 以下）の中央値（95%信頼区間）は、49.0（43.0～61.0）h であった。副次評価項目である体温の基準を 37.2°C 又は 36.9°C 以下とした場合のインフルエンザ罹病時間の中央値（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。

有害事象発現率は 20.2%（35/173）であった。死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重要な有害事象（インフルエンザ異常行動・言動）が 1 件認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、処置なしで消失した。

図 2.7.3.2.2-1　インフルエンザ罹病時間（FAS）: J311 試験



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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の内訳及び解析対象集団

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

J310 試験では、治験薬を投与した被験者 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。中止被験者は 8 名（CS-8958 群 1 名、プラセボ群 7 名）であり、中止理由の内訳は、被験者からの中止の申し出が 6 名（CS-8958 群 1 名、プラセボ群 5 名）、被験者が来院しなかったためがプラセボ群 1 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プラセボ群 1 名であった。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。

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。中止被験者は 3 名であり、中止理由の内訳は、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ためが 2 名、被験者から中止の申し出が 1 名であった。主たる有効性の解析対象集団である FAS は、CS-8958 群 173 名であった。

表 2.7.3.3.1-1　被験者の内訳（中止理由の内訳）：J310 試験及び J311 試験

		J310 試験			J311 試験
		CS-8958 群	プラセボ群	全体	CS-8958 群
組み入れられた被験者数		—	—	538	173
無作為化された被験者数		268	266	534	—
完了被験者数		267	259	526	170
中止被験者数		1	7	8	3
中止理由の内訳	被験者の申し出	1	5	6	1
	有害事象	0	0	0	2
	適格性違反	0	0	0	0
	被験者が来院せず	0	1	1	0
	死亡	0	0	0	0
	その他	0	1	1	0

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-1 及び表 15.1-2、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-1 及び表 15.1-2

表 2.7.3.3.1-2　有効性解析集団の内訳: J310 試験及び J311 試験

解析対象集団	J310 試験			J311 試験
	CS-8958 群	プラセボ群	全体	CS-8958 群
	N = 268	N = 266	N = 534	N = 173
FAS	268	266	534	173
PPS	249	246	495	153

N: 無作為化された被験者数（J310 試験）、組み入れられた被験者数（J311 試験）
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-3、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-3

3.1.2　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（FAS）を表 2.7.3.3.1-3 に示す。

J310 試験では、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、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）であり、5 歳未満の小児ではマスクを使用する被験者の割合が高かった。

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。

表 2.7.3.3.1-3　被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：
J310 試験及び J311 試験（1/2）

		J310 試験			J311 試験
		CS-8958 群 (N = 268)	プラセボ群 (N = 266)	全体 (N = 534)	CS-8958 群 (N = 173)
項目		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
年齢（歳）	3 歳未満	—	—	—	27 (15.6)
	3～4 歳	—	—	—	44 (25.4)
	5 歳以上	—	—	—	102 (59.0)
	10～18 歳	92 (34.3)	66 (24.8)	158 (29.6)	—
	19～64 歳	167 (62.3)	189 (71.1)	356 (66.7)	—
	65 歳以上	9 (3.4)	11 (4.1)	20 (3.7)	—
	算術平均値±標準偏差	30.3 ± 16.6	33.1 ± 17.0	31.7 ± 16.8	5.1 ± 2.4
	中央値（最小値, 最大値）	28.5 (10, 72)	32.0 (10, 79)	30.0 (10, 79)	5.0 (0, 9)
年齢（高齢者）	65 歳未満	259 (96.6)	255 (95.9)	514 (96.3)	—
	65 歳以上	9 (3.4)	11 (4.1)	20 (3.7)	—
性別	男	135 (50.4)	143 (53.8)	278 (52.1)	97 (56.1)
	女	133 (49.6)	123 (46.2)	256 (47.9)	76(43.9)
喫煙状況	これまでに喫煙したことがない	189 (70.5)	176 (66.2)	365 (68.4)	—
	過去に喫煙していた	32 (11.9)	44 (16.5)	76 (14.2)	—
	現在も喫煙している	47 (17.5)	46 (17.3)	93 (17.4)	—
体重（kg）	20 kg 未満	—	—	—	105 (60.7)
	20～30 kg 未満	—	—	—	58 (33.5)
	30～40 kg 未満	—	—	—	10 (5.8)
	40 kg 以上	—	—	—	0 (0.0)
	算術平均値±標準偏差	—	—	—	18.79 ± 5.78
	中央値（最小値, 最大値）	—	—	—	17.80 (9.0, 37.0)
ハイリスク因子	なし	247 (92.2)	249 (93.6)	496 (92.9)	162 (93.6)
	あり	21 (7.8)	17 (6.4)	38 (7.1)	11 (6.4)
	高齢者（65 歳以上）	9 (3.4)	11 (4.1)	20 (3.7)	—
	ハイリスク合併症[a]	13 (4.9)	8 (3.0)	21 (3.9)	11 (6.4)
合併症	なし	168 (62.7)	174 (65.4)	342 (64.0)	126 (72.8)
	あり	100 (37.3)	92 (34.6)	192 (36.0)	47 (27.2)
	慢性呼吸器疾患	9 (3.4)	4 (1.5)	13 (2.4)	11 (6.4)
	代謝性疾患	5 (1.9)	3 (1.1)	8 (1.5)	0 (0.0)
	慢性腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性心疾患	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)
	その他	95 (35.4)	90 (33.8)	185 (34.6)	42 (24.3)

a: 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、腎機能障害
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）　表 15.1-5、表 15.1-9、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-5、表 15.1-9

表 2.7.3.3.1-3　被験者の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）：
J310 及び J311 試験（2/2）

項目		J310 試験 CS-8958 群 (N = 268) n (%)	J310 試験 プラセボ群 (N = 266) n (%)	J310 試験 全体 (N = 534) n (%)	J311 試験 CS-8958 群 (N = 173) n (%)
同意取得時の体温（°C）	38.5°C 未満	161 (60.1)	164 (61.7)	325 (60.9)	37 (21.4)
	38.5°C 以上	107 (39.9)	102 (38.3)	209 (39.1)	136 (78.6)
	算術平均値±標準偏差	38.34 ± 0.63	38.29 ± 0.62	38.31 ± 0.63	39.01 ± 0.69
	中央値（最小値, 最大値）	38.20 (37.5, 40.0)	38.20 (37.5, 40.0)	38.20 (37.5, 40.0)	38.90 (38.0, 41.3)
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（h）	12 時間未満	44 (16.4)	32 (12.0)	76 (14.2)	142 (82.1)
	12 時間以上～24 時間未満	144 (53.7)	132 (49.6)	276 (51.7)	
	24 時間以上～36 時間未満	76 (28.4)	91 (34.2)	167 (31.3)	28 (16.2)
	36 時間以上	4 (1.5)	11 (4.1)	15 (2.8)	3 (1.7)
	算術平均値±標準偏差	19.55 ±8.02	21.54 ±8.47	20.54 ±8.30	16.32 ±8.31
	中央値（最小値, 最大値）	19.16 (1.3, 37.1)	21.39 (1.2, 49.6)	20.34 (1.2, 49.6)	16.22 (1.7, 36.8)
2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし	194 (72.4)	195 (73.3)	389 (72.8)	112 (64.7)
	あり	74 (27.6)	71 (26.7)	145 (27.2)	61 (35.3)
ウイルス感染の判定	陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	陽性	268 (100.0)	266 (100.0)	534 (100.0)	172 (99.4)
	A/H1N1 型	1 (0.4)	5 (1.9)	6 (1.1)	4 (2.3)
	A/H3N2 型	262 (97.8)	258 (97.0)	520 (97.4)	161 (93.1)
	B 型	4 (1.5)	3 (1.1)	7 (1.3)	7 (4.0)
	混合型	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
投与方法	マウスピース	266 (99.3)	265 (99.6)	531 (99.4)	82 (47.4)
	マスク	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.6)	91 (52.6)

a: 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、腎機能障害
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-5、表 15.1-9、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-5、表 15.1-9、M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-11、表 3-13

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　インフルエンザ罹病時間

3.2.1.1　J310 試験

インフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.2-1 及び表 2.7.3.6.1-1 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 2.7.3.3.2-1　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-B-J310）　表 15.2-1、表 15.2-5

インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.2.1-1 及び図 2.7.3.6.2-1 に示す。全体及びワクチン接種あり・なしの各層のいずれでも、プラセボ群と比較して、CS-8958 群でのインフルエンザ罹病時間の累積罹病割合は、治験薬投与後約 24 時間までは同程度であり、その後は低値で推移した。

打ち切り被験者の割合は CS-8958 群 3.0%（8/268）、プラセボ群 9.0%（24/266）であった。打ち切り理由の内訳は、CS-8958 群では「すべてのインフルエンザ症状の改善が 21.5 時間以上継続することが確認できなかったため」が 8 名、プラセボ群では「すべてのインフルエンザ症状の改善が 21.5 時間以上継続することが確認できなかったため」が 17 名、「治験中止のため」が 7 名であった。

PPS でのインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.6.1-2、表 2.7.3.6.1-3、及び図 2.7.3.6.2-2 に示す。PPS の結果は FAS と同様であった。

FAS を対象として、インフルエンザ罹病時間について Cox 回帰を用いて CS-8958 群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3.2-2 に示す。

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: $P = 0.004$)。

PPS での結果も、FAS と同様であった。

表 2.7.3.3.2-2　インフルエンザ罹病時間（プラセボ群と CS-8958 群の Cox 回帰、FAS）：J310 試験

比較	ハザード比 [a]	95%信頼区間	*P* 値
CS-8958 群 － プラセボ群	1.289	1.082, 1.537	0.0046

a: プラセボ群に対するハザード比として算出
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）　表 15.2-7

インフルエンザ罹病時間について、影響を与えると考えられる背景因子を共変量とした解析を行った。共変量は、ウイルス型（A/H1N1、A/H3N2、B、混合型、陰性）、ベースラインにおけるインフルエンザ総症状スコア、同意取得時の体温（38.5°C 未満、38.5°C 以上）、喫煙の有無、性別、インフルエンザ発症から投与終了までの時間（24 時間未満、24 時間以上）、2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無（あり、なし）とした。

インフルエンザ罹病時間では、ウイルス型の混合型、ベースラインにおけるインフルエンザ総症状スコア、喫煙の有無、及び性別が有意な共変量として検出された。ベースラインにおけるインフルエンザ総症状スコアが高いとインフルエンザ罹病時間は長く、女性と比較して男性が、喫煙なしと比較して喫煙ありが、インフルエンザ罹病時間は短かった。ウイルス型は他の型と比較して混合型のインフルエンザ罹病時間が短かったが、混合型に該当する被験者はプラセボ群の 1 名のみであった。

FAS を対象として、インフルエンザ罹病時間について、共変量で調整した Cox 回帰を用いて CS-8958 群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3.2-3 に示す。FAS での 5 種類の共変量、7 種類の共変量、及びそれぞれの共変量で調整したとき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ハザード比は 1.261～1.307 であった。いずれも 95%信頼区間の下限は 1 を上回り、共変量で調整しない結果と比べ、ハザード比に大きな違いは認められなかった。

PPS での結果も、FAS と同様であった。

表 2.7.3.3.2-3　インフルエンザ罹病時間（共変量で調整した Cox 回帰、FAS）：J310 試験

	共変量	ハザード比	95%信頼区間	*P* 値
i)	ウイルス型	1.261	1.057, 1.504	0.0099
ii)	ベースラインにおけるインフルエンザ総症状スコア	1.273	1.068, 1.517	0.0071
iii)	同意取得時の体温	1.291	1.083, 1.539	0.0043
iv)	喫煙の有無	1.307	1.096, 1.559	0.0028
v)	性別	1.292	1.084, 1.540	0.0042
vi)	インフルエンザ発症から投与終了までの時間	1.283	1.074, 1.532	0.0060
vii)	2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	1.295	1.087, 1.544	0.0039
i)、ii)、iv)、v)、及び vii)		1.276	1.069, 1.524	0.0070
i) ～vii) のすべて		1.269	1.060, 1.518	0.0094

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）　表 15.2-9

3.2.1.2　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 2.7.3.3.2-4 及び図 2.7.3.2.2-1 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。打ち切り被験者の割合は 3.5%（6/173）であり、打ち切り理由の内訳は、「すべてのインフルエンザ症状の改善が 21.5 時間以上継続することが確認できなかったため」が 4 名、「治験中止のため」が 2 名であった。

PPS でも FAS と同様の結果であった（表 2.7.3.6.1-4 及び図 2.7.3.6.2-3）。

表 2.7.3.3.2-4　インフルエンザ罹病時間（体温基準 37.4°C 以下、FAS）：J311 試験

	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

なお、J311 試験では副次評価項目として、体温の基準を 37.2°C 以下又は 36.9°C 以下とした場合のインフルエンザ罹病時間を設定した。FAS での要約統計量を表 2.7.3.3.2-5 に示す。

FAS での、インフルエンザ罹病時間（体温の基準: 37.2°C 以下）の中央値（95%信頼区間）は 56.5（46.8～66.3）h、インフルエンザ罹病時間（体温の基準: 36.9°C 以下）の中央値（95%信頼区間）は、70.4（63.4～92.7）h であった。

PPS でも、FAS と同様の結果であった。

表 2.7.3.3.2-5　インフルエンザ罹病時間
（体温基準: 37.2°C 以下及び 36.9°C 以下、FAS）：J311 試験

	体温基準: 37.2°C 以下	体温基準: 36.9°C 以下
被験者数	173	173
算術平均値	83.1	109.0
標準偏差	76.4	89.0
最小値	2.1	2.1
最大値	346.1	346.3
中央値 [a]	56.5	70.4
中央値の 95%信頼区間 [a]	46.8, 66.3	63.4, 92.7

単位: h
a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）　表 15.2-5 及び表 15.2-7

3.2.2　体温が平熱に回復するまでの時間

J310 試験及び J311 試験での体温が平熱に回復するまでの時間を表 2.7.3.3.2-6、図 2.7.3.3.2-1、及び図 2.7.3.3.2-2 に示す。

J310 試験では、体温が平熱（36.9°C 以下）に回復するまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、CS-8958 群で 36.4（33.0～41.3）h、プラセボ群で 51.4（45.7～57.8）h であった。CS-8958 群とプラセボ群の中央値の差（95%信頼区間）は−15.0（−18.6～−7.9）h であり、CS-8958 群の体温が平熱に回復するまでの時間は、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: $P < 0.001$）。

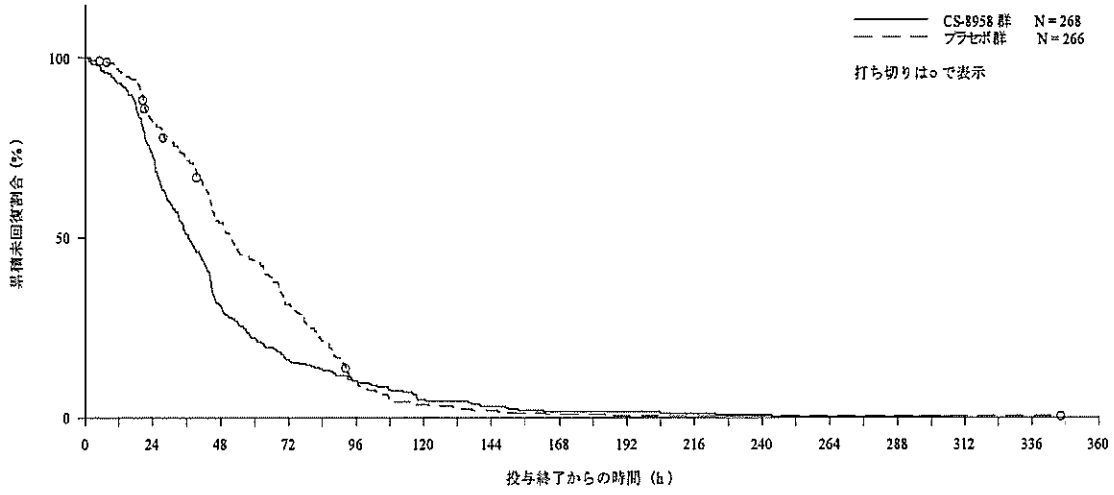
J311 試験では、体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、31.1（25.8～33.7）h であった。

表 2.7.3.3.2-6　体温が平熱に回復するまでの時間（FAS）: J310 試験及び J311 試験

	J310 試験（体温の基準: 36.9°C 以下）		J311 試験（体温の基準: 37.4°C 以下）
	CS-8958 群	プラセボ群	CS-8958 群
被験者数	268	266	173
中央値[a]（95%信頼区間）[a]	36.4 (33.0, 41.3)	51.4 (45.7, 57.8)	31.1 (25.8, 33.7)
中央値の差[b]（95%信頼区間）[c]	−15.0 (−18.6, −7.9)	—	—
P 値[d]	< 0.0001	—	—

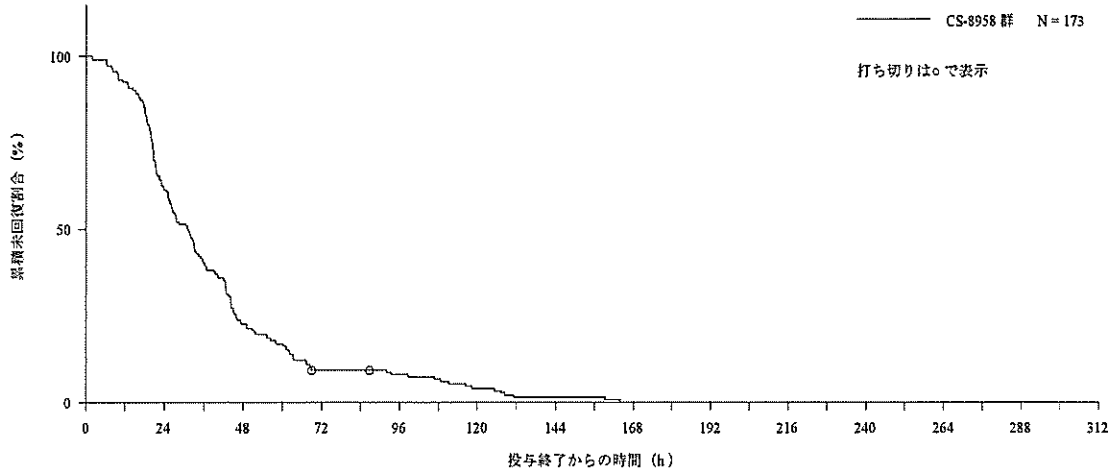
単位: h
a: Kaplan-Meier 法により推定
b: （CS-8958 群 − プラセボ群）として算出
c: 一般化ウィルコクソン検定統計量に対する P 値関数に基づき算出
d: プラセボ群を対照群とした一般化ウィルコクソン検定
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-11、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.2-11

図 2.7.3.3.2-1　体温が平熱に回復するまでの時間（FAS）: J310 試験



Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）図 15.2-5

図 2.7.3.3.2-2　体温が平熱（37.4°C）に回復するまでの時間（FAS）：J311 試験



Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）図 15.2-9

J310 試験で体温が平熱に回復するまでの時間について Cox 回帰を用いて CS-8958 群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3.2-7 に示す。

FAS での体温が平熱に回復するまでの時間について、CS-8958 群のプラセボ群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.330（1.118～1.581）であり、統計的に有意に早い回復が認められた（Cox 回帰: $P = 0.001$）。

表 2.7.3.3.2-7　体温が平熱に回復するまでの時間
（プラセボ群と CS-8958 群の Cox 回帰、FAS）：J310 試験

比較	ハザード比 [a]	95%信頼区間	*P* 値
CS-8958 群 － プラセボ群	1.330	1.118, 1.581	0.0013

a: プラセボ群に対するハザード比として算出
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-15

J310 試験で体温が平熱に回復するまでの時間について共変量で調整した Cox 回帰を用いて CS-8958 群とプラセボ群とを比較した結果を表 2.7.3.3.2-8 に示す。

FAS での 5 種類の共変量、7 種類の共変量、及びそれぞれの共変量で調整したときの体温が平熱に回復するまでの時間について、CS-8958 群のプラセボ群に対するハザード比は 1.293～1.376 であった。いずれも 95%信頼区間の下限は 1 を上回り、共変量で調整しない結果と比べ、ハザード比に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.2-8　体温が平熱に回復するまでの時間（共変量で調整した Cox 回帰、FAS）：J310 試験

共変量	ハザード比	95%信頼区間	*P* 値
i)　ウイルス型	1.293	1.085, 1.541	0.0041
ii)　ベースラインにおけるインフルエンザ総症状スコア	1.327	1.116, 1.578	0.0013
iii)　同意取得時の体温	1.376	1.157, 1.637	0.0003
iv)　喫煙の有無	1.340	1.127, 1.594	0.0009
v)　性別	1.332	1.121, 1.584	0.0012
vi)　インフルエンザ発症から投与終了までの時間	1.340	1.126, 1.594	0.0010
vii)　2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	1.325	1.114, 1.576	0.0015
i)、ii)、iv)、v)、及び vii)	1.306	1.095, 1.557	0.0029
i) ～vii) のすべて	1.358	1.138, 1.621	0.0007

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-17

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　年齢

3.3.1.1　J310 試験

年齢別のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.3-1 に示す。

いずれの年齢層でも CS-8958 群のインフルエンザ罹病時間はプラセボ群より短かった。したがって、すべての年齢層で本剤はインフルエンザウイルス感染症に対し治療効果を示すと考える。

表 2.7.3.3.3-1　年齢別の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	中央値[a]（95%信頼区間）（h）	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）
10 歳以上 18 歳以下	92	75.5（46.5, 96.4）	66	82.5（56.3, 96.6）
19 歳以上 64 歳以下	167	52.8（45.6, 66.9）	189	71.5（66.7, 84.3）
65 歳以上	9	42.9（1.1, 156.2）	11	71.1（48.0, 165.8）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-48

3.3.1.2　J311 試験

年齢別（5 歳未満、5 歳以上）のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.3-2 に示す。また、7 歳未満／7 歳以上、3 歳未満／3 歳以上の年齢別のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.6.1-5 及び表 2.7.3.6.1-6 に示す。

年齢別のインフルエンザ罹病時間は、5 歳以上と比較して 5 歳未満で長い傾向があったものの、その差は小さく、また年齢別の体温が平熱（37.4°C）まで回復するまでの時間には差が認められなかったため（表 2.7.3.6.1-7 参照）、年齢による有効性への影響はないと考える。

表 2.7.3.3.3-2　年齢別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）
5 歳未満	71	57.8（45.9, 105.2）
5 歳以上	102	43.9（31.0, 56.5）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 2-2

3.3.2　ハイリスク者

インフルエンザウイルス感染症罹患後に重症化するリスクが高いハイリスク者では、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い。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。各試験でハイリスク者に該当する患者を集積し、有効性を検討した。

J310 試験及び J311 試験のハイリスク因子有無別のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.3-3 に示す。

J310 試験のハイリスク者での CS-8958 群のインフルエンザ罹病時間はプラセボ群より短かった。したがって、ハイリスク者でも本剤はインフルエンザウイルス感染症に対し治療効果を示すと考える。J311 試験のハイリスク者でのインフルエンザ罹病時間の中央値は、非ハイリスク者と比較してやや長かったものの、J310 試験のプラセボ群のハイリスク者での値より短かった。したがって、10 歳未満のハイリスク者でも本剤はインフルエンザウイルス感染症に対し治療効果を示すと考える。

表 2.7.3.3.3-3　ハイリスク因子有無別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：
J310 試験及び J311 試験

	J310 試験				J311 試験	
	CS-8958 群		プラセボ群		CS-8958 群	
	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）
ハイリスク因子[b]なし	247	55.1（48.9, 69.1）	249	73.5（67.0, 84.5）	162	47.0（40.2, 58.1）
ハイリスク因子[b]あり	21	57.8（23.3, 114.0）	17	82.5（48.8, 117.1）	11	68.2（30.6, 129.4）

a: Kaplan-Meier 法により推定
b: 高齢者（65 歳以上）（J310 試験のみ）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
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-48、M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票（追加） 表 1-1

3.3.3　ウイルス型

ウイルス型別のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.3-4 に示す。

J310 試験では、2016/17 シーズンの流行株であり当該試験でも被験者の大勢を占めた A/H3N2 型のサブグループでは、インフルエンザ罹病時間はプラセボ群と比較して CS-8958 群で短かった。A/H3N2 型以外のサブグループでは、被験者数が限られており、評価は困難であった。J311 試験では、A/H3N2 型のサブグループでのインフルエンザ罹病時間は J310 試験のプラセボ群と比較して短かった。A/H3N2 型以外のサブグループでは被験者数が限られており、評価は困難であった。

表 2.7.3.3.3-4　ウイルス型別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：J310 試験及び J311 試験

	J310 試験				J311 試験	
	CS-8958 群		プラセボ群		CS-8958 群	
	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）(h)	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）(h)	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）(h)
A/H1N1 型	1	92.5（—）	5	260.9（71.5, —）	4	36.1（20.0, 265.7）
A/H3N2 型	262	54.7（48.7, 68.8）	258	73.5（67.0, 82.5）	161	47.1（40.2, 57.8）
B 型	4	86.6（28.7, 118.0）	3	73.2（7.5, 292.1）	7	85.8（20.0, 164.0）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-50、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.2-51

3.3.4　インフルエンザウイルスワクチン接種の有無

インフルエンザウイルスワクチン接種有無別のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.3-5 に示す。

J310 試験では、ワクチン接種あり、ワクチン接種なしのいずれのサブグループでもインフルエンザ罹病時間はプラセボ群と比較して CS-8958 群で短かった。J311 試験では、サブグループ間でインフルエンザ罹病時間の中央値に明らかな違いは認められなかった。したがって、インフルエンザウイルスワクチン接種有無にかかわらず、本剤はインフルエンザウイルス感染症に対し治療効果を示すと考える。

表 2.7.3.3.3-5　インフルエンザウイルスワクチン接種有無別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：J310 試験及び J311 試験

	J310 試験				J311 試験	
	CS-8958 群		プラセボ群		CS-8958 群	
	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）(h)	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）(h)	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）(h)
ワクチン接種なし	194	52.0（44.7, 65.8）	195	73.1（67.7, 84.3）	112	49.1（36.8, 61.0）
ワクチン接種あり	74	72.3（52.9, 93.4）	71	78.9（62.0, 94.0）	61	49.0（31.0, 69.8）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-1、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.2-51

3.3.5　インフルエンザ発症から投与終了までの時間

インフルエンザ発症から投与終了までの時間別のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.3-6

に示す。

J310 試験では、発症から投与終了までの時間が 24 時間未満及び 24 時間以上のいずれのサブグループでも、インフルエンザ罹病時間はプラセボ群と比較して CS-8958 群で短かった。J311 試験では、サブグループ間でインフルエンザ罹病時間の中央値に明らかな違いは認められなかった。したがって、インフルエンザ発症後遅くとも 36 時間以内に投与したとき、本剤はインフルエンザウイルス感染症に対し治療効果を示すと考える。

表 2.7.3.3.3-6　インフルエンザ発症から投与終了までの時間別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：J310 試験及び J311 試験

	J310 試験				J311 試験	
	CS-8958 群		プラセボ群		CS-8958 群	
	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）
24 時間未満	188	54.7（47.1, 72.2）	164	69.3（65.5, 78.5）	142	49.0（39.1, 63.1）
24 時間以上	80	57.7（44.7, 71.4）	102	84.5（67.0, 102.5）	31	55.3（23.6, 86.2）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-48、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.2-51

3.3.6　マウスピース・マスク

J311 試験での治験薬投与方法別のインフルエンザ罹病時間を表 2.7.3.3.3-7 に示す。

マスクを使用した場合でインフルエンザ罹病時時間の中央値がやや延長する傾向が認められたが差はわずかであり、吸入投与方法の違いによる有効性への大きな影響はないと考えられる。

表 2.7.3.3.3-7　治験薬投与方法別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	中央値[a]（95%信頼区間）（h）
マウスピース	82	43.9（27.4, 61.7）
マスク	91	55.2（45.1, 68.2）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 2-2

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CS-8958 ネブライザ用吸入剤の臨床推奨用法・用量は、以下に示すように、いずれの年齢層でも 160 mg の単回吸入投与が妥当であると判断した。

4.1 成人及び 10 歳以上の小児

2016/17 年シーズンに実施した成人及び 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対象プラセボ対照優越性検証試験（J310 試験）で、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したとき、主要評価項目である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た（層別一般化ウィルコクソン検定: $P = 0.002$）。ワクチン接種の有無で層別しない一般化ウィルコクソン検定でも CS-8958 群のインフルエンザ罹病時間は、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: $P = 0.004$）。

副次評価項目である体温が平熱に回復するまでの時間も、CS-8958 群で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: $P < 0.001$）。

以上から、CS-8958 ネブライザ用吸入剤の臨床推奨用法・用量は 160 mg 単回吸入投与が妥当であると考えた。

4.2 10 歳未満の小児

J310 試験と同シーズンに実施した 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対象非対照非盲検試験（J311 試験）で、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したとき、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（体温の基準: 37.4°C 以下）の中央値（95%信頼区間）は、49.0（43.0～61.0）h であった。また、副次評価項目として設定した体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、31.1（25.8～33.7）h であった。

成人及び 10 歳以上の小児を対象として実施し、プラセボに対する優越性が検証された J310 試験では、主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は、CS-8958 群で 55.3（48.9～68.8）h、プラセボ群で 73.6（67.8～84.3）h であった。副次評価項目である体温が平熱（36.9°C 以下）に回復するまでの時間は、CS-8958 群で 36.4（33.0～41.3）h、プラセボ群で 51.4（45.7～57.8）h であった。J310 試験と J311 試験では主要評価項目の定義及び副次評価項目の体温の基準が同一ではないものの、J311 試験のいずれの評価項目の中央値も J310 試験のプラセボ群と比べて短く、J310 試験の CS-8958 群と同程度であった。

以上から、10 歳未満の小児に対しても CS-8958 ネブライザ用吸入剤の臨床推奨用法・用量は 160 mg 単回吸入投与が妥当であると考えた。

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。

6. 付録

6.1 付表

表 2.7.3.6.1-1　インフルエンザ罹病時間（層別、FAS）：J310 試験

層		CS-8958 群	プラセボ群
ワクチン接種あり	被験者数	74	71
	算術平均値	91.3	101.3
	標準偏差	80.8	91.5
	最小値	0.5	1.0
	最大値	346.8	346.0
	中央値[a]	72.3	78.9
	中央値の 95%信頼区間[a]	52.9, 93.4	62.0, 94.0
	P 値[b]	0.4568	—
ワクチン接種なし	被験者数	194	195
	算術平均値	77.3	98.0
	標準偏差	72.8	88.9
	最小値	0.4	0.2
	最大値	349.0	347.9
	中央値[a]	52.0	73.1
	中央値の 95%信頼区間[a]	44.7, 65.8	67.7, 84.3
	P 値[b]	0.0033	—
全体	*P* 値[c]	0.0024	—

単位: h
a: Kaplan-Meier 法により推定
b: プラセボ群を対照群とした一般化ウィルコクソン検定
c: プラセボ群を対照群とした層別一般化ウィルコクソン検定
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）　表 15.2-1

表 2.7.3.6.1-2　インフルエンザ罹病時間（層別、PPS）：J310 試験

層		CS-8958 群	プラセボ群
ワクチン接種あり	被験者数	65	64
	算術平均値	90.1	95.8
	標準偏差	78.5	86.0
	最小値	0.5	1.0
	最大値	346.8	346.0
	中央値 [a]	72.4	77.9
	中央値の 95%信頼区間 [a]	52.6, 93.4	56.9, 91.4
	P 値 [b]	0.6837	—
ワクチン接種なし	被験者数	184	182
	算術平均値	76.2	95.6
	標準偏差	72.3	88.0
	最小値	0.4	0.2
	最大値	349.0	347.8
	中央値 [a]	50.3	70.2
	中央値の 95%信頼区間 [a]	44.7, 58.3	66.7, 78.7
	P 値 [b]	0.0058	—
全体	*P* 値 [c]	0.0053	—

単位: h
a: Kaplan-Meier 法により推定
b: プラセボ群を対照群とした一般化ウィルコクソン検定
c: プラセボ群を対照群とした層別一般化ウィルコクソン検定
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-2

表 2.7.3.6.1-3　インフルエンザ罹病時間（PPS）：J310 試験

	CS-8958 群	プラセボ群
被験者数	249	246
算術平均値	79.8	95.7
標準偏差	74.1	87.3
最小値	0.4	0.2
最大値	349.0	347.8
中央値 [a]	53.9	71.5
中央値の 95%信頼区間 [a]	45.8, 68.8	66.7, 78.9
中央値の差 [b]	−17.6	—
中央値の差の 95%信頼区間 [c]	−22.7, −2.5	—
P 値 [d]	0.0121	—

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
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-2

表 2.7.3.6.1-4　インフルエンザ罹病時間（体温基準 37.4°C 以下、PPS）：J311 試験

	CS-8958 群
被験者数	153
算術平均値	73.5
標準偏差	71.7
最小値	1.9
最大値	339.5
中央値 [a]	47.1
中央値の 95%信頼区間 [a]	40.2, 57.8

単位: h
a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.2-2

表 2.7.3.6.1-5　年齢別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	中央値 [a]（95%信頼区間）（h）
7 歳未満	118	55.3（40.3, 68.8）
7 歳以上	55	44.2（27.4, 61.7）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 2-2

表 2.7.3.6.1-6　年齢別のインフルエンザ罹病時間（FAS）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	中央値 [a]（95%信頼区間）（h）
3 歳未満	27	77.3（33.1, 153.9）
3 歳以上	146	47.0（39.1, 58.1）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 2-2

表 2.7.3.6.1-7　年齢別の体温が平熱（37.4°C）に回復するまでの時間（FAS）：J311 試験

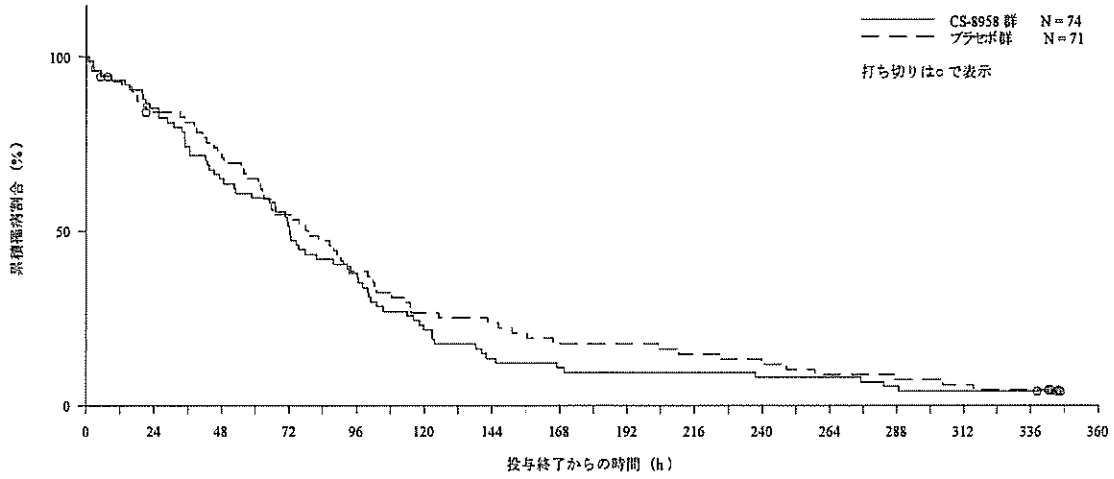
	CS-8958 群	
	被験者数	中央値 [a]（95%信頼区間）（h）
5 歳未満	71	33.1（21.7, 42.3）
5 歳以上	102	27.6（25.1, 33.1）

a: Kaplan-Meier 法により推定
Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.2-52

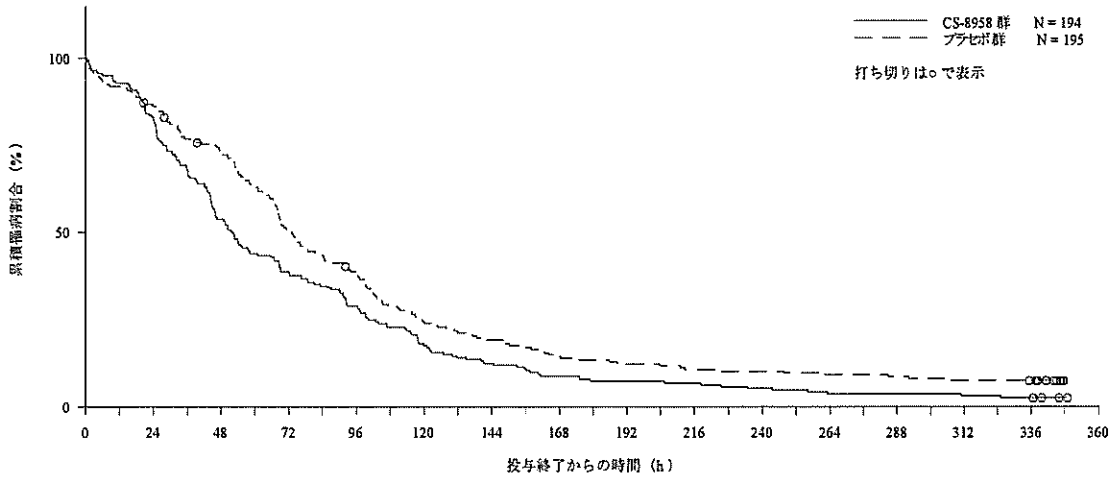
6.2　付図

図 2.7.3.6.2-1　インフルエンザ罹病時間（FAS）: J310 試験

層別: ワクチン接種あり



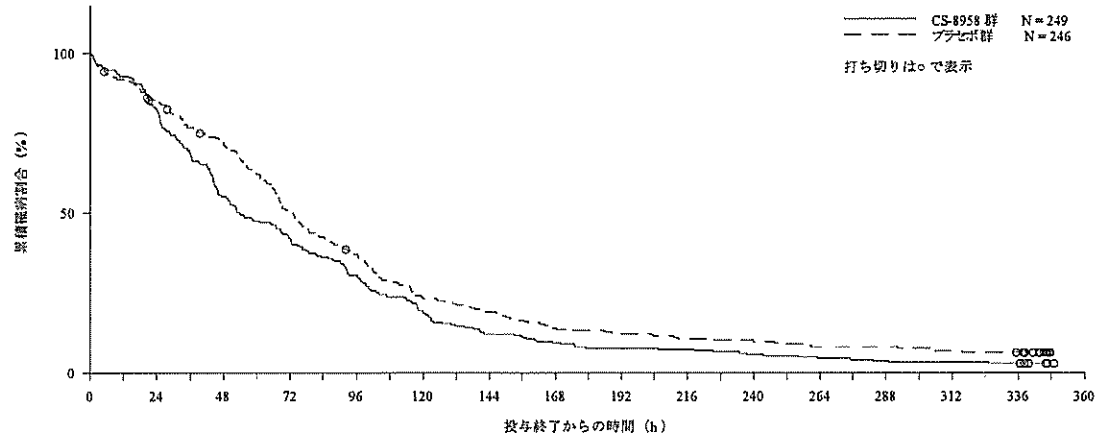
層別: ワクチン接種なし



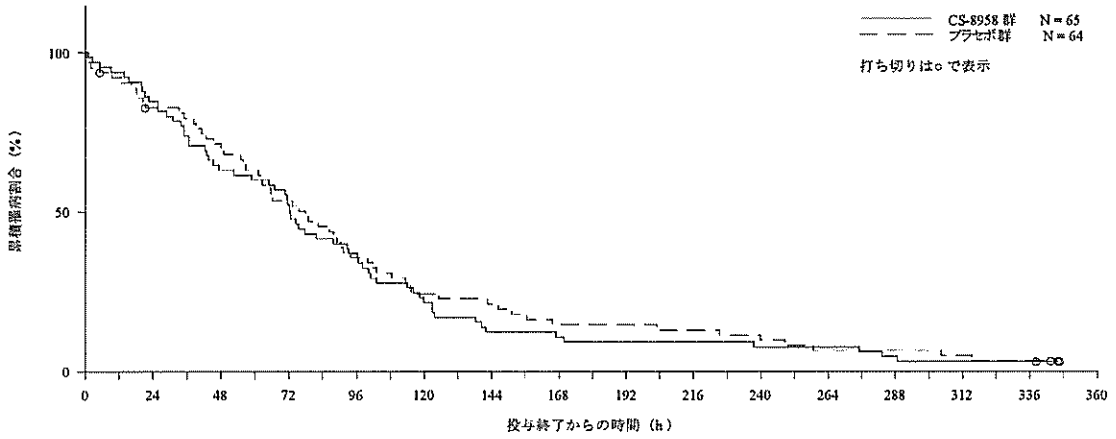
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）図 15.2-1

図 2.7.3.6.2-2　インフルエンザ罹病時間（PPS）: J310 試験

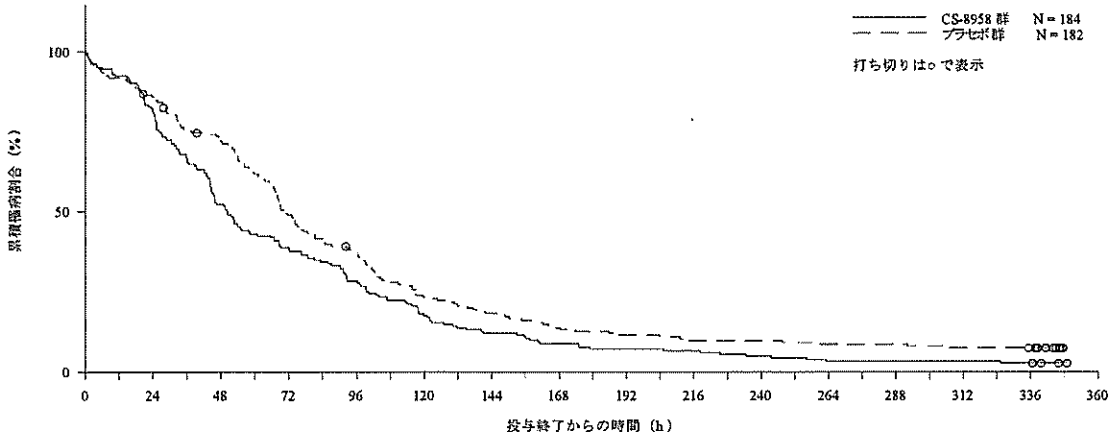
層別: 全体



層別: ワクチン接種の有無: あり

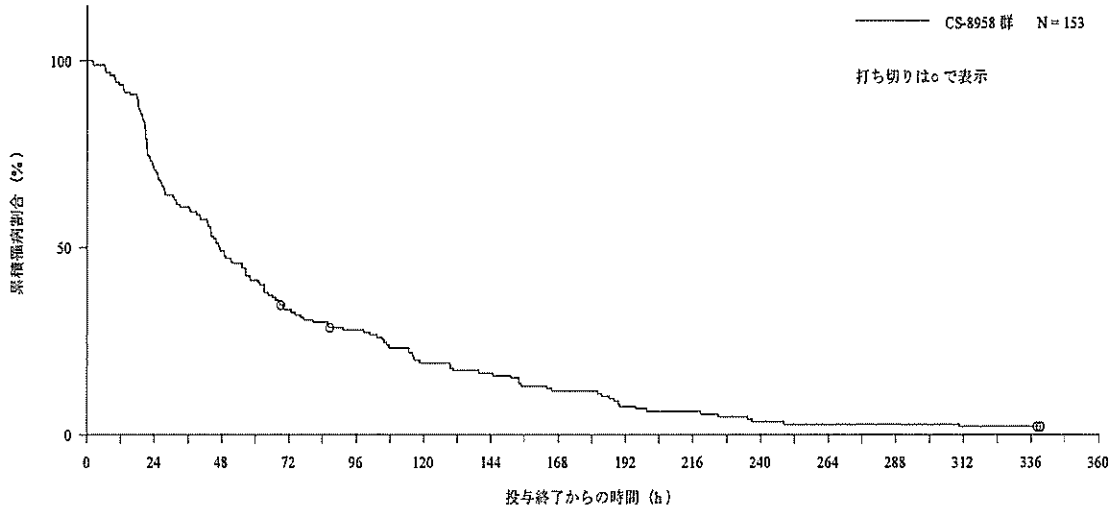


層別: ワクチン接種の有無: なし



Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）図 15.2-2

図 2.7.3.6.2-3　インフルエンザ罹病時間（体温基準 37.4°C 以下、PPS）：J311 試験



Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）図 15.2-2

目次

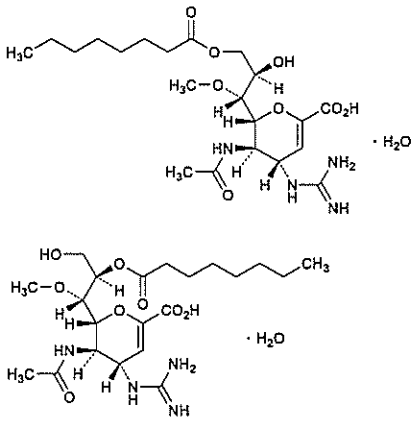
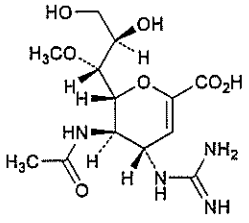
1. 医薬品への曝露 4
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
1.1.1 臨床試験の概観 4
1.1.2 有害事象の定義及び収集方法 5
1.1.3 有害事象の判定基準 5
1.1.3.1 重症度 5
1.1.3.2 因果関係 5
1.1.3.3 転帰 6
1.1.3.4 異常行動・言動 6
1.1.4 有害事象の読み替え 7
1.1.5 その他の安全性データの収集方法 7
1.1.5.1 J310 試験及び J311 試験 7
1.1.5.2 J109 試験 7
1.1.6 統計解析 7
1.1.6.1 安全性解析対象集団の定義 7
1.1.6.2 データの取り扱い 7
1.2 全般的な曝露状況 8
1.2.1 安全性解析対象集団の内訳 8
1.2.2 曝露状況 8
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の特性 9
1.3.1 J310 試験 9
1.3.2 J311 試験 12
2. 有害事象 14
2.1 有害事象の解析 14
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 14
2.1.1.1 有害事象の発現状況 14
2.1.1.2 重症度別有害事象発現被験者数 16
2.1.2 副作用の発現状況 17
2.1.3 死亡 18
2.1.4 その他の重篤な有害事象 18
2.1.5 その他の重要な有害事象 18
2.1.5.1 インフルエンザ異常行動・言動 18
2.1.5.2 治験薬の投与中止に至った有害事象 19
2.1.5.3 治験薬の投与中断に至った有害事象 19
2.1.5.4 治験中止に至った有害事象 19

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 19
2.2　個別有害事象の文章による説明 20
3.　臨床検査値の評価 20
3.1　J310 試験及び J311 試験 20
3.2　J109 試験 20
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 20
4.1　バイタルサイン及び体重 20
4.2　心電図 21
5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 21
5.1　内因性要因 21
5.1.1　小児（10 歳未満） 21
5.1.2　高齢者 21
5.1.3　ハイリスク者 22
5.1.3.1　J310 試験 22
5.1.3.2　J311 試験 22
5.2　外因性要因 23
5.3　薬物相互作用 23
5.4　妊娠及び授乳時の使用 23
5.5　過量投与 23
5.6　薬物乱用 23
5.7　離脱症状及び反跳現象 23
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 24
6.　市販後データ 24
7.　付録 25
7.1　付表 25

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
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（グルタミン酸オキザ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
γ-GT（γ-GTP）	γ-glutamyl transferase (γ-glutamyl transpeptidase)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類

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 (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. 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 臨床試験の概観

安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1 に示す。安全性を評価した試験は、J109 試験（5.3.3.1-1）、J310 試験（5.3.5:1-1）、及び J311 試験（5.3.5.2-1）の 3 試験である。評価試験の概要を表 2.7.4.1.1-2 に示す。

有害事象の評価には、インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした J310 試験及び J311 試験の結果を用いた。なお、健康成人を対象とした J109 試験では、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。

表 2.7.4.1.1-1　安全性評価の対象とした臨床試験の一覧

試験略名 治験実施計画書番号 添付資料番号	治験課題名	資料区分
J109 試験 CS8958-B-J109 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 ネブ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－	評価
J310 試験 CS8958-B-J310 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－	評価
J311 試験 CS8958-B-J311 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－	評価

表 2.7.4.1.1-2　試験デザイン及び安全性評価方法

	J109 試験	J310 試験	J311 試験
治験デザイン	単一施設、非盲検、非対照、単回投与試験	多施設共同、単盲検、プラセボ対照、単回投与試験	多施設共同、非盲検、非対照、単回投与試験
用法・用量／投与期間	Part A（血漿中薬物動態）：CS-8958 40 mg 、 80 mg 、160 mg、240 mg、320 mg のいずれかを単回吸入投与 Part B（肺胞内薬物動態）：CS-8958 160 mg を単回吸入投与	• CS-8958 群: Day 1[a]に CS-8958 160 mg を単回吸入投与 • プラセボ群: Day 1[a]にプラセボを単回吸入投与	Day 1[a]に CS-8958 160 mg を単回吸入投与
対象	健康成人男性	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	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
有害事象の収集期間	治験薬投与後～事後検査（15 日間）	治験薬投与後～Day 15（15 日間）	治験薬投与後～Day 15（15 日間）
安全性の評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、心電図	有害事象、臨床検査	有害事象、臨床検査
安全性解析対象集団	治験薬の投与を受けた被験者	治験薬の投与を受けた被験者	治験薬の投与を受けた被験者

a: 評価期間初日

1.1.2　有害事象の定義及び収集方法

J310 試験及び J311 試験では、有害事象は、治験薬投与後から Day 15 までに起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動、バイタルサインの異常変動を含む）、症状、又は疾病のことであり、当該治験薬との因果関係は問わないとした。ただし、治験担当医師がインフルエンザによる症状（発熱、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、咳等［インフルエンザによる臨床検査値異常変動を含む］）と判断した事象は有効性の評価項目とし、有害事象として取り扱わないこととした。なお、これらの事象について当該治験薬との因果関係が否定できない場合は、有害事象として取り扱うこととした。

治験薬投与前から発現している症状や疾病は合併症とし、有害事象としなかった。ただし治験評価期間中に合併症が悪化した場合、有害事象として取り扱い、悪化が確認された日をその有害事象の発現日とした。

異常行動・言動に該当する有害事象を重要な有害事象と定義した。

1.1.3　有害事象の判定基準

1.1.3.1　重症度

有害事象の重症度の判定基準を表 2.7.4.1.1-3 に示す。個々の有害事象の重症度は「軽度」、「中等度」又は「重度」の 3 段階で、治験担当医師が判定した。

表 2.7.4.1.1-3　重症度の判定基準

重症度	判定基準
軽度	日常活動に支障なく、耐え得る程度
中等度	日常活動に支障を生じる程度
重度	日常活動を不可能にする程度

1.1.3.2　因果関係

有害事象と治験薬との因果関係の判定基準を表 2.7.4.1.1-4 に示す。個々の有害事象と治験薬との因果関係は、治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」の 2 段階で判定し、「関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。

表 2.7.4.1.1-4　因果関係の判定基準

因果関係	判定基準
関連あり	• 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、被験者の状態や治験薬以外の要因（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、治験薬との関連性を否定できない場合 • 有害事象発現と治験薬投与に合理的な時間的相関があり、治験薬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	• 有害事象発現と治験薬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被験者の状態や治験薬以外の要因（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、治験薬との関連性を否定できる場合

1.1.3.3　転帰

有害事象の転帰の判定基準を表 2.7.4.1.1-5 に示す。個々の有害事象の転帰は「回復」、「軽快」、「未回復」、「回復したが後遺症あり」、「死亡」、又は「不明」の 6 区分で、治験担当医師が判定した。

表 2.7.4.1.1-5　転帰の判定基準

転帰の区分	判定基準
回復	有害事象が消失し、被験者が有害事象発現前の状態に回復した場合
軽快	有害事象がほぼ消失し、被験者が有害事象発現前に近い状態に戻った場合
未回復	有害事象が消失せず、被験者が有害事象発現時と同様な状態にある場合（不変）
回復したが後遺症あり	有害事象は消失したが、被験者に後遺症がある場合
死亡	治験責任医師等が有害事象と死亡との関連がある、又は否定できないと考えている場合を指し、原疾患の悪化などによって死亡した場合は該当しない
不明	情報がなく、不明の場合

1.1.3.4　異常行動・言動

J310 試験及び J311 試験では、発現した有害事象が異常行動・言動に該当するか否かを表 2.7.4.1.1-6 に示す異常行動・言動の分類[1]を参考に日常行動との比較等を踏まえ、治験担当医師が判断した。

表 2.7.4.1.1-6　異常行動・言動の分類

	分類	具体的例示
A.	事故に繋がったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動	飛び降り、飛び出し、他人へ危害を与える可能性のある行動
B.	幻視・幻覚・感覚の混乱	存在しないものが見える、目の前にあるものが見えない、よく知っている人を間違える、身体の感覚が正しく認識できない、自分のいる状況が把握できない
C.	うわごと・歌を唄う・無意味な動き	状況にそぐわない言葉を言う、話す内容がばらばらで筋道が通らない、話そうとする言葉が出ない、大声で叫ぶ、奇声をあげる、突然歌を唄う、舌を何度も出す、うわごと
D.	おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応	理由なくおびえる、泣く、怒る、笑う、暴れる、無表情、反応が鈍い、視点が定まらない
E.	何でも口に入れてしまう	何でも口に入れてしまう、自分の指をかじる、点滴の添え木をしゃぶる

1.1.4　有害事象の読み替え

J310 試験及び J311 試験では、有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA）Version 19.1 を用いて読み替え、MedDRA の器官別大分類（system organ class: SOC）及び基本語（preferred term: PT）に基づいて器官別分類別及び有害事象別の集計を行った。

1.1.5　その他の安全性データの収集方法

1.1.5.1　J310 試験及び J311 試験

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）は Visit 1（治験薬投与前）及び Visit 3（治験薬投与 5～7 日目）に中央測定にて実施した。

1.1.5.2　J109 試験

臨床検査として、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び肺機能検査を実施した。肺機能検査、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査については、治験担当医師は検査結果をもとに「正常」又は「臨床的に有意な異常あり」を判定した。

1.1.6　統計解析

1.1.6.1　安全性解析対象集団の定義

いずれの試験でも、治験薬の投与を受けた被験者を安全性解析対象集団とした。

1.1.6.2　データの取り扱い

有害事象の重症度別の集計では、MedDRA 基本語が同一で重症度が異なる有害事象が同一被験者に発現した場合、重症度の高い方を集計した。

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

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）すべてに治験薬が投与され、J311 試験では登録された被験者 173 名すべてに治験薬が投与された。

いずれの試験でも、安全性解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

1.2.2　曝露状況

J310 試験及び J311 試験の被験者の投与状況を表 2.7.4.1.2-1 に示す。

いずれの試験でも、CS-8958 群では本剤 160 mg を生理食塩液 2 mL で懸濁しネブライザを用いて単回吸入投与した。なお、J310 試験のプラセボ群では有効成分以外を本剤と同一処方としたプラセボ製剤を生理食塩液 2 mL で懸濁しネブライザを用いて単回吸入投与した。

吸入を中断した被験者の割合は、J310 試験で CS-8958 群 2.2%（6/268）、プラセボ群 0.8%（2/266）、J311 試験で 22.0%（38/173）であった。吸入を中断した被験者を含め、すべての被験者が治験薬の吸入を完了した。

J310 試験では 89.2%（239/268）、J311 試験では 87.3%（151/173）の被験者が治験薬投与開始から 10 分以内に吸入を完了した。

表 2.7.4.1.2-1　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）：J310 試験及び J311 試験

		J310 試験						J311 試験	
		CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		J310 全体 (N = 534)		CS-8958 群 (N = 173)	
	治験薬投与時間（分）	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	被験者数	268		266		534		173	
	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> 0, ≤ 2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> 2, ≤ 4	0	0.0	1	0.4	1	0.2	0	0.0
	> 4, ≤ 6	15	5.6	13	4.9	28	5.2	4	2.3
	> 6, ≤ 8	137	51.1	162	60.9	299	56.0	79	45.7
	≤ 8	152	56.7	176	66.2	328	61.4	83	48.0
	> 8, ≤ 10	87	32.5	70	26.3	157	29.4	68	39.3
	> 10, ≤ 12	14	5.2	11	4.1	25	4.7	13	7.5
	> 12	15	5.6	9	3.4	24	4.5	9	5.2
投与完了被験者	被験者数	262		264		526		135	
	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> 0, ≤ 2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> 2, ≤ 4	0	0.0	1	0.4	1	0.2	0	0.0
	> 4, ≤ 6	15	5.7	13	4.9	28	5.3	3	2.2
	> 6, ≤ 8	133	50.8	160	60.6	293	55.7	64	47.4
	≤ 8	148	56.5	174	65.9	322	61.2	67	49.6
	> 8, ≤ 10	86	32.8	70	26.5	156	29.7	53	39.3
	> 10, ≤ 12	14	5.3	11	4.2	25	4.8	7	5.2
	> 12	14	5.3	9	3.4	23	4.4	8	5.9
投与中断被験者	被験者数	6		2		8		38	
	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> 0, ≤ 2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> 2, ≤ 4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	> 4, ≤ 6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	2.6
	> 6, ≤ 8	4	66.7	2	100.0	6	75.0	15	39.5
	≤ 8	4	66.7	2	100.0	6	75.0	16	42.1
	> 8, ≤ 10	1	16.7	0	0.0	1	12.5	15	39.5
	> 10, ≤ 12	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	15.8
	> 12	1	16.7	0	0.0	1	12.5	1	2.6

Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-16、表 3-18

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及び他の特性

1.3.1　J310 試験

J310 試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 及び表 2.7.4.1.3-2 に示す。

投与群間で主な人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いは認められなかった。被験者の年齢の中央値（最小値～最大値）は 30.0（10～79）歳であり、年齢の内訳は 18 歳以下が 29.6%（158/534）、19 歳以上 65 歳未満が 66.7%（356/534）、65 歳以上が 3.7%（20/534）であった。男性は 52.1%（278/534）であり、ハイリスク因子ありが 7.1%（38/534）であった。

表 2.7.4.1.3-1　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値）（安全性解析対象集団）
：J310 試験

項目		CS-8958 群 (N = 268)	プラセボ群 (N = 266)	全体 (N = 534)
年齢（歳）	算術平均値	30.3	33.1	31.7
	標準偏差	16.6	17.0	16.8
	最小値	10	10	10
	中央値	28.5	32.0	30.0
	最大値	72	79	79
同意取得時体温（°C）	算術平均値	38.34	38.29	38.31
	標準偏差	0.63	0.62	0.63
	最小値	37.5	37.5	37.5
	中央値	38.20	38.20	38.20
	最大値	40.0	40.0	40.0
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（h）	算術平均値	19.55	21.54	20.54
	標準偏差	8.02	8.47	8.30
	最小値	1.3	1.2	1.2
	中央値	19.16	21.39	20.34
	最大値	37.1	49.6	49.6
開始時インフルエンザ総症状スコア	算術平均値	8.5	8.9	8.7
	標準偏差	4.0	4.3	4.2
	最小値	0	0	0
	中央値	8.0	9.0	9.0
	最大値	19	21	21

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-7

表 2.7.4.1.3-2　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値）（安全性解析対象集団）
：J310 試験

項目		CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		全体 (N = 534)	
		n	%	n	%	n	%
年齢	10～18 歳	92	34.3	66	24.8	158	29.6
	19～64 歳	167	62.3	189	71.1	356	66.7
	65 歳以上	9	3.4	11	4.1	20	3.7
年齢（高齢者）	65 歳未満	259	96.6	255	95.9	514	96.3
	65 歳以上	9	3.4	11	4.1	20	3.7
性別	男	135	50.4	143	53.8	278	52.1
	女	133	49.6	123	46.2	256	47.9
喫煙習慣の有無	これまでに喫煙したことがない	189	70.5	176	66.2	365	68.4
	過去に喫煙していた	32	11.9	44	16.5	76	14.2
	現在も喫煙している	47	17.5	46	17.3	93	17.4
ハイリスク因子	なし	247	92.2	249	93.6	496	92.9
	あり	21	7.8	17	6.4	38	7.1
	高齢者（65 歳以上）	9	3.4	11	4.1	20	3.7
	ハイリスク合併症の有無 [a]	13	4.9	8	3.0	21	3.9
同意取得時体温	38.5°C 未満	161	60.1	164	61.7	325	60.9
	38.5°C 以上	107	39.9	102	38.3	209	39.1
インフルエンザ発症から投与終了までの時間	12 時間未満	44	16.4	32	12.0	76	14.2
	12 時間以上～24 時間未満	144	53.7	132	49.6	276	51.7
	24 時間以上～36 時間未満	76	28.4	91	34.2	167	31.3
	36 時間以上	4	1.5	11	4.1	15	2.8
2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし	194	72.4	195	73.3	389	72.8
	あり	74	27.6	71	26.7	145	27.2
ウイルス感染の判定	陰性	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	陽性	268	100.0	266	100.0	534	100.0
	AH1 型	1	0.4	5	1.9	6	1.1
	AH3 型	262	97.8	258	97.0	520	97.4
	B 型	4	1.5	3	1.1	7	1.3
	混合型	1	0.4	0	0.0	1	0.2
合併症	なし	168	62.7	174	65.4	342	64.0
	あり	100	37.3	92	34.6	192	36.0
	慢性呼吸器疾患	9	3.4	4	1.5	13	2.4
	代謝性疾患	5	1.9	3	1.1	8	1.5
	慢性腎機能障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	慢性心疾患	0	0.0	1	0.4	1	0.2
	その他	95	35.4	90	33.8	185	34.6
治験薬投与方法	マウスピース	266	99.3	265	99.6	531	99.4
	マスク	2	0.7	1	0.4	3	0.6

a: 慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、腎機能障害
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-11、M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-12

1.3.2　J311 試験

J311 試験の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-3 及び表 2.7.4.1.3-4 に示す。

CS-8958 が投与された被験者 173 名の年齢の中央値（最小値～最大値）は 5.0（0～9）歳であり、年齢の内訳は 3 歳未満が 15.6%（27/173）、3 歳以上 5 歳未満が 25.4%（44/173）、5 歳未満が 41.0%（71/173）、5 歳以上が 59.0%（102/173）であった。男性は 56.1%（97/173）であり、合併症ありの割合は 27.2%（47/173）であった。また、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）であり、5 歳未満の小児ではマスクを使用した被験者の割合が大きかった。

表 2.7.4.1.3-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値）（安全性解析対象集団）：J311 試験

項目		CS-8958 群 (N = 173)
年齢（歳）	算術平均値	5.1
	標準偏差	2.4
	最小値	0
	中央値	5.0
	最大値	9
体重（kg）	算術平均値	18.79
	標準偏差	5.78
	最小値	9.0
	中央値	17.80
	最大値	37.0
同意取得時体温（°C）	算術平均値	39.01
	標準偏差	0.69
	最小値	38.0
	中央値	38.90
	最大値	41.3
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（h）	算術平均値	16.32
	標準偏差	8.31
	最小値	1.7
	中央値	16.22
	最大値	36.8
開始時インフルエンザ総症状スコア	算術平均値	1.9
	標準偏差	1.3
	最小値	0
	中央値	2.0
	最大値	5

Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-7

表 2.7.4.1.3-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値）（安全性解析対象集団）
：J311 試験

項目		CS-8958 群 (N = 173) n	%
年齢（区分 1）	3 歳未満	27	15.6
	3～4 歳	44	25.4
	5 歳以上	102	59.0
年齢（区分 2）	5 歳未満	71	41.0
	5 歳以上	102	59.0
年齢（区分 3）	7 歳未満	118	68.2
	7 歳以上	55	31.8
性別	男性	97	56.1
	女性	76	43.9
体重（kg）	20 kg 未満	105	60.7
	20～30 kg 未満	58	33.5
	30～40 kg 未満	10	5.8
	40 kg 以上	0	0.0
開始時体温	38.5°C 未満	37	21.4
	38.5°C 以上	136	78.6
インフルエンザ発症から投与終了までの時間	24 時間未満	142	82.1
	24 時間以上～36 時間未満	28	16.2
	36 時間以上	3	1.7
2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし	112	64.7
	あり	61	35.3
ウイルス感染の判定	陰性	1	0.6
	陽性	172	99.4
	AH1 型	4	2.3
	AH3 型	161	93.1
	B 型	7	4.0
	混合型	0	0.0
ハイリスク因子[a]	なし	162	93.6
	あり	11	6.4
合併症	なし	126	72.8
	あり	47	27.2
	慢性呼吸器疾患	11	6.4
	代謝性疾患	0	0.0
	慢性腎機能障害	0	0.0
	慢性心疾患	0	0.0
	その他	42	24.3
治験薬投与方法	マウスピース	82	47.4
	マスク	91	52.6

a: ハイリスク合併症（慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患［糖尿病等］、腎機能障害）を有する患者

Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-11、M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 1-2、表 3-14

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象の発現状況

J310 試験及び J311 試験での有害事象発現状況を表 2.7.4.2.1-1 に示す。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。

発現した有害事象のうち、比較的よくみられる有害事象（J310 試験 CS-8958 群、J310 試験プラセボ群、及び J311 試験のいずれかで 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。なお、J311 試験で比較的よくみられる有害事象は鼻咽頭炎 4.0%（7/173）及び鼻出血 2.3%（4/173）であり、J310 試験の CS-8958 群ではそれぞれ 0.7%（2/268）及び 0%（0/268）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。

表 2.7.4.2.1-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）
：J310 試験及び J311 試験（1/2）

		J310 試験				J311 試験	
		CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 173)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	咽頭炎	4	1.5	0	0.0	0	0.0
	胃腸炎	3	1.1	4	1.5	1	0.6
	鼻咽頭炎	2	0.7	5	1.9	7	4.0
	急性副鼻腔炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
	肺炎	2	0.7	0	0.0	0	0.0
	口腔ヘルペス	1	0.4	1	0.4	0	0.0
	歯肉炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	腎盂腎炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	唾液腺炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	副鼻腔炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	気管支炎	0	0.0	1	0.4	1	0.6
	急性中耳炎	0	0.0	1	0.4	1	0.6
	中耳炎	0	0.0	0	0.0	2	1.2
	上気道感染	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	ムンプス	0	0.0	0	0.0	3	1.7
	結膜炎	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	耳下腺炎	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	細菌性咽頭炎	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	レンサ球菌感染	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	細菌性結膜炎	0	0.0	0	0.0	1	0.6
神経系障害	頭痛	1	0.4	3	1.1	0	0.0
	感覚鈍麻	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	失神寸前の状態	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	0	0.0	2	0.8	0	0.0
免疫系障害	季節性アレルギー	0	0.0	0	0.0	1	0.6
代謝および栄養障害	脱水	0	0.0	0	0.0	1	0.6
精神障害	気分変化	0	0.0	0	0.0	1	0.6
眼障害	眼そう痒症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
血管障害	起立性低血圧	0	0.0	1	0.4	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	鼻出血	0	0.0	0	0.0	4	2.3
	喘息	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	上気道の炎症	0	0.0	0	0.0	1	0.6

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-3、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.3.1-3

表 2.7.4.2.1-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）
：J310 試験及び J311 試験（2/2）

		J310 試験				J311 試験	
		CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 173)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
胃腸障害	下痢	3	1.1	3	1.1	1	0.6
	上腹部痛	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	虚血性大腸炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	1	0.4	0	0.0	2	1.2
	胃腸障害	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	口内炎	0	0.0	1	0.4	0	0.0
	便秘	0	0.0	0	0.0	2	1.2
	腹痛	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	悪心	0	0.0	0	0.0	1	0.6
肝胆道系障害	肝機能異常	0	0.0	1	0.4	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	1	0.4	1	0.4	0	0.0
	接触皮膚炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	湿疹	1	0.4	0	0.0	1	0.6
	発疹	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	1	0.6
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	0.4	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1	0.4	0	0.0	1	0.6
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	2	0.7	0	0.0	0	0.0
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	白血球数減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	肝機能検査値上昇	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	2	0.8	0	0.0
	尿中蛋白陽性	0	0.0	2	0.8	0	0.0
	好酸球百分率増加	0	0.0	1	0.4	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	1	0.4	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-3、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.3.1-3

2.1.1.2　重症度別有害事象発現被験者数

有害事象の重症度別発現状況を表 2.7.4.2.1-2 に示す。

J310 試験では、重度の有害事象として肺炎が CS-8958 群の 1 名に認められた。当該事象は

治験薬投与 8 日後に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、投薬により有害事象発現から 7 日後に消失した。また、J311 試験では重度の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1-2　重症度別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）
: J310 試験及び J311 試験

	J310 試験				J311 試験	
	CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 173)	
	n	%	n	%	n	%
軽度の有害事象	28	10.4	24	9.0	29	16.8
中等度の有害事象	7	2.6	5	1.9	9	5.2
重度の有害事象	1	0.4	0	0.0	0	0.0

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）　表 15.3.1-5、付録 16.2.7-1、
M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）　表 15.3.1-5、付録 16.2.7-1

2.1.2　副作用の発現状況

J310 試験及び J311 試験での副作用（治験薬との因果関係がありと判定された有害事象）の発現状況を表 2.7.4.2.1-3 に示す。J310 試験及び J311 試験の CS-8958 群を併合した副作用の発現状況を表 2.7.4.7.1-1 に示す。

副作用発現率は、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。

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。

J310 試験では CS-8958 群の副作用発現率はプラセボ群より低かった。また、J311 試験の副作用発現率は J310 試験の CS-8958 群と同程度であった。

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

表 2.7.4.2.1-3　副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）：J310 試験及び J311 試験

		J310 試験				J311 試験	
		CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 173)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0	0.0	1	0.4	0	0.0
神経系障害	感覚鈍麻	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	0	0.0	2	0.8	0	0.0
胃腸障害	下痢	2	0.7	2	0.8	0	0.0
	虚血性大腸炎	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	1	0.4	0	0.0	1	0.6
	悪心	0	0.0	0	0.0	1	0.6
	便秘	0	0.0	0	0.0	1	0.6
肝胆道系障害	肝機能異常	0	0.0	1	0.4	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	0.4	1	0.4	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	肝機能検査値上昇	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	2	0.8	0	0.0
	尿中蛋白陽性	0	0.0	2	0.8	0	0.0
	好酸球百分率増加	0	0.0	1	0.4	0	0.0

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-4、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.3.1-4

2.1.3　死亡

安全性評価対象試験で、治験期間中に死亡に至った被験者は認められなかった。

2.1.4　その他の重篤な有害事象

安全性評価対象試験で、重篤な有害事象は認められなかった。

2.1.5　その他の重要な有害事象

その他の有害事象として、異常行動・言動に該当する有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象について、以下に記載する。

2.1.5.1　インフルエンザ異常行動・言動

J310 試験では、インフルエンザ異常行動・言動に該当した有害事象は認められなかった。

J311 試験で、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 1 名（有害事象名: 気分変化）であった。当該事象は治験薬投与 2 日後に発現し、泣き叫ぶの言動がみられた。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。

2.1.5.2　治験薬の投与中止に至った有害事象

安全性評価対象試験で、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.1.5.3　治験薬の投与中断に至った有害事象

J310 試験では、治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

J311 試験で、治験薬の投与中断に至った有害事象を発現した被験者は 1 名（有害事象名：悪心）であった。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」と判定された。本事象が消失した後、当該被験者への治験薬の投与が再開され、治験薬の投与は完了した。

2.1.5.4　治験中止に至った有害事象

J310 試験では、治験中止に至った有害事象は認められなかった。

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。細菌性咽頭炎は治験薬投与 2 日後に、細菌性結膜炎は治験薬投与 4 日後に発現した。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。鼻咽頭炎は治験薬投与 6 日後に発現した。当該事象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。

2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析

J310 試験及び J311 試験での、SOC ごとの有害事象発現被験者数を表 2.7.4.2.1-4 に示す。有害事象発現率の高かった SOC（J310 試験又は J311 試験のいずれかの CS-8958 群で 1.0%以上に発現）は「感染症および寄生虫症」（J310 試験 CS-8958 群 6.7%、J310 試験プラセボ群 4.9%、J311 試験 12.1%、以下同順）、「胃腸障害」（1.9%、1.9%、4.0%）、「臨床検査」（1.9%、1.9%、0%）、「皮膚および皮下組織障害」（1.5%、0.4%、1.2%）、「神経系障害」（1.1%、1.9%、0%）、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（0%、0.4%、3.5%）であった。「皮膚および皮下組織障害」の有害事象でネブライザでの治験薬投与に伴うと考えられるものはなかった。

副作用発現率の最も高かった器官別大分類は、「胃腸障害」（1.1%、0.8%、1.7%）であった。

表 2.7.4.2.1-4　SOC ごとの有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）
：J310 試験及び J311 試験

	J310 試験				J311 試験	
	CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 173)	
SOC	n	%	n	%	n	%
感染症および寄生虫症	18	6.7	13	4.9	21	12.1
免疫系障害	—	—	—	—	1	0.6
代謝および栄養障害	—	—	—	—	1	0.6
神経系障害	3	1.1	5	1.9	—	—
精神障害	—	—	—	—	1	0.6
眼障害	1	0.4	0	0.0	—	—
血管障害	0	0.0	1	0.4	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	0.4	6	3.5
胃腸障害	5	1.9	5	1.9	7	4.0
肝胆道系障害	0	0.0	1	0.4	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	4	1.5	1	0.4	2	1.2
生殖系および乳房障害	1	0.4	0	0.0	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.4	0	0.0	1	0.6
臨床検査	5	1.9	5	1.9	—	—
傷害、中毒および処置合併症	1	0.4	0	0.0	—	—

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票（追加）　表 2-6、表 2-8

2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。

3.　臨床検査値の評価

3.1　J310 試験及び J311 試験

血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査の測定値の推移を表 2.7.4.7.1-2、表 2.7.4.7.1-3、及び 5.3.7.5 に示す。また、臨床検査の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-4 に示す。

いずれの試験でも、治験薬投与前後で顕著な変動は認められなかった。

3.2　J109 試験

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び肺機能検査の測定値の推移を 5.3.7.5 に示す。また、J109 試験の臨床検査の有害事象発現状況を表 2.7.4.7.1-5 に示す。

いずれの投与量でも、投与前後で顕著な変動は認められなかった。

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

4.1　バイタルサイン及び体重

J109 試験では、バイタルサイン及び体重の推移を評価した（5.3.3.1-1）。いずれの投与量でも、投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4.2　心電図

J109 試験では、標準 12 誘導心電図検査結果の投与前後の変化を評価した（5.3.3.1-1）。治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」で、投与開始後に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は、いずれの投与量でも認められなかった。

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

5.1.1　小児（10 歳未満）

J311 試験での、年齢別有害事象発現被験者数（5 歳未満／5 歳以上）を表 2.7.4.5.1-1 に示す。3 歳未満／3 歳以上 5 歳未満／5 歳以上、7 歳未満／7 歳以上の年齢別有害事象発現被験者数を表 2.7.4.7.1-6 及び表 2.7.4.7.1-7 に示す。

10 歳未満の被験者を対象とした J311 試験で、有害事象は 20.2%（35/173）に認められた。J310 試験の CS-8958 群の有害事象発現率は 13.4%（36/268）であり、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。

表 2.7.4.5.1-1　年齢別（5 歳未満／5 歳以上）小児の有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	発現被験者数（%）
5 歳未満	71	16（22.5）
5 歳以上	102	19（18.6）

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-2

5.1.2　高齢者

J310 試験での 65 歳以上の高齢者での有害事象発現被験者数を表 2.7.4.5.1-2 に示す。

65 歳以上の高齢者で、有害事象は CS-8958 群の 11.1%（1/9）、プラセボ群の 9.1%（1/11）に認められ、有害事象発現率は両群間で同程度であった。CS-8958 群では、65 歳未満の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で有害事象発現率が高い傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5.1-2　65 歳以上の高齢者での有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J310 試験

	CS-8958 群		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（%）
65 歳未満	259	35（13.5）	255	27（10.6）
65 歳以上	9	1（11.1）	11	1（9.1）

Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-1

5.1.3　ハイリスク者

5.1.3.1　J310 試験

J310 試験では、インフルエンザウイルス感染症に罹患すると重症化するリスクが高いとされている高齢者（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、これらの被験者の有害事象発現状況を集計した（表 2.7.4.5.1-3）。

ハイリスク者で、有害事象は CS-8958 群の 19.0%（4/21）、プラセボ群の 5.9%（1/17）に認められた。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。

表 2.7.4.5.1-3　ハイリスク者での有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J310 試験

	CS-8958 群		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（%）
ハイリスク因子[a]あり	21	4（19.0）	17	1（5.9）
ハイリスク因子[a]なし	247	32（13.0）	249	27（10.8）

a: 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

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-7

5.1.3.2　J311 試験

J311 試験では、インフルエンザウイルス感染症に罹患すると重症化するリスクが高いとされている慢性呼吸器疾患、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の有害事象発現状況を集計した（表 2.7.4.5.1-4）。

ハイリスク者で、有害事象は 54.5%（6/11）に認められた。2 名以上に認められた有害事象はなかった。ハイリスク者の有害事象発現率は非ハイリスク者と比べて高かったが、有害事象の内容に大きな違いはなかった。また、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なかった。

表 2.7.4.5.1-4　ハイリスク者での有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	発現被験者数（%）
ハイリスク因子[a]あり	11	6（54.5）
ハイリスク因子[a]なし	162	29（17.9）

a: ハイリスク合併症（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
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票（追加）　表 2-1

5.2　外因性要因

本剤はマウスピース又はマスクを使用して吸入投与することから、薬剤の接触部位である顔面部の安全性に注目した。J311 試験では、治験薬投与方法ごとの有害事象発現率はマウスピースを使用した被験者で 20.7%（17/82）、マスクを使用した被験者で 19.8%（18/91）であった。マウスピースを使用した被験者で 2 名以上に認められた有害事象は鼻出血が 3 名、ムンプスが 2 名、鼻咽頭炎が 2 名であった。マスクを使用した被験者で 2 名以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎が 5 名、便秘が 2 名、嘔吐が 2 名であった。治験薬投与方法間での有害事象発現率は同程度であった。

マウスピースを使用した被験者に認められた鼻出血はいずれもウイルス検査用の拭い液を綿棒で採取した際に発現したものであり、すべて関連なしと判定された。マスクを使用した被験者に治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された顔面部の有害事象は認められなかった。

5.3　薬物相互作用

安全性評価対象試験で、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

J311 試験は「同意取得時の年齢が 10 歳未満の患者」を選択基準として定めており、J310 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患者、授乳中の患者、治験期間中にパートナーも含め妊娠を希望する患者」を除外基準として定めていることから、妊娠及び授乳時の使用は検討しなかった。

5.5　過量投与

規定の投与量を超える薬剤を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

SOC で「神経系障害」及び「精神障害」に分類される有害事象の発現状況を表 2.7.4.5.8-1 に示す。

J310 試験及び J311 試験の CS-8958 群では、「神経系障害」に分類される有害事象は J310 試験のみで発現し、その発現率は、頭痛、感覚鈍麻、及び失神寸前の状態でそれぞれ 0.4%（1/268）であった。CS-8958 群の「精神障害」に分類される有害事象は J311 試験のみで発現し、その発現率は気分変化が 0.6%（1/173）であった。失神寸前の状態の重症度は軽度、頭痛及び気分変化は中等度であり、消失し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。感覚鈍麻は治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたが、軽度であり消失した。「耳および迷路障害」に分類される有害事象の発現は認められなかった。

表 2.7.4.5.8-1　有害事象発現状況（神経系障害及び精神障害）（安全性解析対象集団）：J310 試験及び J311 試験

		J310 試験				J311 試験	
		CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 173)	
SOC	PT	n	%	n	%	n	%
神経系障害	頭痛	1	0.4	3	1.1	0	0.0
	感覚鈍麻	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	失神寸前の状態	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	浮動性めまい	0	0.0	2	0.8	0	0.0
精神障害	気分変化	0	0.0	0	0.0	1	0.6

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-3、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.3.1-3

6.　市販後データ

該当なし。

7. 付録

7.1 付表

表 2.7.4.7.1-1　副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）：J310 試験及び J311 試験併合

		CS-8958 群 (N = 441)	
		n	%
	副作用発現被験者数	9	2.0
SOC	PT		
神経系障害	感覚鈍麻	1	0.2
胃腸障害	下痢	2	0.5
	嘔吐	2	0.5
	虚血性大腸炎	1	0.2
	便秘	1	0.2
	悪心	1	0.2
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
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.2
	肝機能検査値上昇	1	0.2

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-19

表 2.7.4.7.1-2　臨床検査値の投与前後の変化: J310 試験

検査項目			単位	CS-8958 群 (N = 268)				プラセボ群 (N = 266)			
				Visit 1 (Day 1)		Visit 3 (Day 5～7)		Visit 1 (Day 1)		Visit 3 (Day 5～7)	
				算術平均値	標準偏差	算術平均値	標準偏差	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		×10⁹/L	6.12	1.78	4.94	1.77	6.27	1.82	4.56	1.33
	赤血球数		×10¹²/L	4.62	0.40	4.65	0.41	4.66	0.43	4.68	0.45
	ヘモグロビン		g/L	139.99	13.43	139.99	13.41	142.43	14.44	142.43	14.81
	ヘマトクリット値		%	0.4039	0.037	0.4042	0.037	0.4104	0.04	0.4102	0.04
	血小板数		×10⁹/L	204.2	46.7	213.0	49.9	205.0	46.7	209.3	50.1
	白血球分画	好中球	%	0.748	0.082	0.484	0.119	0.746	0.087	0.461	0.124
		好酸球	%	0.010	0.013	0.029	0.025	0.011	0.017	0.028	0.026
		好塩基球	%	0.002	0.003	0.006	0.006	0.002	0.003	0.005	0.005
		単球	%	0.089	0.031	0.076	0.026	0.088	0.033	0.081	0.027
		リンパ球	%	0.150	0.064	0.405	0.108	0.153	0.066	0.425	0.112
血液生化学検査	総蛋白		g/L	73.1	3.9	71.8	3.7	73.5	4.5	72.0	4.1
	アルブミン		g/L	46.4	2.6	44.7	2.3	46.5	2.5	44.5	2.4
	A/G 比		RATIO	1.76	0.24	1.67	0.22	1.75	0.24	1.65	0.21
	総ビリルビン		μmol/L	10.230	4.233	8.450	3.214	10.867	4.716	8.821	3.878
	AST（GOT）		U/L	25.4	9.6	24.3	8.0	28.3	23.4	26.4	12.5
	ALT（GPT）		U/L	21.5	16.3	22.2	17.3	23.9	20.8	24.9	20.6
	ALP		U/L	365.0	309.7	316.2	224.1	336.9	282.5	297.6	211.6
	γ-GT（γ-GTP）		U/L	30.8	44.1	31.1	40.8	33.7	45.5	36.1	48.8
	LDH		U/L	179.6	31.7	174.0	30.5	184.8	42.0	182.4	44.6
	BUN		mmol/L	3.7625	1.011	4.3386	1.135	3.7592	1.097	4.4304	1.146
	クレアチニン		μmol/L	62.3498	16.76	55.5217	13.80	63.4401	17.40	56.6213	14.78
	Na		mmol/L	138.1	2.0	140.8	1.8	138.4	2.1	140.8	1.9
	K		mmol/L	4.06	0.32	4.15	0.33	4.05	0.37	4.18	0.37
	CRP		nmol/L	108.631	141.4	44.279	108.9	126.676	149.0	48.532	90.12

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.4-1、表 15.3.4-2

表 2.7.4.7.1-3　臨床検査値の投与前後の変化: J311 試験

検査項目			単位	CS-8958 群 (N = 173)			
				Visit 1 (Day 1)		Visit 3 (Day 5～7)	
				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		×10⁹/L	7.29	2.45	6.20	2.50
	赤血球数		×10¹²/L	4.56	0.28	4.62	0.29
	ヘモグロビン		g/L	127.07	7.19	127.97	7.36
	ヘマトクリット値		%	0.3655	0.0208	0.3700	0.0209
	血小板数		×10⁹/L	222.1	52.8	228.8	57.1
	白血球分画	好中球	%	0.707	0.119	0.389	0.128
		好酸球	%	0.007	0.012	0.028	0.028
		好塩基球	%	0.001	0.003	0.004	0.005
		単球	%	0.085	0.031	0.079	0.025
		リンパ球	%	0.200	0.104	0.499	0.122
血液生化学検査	総蛋白		g/L	71.1	3.6	68.6	3.7
	アルブミン		g/L	46.6	2.4	43.8	2.2
	A/G 比		RATIO	1.93	0.27	1.79	0.23
	総ビリルビン		μmol/L	6.791	2.204	5.663	1.679
	AST（GOT）		U/L	36.3	15.0	33.8	18.1
	ALT（GPT）		U/L	16.1	20.4	17.0	31.7
	ALP		U/L	730.6	159.1	571.1	137.4
	γ-GT（γ-GTP）		U/L	10.6	2.5	10.4	2.7
	LDH		U/L	243.6	59.5	244.5	43.8
	BUN		mmol/L	4.0545	0.990	3.8465	0.986
	クレアチニン		μmol/L	30.3255	7.1921	26.8849	6.2303
	Na		mmol/L	135.7	2.0	139.9	2.0
	K		mmol/L	4.18	0.34	4.15	0.37
	CRP		nmol/L	70.106	102.1	39.071	94.2

Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.3.4-1、表 15.3.4-2

表 2.7.4.7.1-4　臨床検査（SOC）の有害事象発現状況: J310 試験及び J311 試験

	J310 試験				J311 試験	
	CS-8958 群 (N = 268)		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 173)	
SOC PT	n	%	n	%	n	%
有害事象発現被験者	36	13.4	28	10.5	35	20.2
臨床検査	5	1.9	5	1.9	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	2	0.7	0	0.0	0	0.0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	1	0.4	0	0.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
白血球数減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
肝機能検査値上昇	1	0.4	0	0.0	0	0.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	2	0.8	0	0.0
尿中蛋白陽性	0	0.0	2	0.8	0	0.0
好酸球百分率増加	0	0.0	1	0.4	0	0.0

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-3、M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.3.1-3、
M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 2-6

表 2.7.4.7.1-5　臨床検査（SOC）の有害事象発現状況（安全性解析対象集団）: J109 試験

	Part A						Part B	Part A+B
グループ	1	2	3	4	5	全体	全体	全体
投与量	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	320 mg	—	160 mg	—
SOC PT	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 40	N = 24	N = 64
有害事象発現被験者	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	8 (20.0)	11 (45.8)	19 (29.7)
臨床検査	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (12.5)	10 (41.7)	15 (23.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	10 (41.7)	11 (17.2)
尿中血陽性	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (4.2)	2 (3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
努力肺活量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.6)

n（%）
MedDRA/J version 18.1
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）表 15.3.1-4、表 15.3.1-5

表 2.7.4.7.1-6　小児（3 歳未満／3 歳以上 5 歳未満／5 歳以上）の有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	発現被験者数（%）
3 歳未満	27	9（33.3）
3 歳以上 5 歳未満	44	7（15.9）
5 歳以上	102	19（18.6）

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-2

表 2.7.4.7.1-7　小児（7 歳未満／7 歳以上）の有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J311 試験

	CS-8958 群	
	被験者数	発現被験者数（%）
7 歳未満	118	29（24.6）
7 歳以上	55	6（10.9）

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.3-1 CTD 用解析帳票 表 3-2

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

1. イナビル吸入粉末剤 20 mg 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.

2.7.2 で引用した参考文献

1. 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.

2.7.3 で引用した参考文献

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) [Internet]. 2017 Jun [cited 2018 Feb]. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1617.pdf

2.7.4 で引用した参考文献

1. 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

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 CS-8958 ネブ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— 6
1.1 治験方法 6
1.1.1 治験の目的 6
1.1.2 治験実施期間 6
1.1.3 治験デザイン 6
1.1.4 用法・用量、投与期間 6
1.1.5 選択基準・除外基準 7
1.1.5.1 選択基準 7
1.1.5.2 除外基準 7
1.1.6 被験者の内訳 9
1.1.7 治験薬 9
1.1.8 評価項目 10
1.1.8.1 薬物動態評価項目 10
1.1.8.2 安全性評価項目 10
1.1.9 評価スケジュール 10
1.1.10 統計手法 15
1.2 被験者背景 16
1.3 薬物動態の結果 16
1.3.1 Part A: 血漿中薬物動態 16
1.3.2 Part B: 肺胞内薬物動態 18
1.4 安全性の結果 20
1.4.1 有害事象発現状況 20
1.4.2 副作用発現状況 22
1.4.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 22
1.4.4 重要な有害事象 22
1.4.5 臨床検査値 22
1.4.6 バイタルサイン及び心電図 22
1.5 結論 22
2. 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— 23
2.1 治験方法 23
2.1.1 治験の目的 23
2.1.2 治験実施期間 23
2.1.3 治験デザイン 23

2.1.4　用法・用量、投与期間 23
2.1.5　選択基準・除外基準 23
2.1.5.1　選択基準 23
2.1.5.2　除外基準 24
2.1.6　被験者の内訳 25
2.1.7　治験薬 26
2.1.8　評価項目 26
2.1.8.1　有効性評価項目 26
2.1.8.2　安全性評価項目 27
2.1.9　評価スケジュール 27
2.1.10　統計手法 28
2.2　被験者背景 28
2.3　有効性の結果 31
2.3.1　主要評価項目: インフルエンザ罹病時間 31
2.3.2　副次評価項目: 体温が平熱に回復するまでの時間 32
2.4　安全性の結果 33
2.4.1　有害事象発現状況 33
2.4.1.1　有害事象発現率 33
2.4.1.2　重症度別有害事象発現率 34
2.4.2　副作用発現状況 35
2.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象 35
2.4.4　重要な有害事象 35
2.4.5　臨床検査値 36
2.5　結論 36
3.　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— 37
3.1　治験方法 37
3.1.1　治験の目的 37
3.1.2　治験実施期間 37
3.1.3　治験デザイン 37
3.1.4　用法・用量、投与期間 37
3.1.5　選択基準・除外基準 37
3.1.5.1　選択基準 37
3.1.5.2　除外基準 38
3.1.6　被験者の内訳 39
3.1.7　治験薬 39
3.1.8　評価項目 39

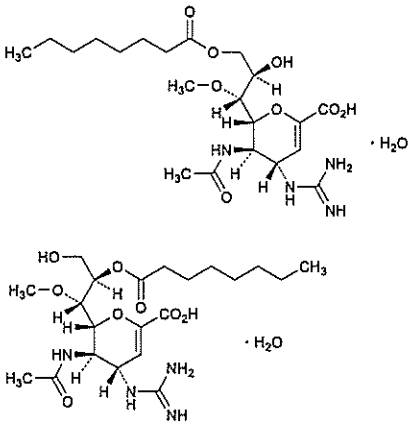
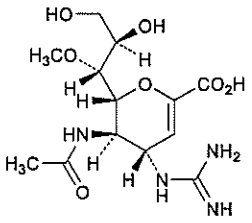
3.1.8.1　有効性評価項目 39
3.1.8.2　安全性評価項目 40
3.1.9　評価スケジュール 40
3.1.10　統計手法 41
3.2　被験者背景 42
3.3　有効性の結果 43
3.3.1　主要評価項目: インフルエンザ罹病時間 43
3.3.2　副次評価項目: インフルエンザ罹病時間（体温基準: 37.2°C 及び 36.9°C） 44
3.3.3　副次評価項目: 体温が平熱に回復するまでの時間 44
3.4　安全性の結果 44
3.4.1　有害事象発現状況 44
3.4.1.1　有害事象発現率 44
3.4.1.2　重症度別有害事象発現率 45
3.4.2　副作用発現状況 45
3.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象 46
3.4.4　重要な有害事象 46
3.4.4.1　異常行動・言動 46
3.4.4.2　治験薬の投与中止に至った有害事象 46
3.4.4.3　治験薬の投与中断に至った有害事象 46
3.4.4.4　治験中止に至った有害事象 46
3.4.5　臨床検査値 46
3.5　結論 46

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 curve	曲線下面積
AUC_{0-a}	area under the plasma concentration-time curve up to a	投与後 a までの血漿中濃度－時間曲線下面積
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
C_{AM}	－	肺胞マクロファージ中薬物濃度
C_{ELF}	－	肺胞粘液中薬物濃度
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{plasma}	－	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
$FEV_{1.0}$	forced expiratory volume in one second	1 秒量
$FEV_{1.0\%}$	forced expiratory volume in one second percentage	1 秒率 ＝$FEV_{1.0}$ / FVC × 100
FPD	fine particle dose	微粒子量
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Kel	elimination rate constant associated with the terminal phase	終末相における消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRTinf	mean residence time up to infinity	無限大時間までの平均滞留時間
NC	not calculated	算出せず
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
Tmax	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vz/F	apparent volume of distribution based on the terminal phase	見かけの終末相分布容積

－：該当する表記なし

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 (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. 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 ネブ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—

……資料番号 5.3.3.1-1

1.1 治験方法

1.1.1 治験の目的

日本人健康成人男性を対象として、CS-8958 ネブライザ用吸入剤をネブライザを用いて単回吸入投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。

本治験は、Part A 及び Part B から構成され、それぞれ以下を目的とする。

Part A

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40 mg、80 mg、160 mg、240 mg、又は 320 mg を空腹時に単回吸入投与したときの安全性及び血漿中薬物動態を検討する。また、Part B で用いる CS-8958 ネブライザ用吸入剤の投与量を決定する。

Part B

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 1 用量を空腹時に単回吸入投与したときの肺胞内薬物動態を検討する。なお、Part B の投与量は Part A の結果に基づき決定する。

1.1.2 治験実施期間

2015 年 8 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2016 年 2 月 ■ 日（最終観察日）

1.1.3 治験デザイン

単一施設、非盲検、非対照、単回投与試験

Part A（グループ 1～5）及び Part B（グループ 6～9）から構成された。

Part A では、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40 mg（グループ 1）、80 mg（グループ 2）、160 mg（グループ 3）、240 mg（グループ 4）、又は 320 mg（グループ 5）を単回吸入投与し、Part B で用いる CS-8958 ネブライザ用吸入剤の投与量を決定した。続く Part B では、気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage: BAL）を実施する時期が異なる 4 グループ*に被験者を割り付け、すべてのグループで CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与した。

*: BAL 実施時期は、グループ 6 が投与開始 4 時間後、グループ 7 が投与開始 24 時間後、グループ 8 が投与開始 72 時間後、グループ 9 が投与開始 168 時間後

1.1.4 用法・用量、投与期間

Part A: CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40 mg、80 mg、160 mg、240 mg、又は 320 mg を単回投与

Part B: CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回投与

用法・用量の設定根拠

Part A の投与量は、以下の理由から 40 mg、80 mg、160 mg、240 mg、及び 320 mg の 5 用量を設定した。in vitro カスケードインパクター法によって、気管及び肺への送達量と相関する指標として定義した微粒子量（fine particle dose: FPD）を評価したとき、CS-8958 吸入粉末剤 20 mg に相当する FPD が得られる CS-8958 ネブライザ用吸入剤の用量は 80 mg であった。よって、Part A の投与量は、CS-8958 吸入粉末剤の治療時の成人に対する承認用量（40 mg）に相当するネブライザ用吸入剤 160 mg を中心として設定した。

過去に実施した CS-8958 吸入粉末剤の臨床薬理試験では、健康成人男性に対して、単回投与で 120 mg、反復投与で 1 回 40 mg、1 日 2 回投与で計 5 回投与（総投与量 200 mg）までの忍容性が確認されている。また、非臨床試験で最も感受性の高かったラット 2 週間反復吸入投与毒性試験の無毒性量（84.9 mg/kg）に基づき算出した human equivalent dose（HED）は、13.7 mg/kg であり、本治験の最高用量（320 mg、ヒトの体重を 60 kg と想定した場合 5.3 mg/kg）と比較して 2 倍以上の安全域が確保されている。薬物動態評価の結果から、ラット雄の無毒性量での反復投与 15 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$（平均値）は、CS-8958 で 2.65 μg·h/mL、R-125489 で 8.06 μg·h/mL であった。CS-8958 吸入粉末剤（40 mg）を健康成人男性に対して単回投与した場合の血漿中の CS-8958 及び R-125489 の AUClast は、CS-8958 で 0.705 μg·h/mL、R-125489 で 0.826 μg·h/mL であり、本治験の最高用量（320 mg）を投薬した場合でも、ラット雄の無毒性量での反復投与 15 日間の AUC を超えないと予測され、安全性に問題はないと考えた。なお、Part B の投与量は、Part A で得られた安全性及び薬物動態データに基づき、Part A の中から 160 mg を選択した。

1.1.5　選択基準・除外基準

1.1.5.1　選択基準

1) 日本人男性
2) スクリーニング検査前に文書による同意が得られた者
3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳以下の者
4) スクリーニング検査時の body mass index（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の者
5) 治験薬投与開始後から事後検査又は追跡調査／検査終了時まで禁煙が可能な者
6) 喫煙歴がない者（Part B のみ）

1.1.5.2　除外基準

1.1.5.2.1　スクリーニング検査時の除外基準

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、副腎機能等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［hepatitis B surface: HBs］抗原、C 型肝炎ウイルス［hepatitis C virus: HCV］抗体、梅毒検査［梅毒血清反応（serologic test for syphilis: STS）、トレポネーマ・パリダム（梅毒病原体）（*Treponema pallidum*: TP）抗体］、ヒト免疫不全ウイルス［human immunodeficiency virus: HIV］抗原抗体）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) ノイラミニダーゼ阻害剤又はチロキサポールに過敏症の既往歴がある者
6) BAL 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（Part B のみ）
7) Forced expiratory volume in one second percentage（$FEV_{1.0\%}$）（1 秒率 = 1 秒量［forced expiratory volume in one second: $FEV_{1.0}$］／努力性肺活量［forced vital capacity: FVC］× 100）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、
又は 84 日以内に合計 400 mL 以上の全血採血を行った者、
又は 28 日以内に合計 200 mL 以上の全血採血を行った者、
又は 14 日以内に成分採血を行った者
9) スクリーニング検査前 120 日以内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) 過去 1 年以内に CS-8958 の市販品（イナビル吸入粉末剤 20 mg）を使用した者（Part A のみ）
12) 過去に CS-8958 の市販品（イナビル吸入粉末剤 20 mg）を使用した者（Part B のみ）
13) 治験薬投与開始後から事後検査又は追跡調査／検査まで医学的に信頼できる手段で避妊を講じることができない者
14) スクリーニング検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、又は実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
15) その他、治験責任医師又は治験分担医師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）

1.1.5.2.2　**入院時検査時の除外基準**

1) スクリーニング検査以降に全血採血又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）
2) 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
3) スクリーニング検査以降に CS-8958 の臨床試験に参加し、CS-8958 の投与を受けた者
4) スクリーニング検査以降に CS-8958 の市販品（イナビル吸入粉末剤 20 mg）を使用し

た者

5) 入院前 14 日以内に他の薬剤を使用した者（Part A のみ）
6) 入院前 14 日以内に薬物代謝酵素チトクローム P450（cytochrome P450: CYP）3A4 の阻害剤又は誘導剤（治験実施計画書 付録 3 に示す薬剤及び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（Part B のみ）
7) 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（Part B のみ）
8) 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
9) 入院時検査で、治験責任医師又は治験分担医師が臨床的に問題となる自覚症状・他覚所見（頭痛、急性感染症等）を認めた者、心電図検査で異常を認めた者、又は実施医療機関の臨床検査基準値を逸脱した者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験への参加に問題ないと判断した場合は除く）
10) その他、治験責任医師又は治験分担医師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）

1.1.6 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.1.1-1 に示す。

表 2.7.6.1.1-1 被験者の内訳: J109 試験

	Part A						Part B
グループ	1	2	3	4	5	全体	全体
投与量	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	320 mg	—	160 mg
計画された被験者数	8	8	8	8	8	40	24[a]
登録被験者数[b]	8	8	8	8	8	40	24[a]
投与被験者数	8	8	8	8	8	40	24[a]
完了被験者数	8	8	8	8	8	40	24[a]
中止被験者数	0	0	0	0	0	0	0
解析対象被験者数							
薬物動態解析対象集団	8	8	8	8	8	40	24[a]
安全性解析対象集団	8	8	8	8	8	40	24[a]

a: BAL 1 時点（各グループ）6 名 ×4 時点
b: 被験者番号が付与されたすべての被験者
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.1-1、Table 15.1-3

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、Part A では、各グループの被験者数を 8 名、Part B では、BAL 1 時点あたりの被験者数を 6 名、合計 64 名と設定した。

1.1.7 治験薬

CS-8958 80 mg/5 mL バイアル（ロット番号 CN15091X01）

1.1.8　評価項目

1.1.8.1　薬物動態評価項目

Part A

血漿中 CS-8958 及び R-125489 の AUClast、AUCinf、Cmax、Tmax、Kel、$T_{1/2}$、MRTinf、CL/F、Vz/F（CL/F 及び Vz/F は、CS-8958 についてのみ算出）

Part B

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 R-125489 の $AUC_{0\text{-}3.5h}$、AUClast、AUCinf、Cmax、Tmax、$T_{1/2}$（$AUC_{0\text{-}3.5h}$ は血漿中濃度についてのみ算出）

1.1.8.2　安全性評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、及び心電図

1.1.9　評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.1.1-2 及び表 2.7.6.1.1-3 に示す。

表 2.7.6.1.1-2　観察・検査スケジュール（Part A）：J109 試験

実施時期		スクリーニング	入院期間（4泊5日）																				事後検査	中止時検査
			投与1日前	投与日										投与1日後			投与2日後	投与3日後	退院期間（1日間）	投与5日後	退院期間（1日間）	投与7日後	退院期間（2～6日間）		
時刻(時)		投与前30日以内		~9	9		10		11	12	13	15	17	21	9	17	21	9	9		9		9		投与10～14日後	治験中止時
経過時間(時間)					0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	32	36	48	72		120		168			
入院・退院			入院																退院							
同意取得		●																								
被験者背景（適格性の判定）		●	●	●[a]																						
治験薬投与					★																					
臨床所見		●	●	●[a]											●			●	●		●		●		●	●
バイタルサイン	身長	●																								
	体重	●	●																				●		●	●
	体温	●	●	●[a]											●			●	●		●		●		●	●
	血圧・脈拍数	●	●	●[a]											●			●	●		●		●		●	●
臨床検査	血液学・血液生化学（採血）	●	●	●											●				●				●		●	●
	感染症検査（採血）	●[b]																								
	尿検査	●	●	●											●				●				●		●	●
	胸部X線検査	●[c]																								
	肺機能検査	●	●																●						(●)[d]	(●)[e]
心電図		●	●	●[a]															●				●		●	●
薬物動態採血				●		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●		●		●			●[f]
食事			◆								◆		◆		◆			◆	◆		◆		◆			

◆ 規定の時刻に摂らせた。また、検査のある時点はすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。
a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）、心電図検査の結果をもとに最終判定を行った。
b: 過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
c: 過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
d: 前の肺機能検査にて正常と判定された場合は実施不要とした。
e: 入院期間中に中止となった場合は実施した。退院以降に中止となった場合は、投与開始 72 時間後の検査にて、$FEV_{1.0\%}$が実施医療機関で定めた基準値を逸脱した場合、又は肺機能異常が認められた場合のみ実施した。
f: 可能な場合に実施した。

表 2.7.6.1.1-3　観察・検査スケジュール（Part B）：J109 試験（1/4）

グループ 6（BAL 実施時期: 投与開始 4 時間後）

実施時期			スクリーニング	入院期間(2泊3日)									退院期間（8～12日間）	事後検査	中止時検査
					投与日							投与1日後			
参考時刻(時)			投与前30日以内	投与1日前	～10	10		12		14	16	14		投与10～14日後	治験中止時
治験薬投与からの経過時間(時間)						0	0.5	2	3.5	4	6	28			
BAL実施からの経過時間(時間)								−2	−0.5	0	2	24			
入院・退院				入院								退院			
同意取得			●												
被験者背景（適格性の判定）			●	●	●[a]										
治験薬投与						★									
臨床所見			●	●	●[a]			●		○	●	●		●	●
バイタルサイン	身長		●												
	体重		●	●										●	●
	体温		●	●	●[a]			●		○		●		●	●
	血圧・脈拍数		●	●	●[a]			●		○	●	●		●	●
	パルスオキシメトリー			●				●		○					
臨床検査	血液学・血液生化学	採血	●	●			●			●[b]		●		●	●
	感染症検査	採血	●[c]												
	尿検査		●	●								●		●	●
	胸部X線検査		●[d]									●		(●)[e]	(●)[f]
	肺機能検査		●									●		(●)[g]	(●)[h]
心電図			●	●								●		●	●
薬物動態	採血				●		●	●	●						●[i]
	気管支肺胞洗浄									●					
食事				◆						◆[j]		◆			

○ BAL 終了直後に実施した。
◆ 規定の時刻に摂らせた。また、検査のある時点はすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）の結果をもとに最終判定を行った。
b: BAL 用尿素測定用採血のみ測定した。
c: 過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
d: 過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
e: BAL 実施後の検査にて異常所見が認められた場合のみ実施した。
f: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の胸部 X 線検査にて、異常所見が認められた場合のみ実施した。
g: 前の肺機能検査にて正常と判定された場合は実施不要とした。
h: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の肺機能検査にて、$FEV_{1.0\%}$が実施医療機関で定めた基準値を逸脱した場合、又は肺機能異常が認められた場合のみ実施した。
i: 可能な場合に実施した。
j: BAL 後 2 時間は絶飲絶食とした。

表 2.7.6.1.1-3　観察・検査スケジュール（Part B）：J109 試験（2/4）

グループ 7（BAL 実施時期: 投与開始 24 時間後）

実施時期		スクリーニング	入院期間(3泊4日)												退院期間（7～11日間）	事後検査	中止時検査
			投与1日前	投与日						投与1日後					投与2日後		
参考時刻(時)		投与前30日以内		~10	10	12		14		8		10	12	10		投与10～14日後	治験中止時
治験薬投与からの経過時間(時間)					0	0.5	2	3.5	4	22	23.5	24	26	48			
BAL実施からの経過時間(時間)										−2	−0.5	0	2	24			
入院・退院			入院											退院			
同意取得		●															
被験者背景（適格性の判定）		●	●	●[a]													
治験薬投与					★												
臨床所見		●	●	●[a]						●		○	●	●		●	●
バイタルサイン	身長	●															
	体重	●	●													●	●
	体温	●	●	●[a]						●		○		●		●	●
	血圧・脈拍数	●	●	●[a]						●		○	●	●		●	●
	パルスオキシメトリー		●							●		○					
臨床検査	血液学・血液生化学（採血）	●	●									●[b]		●		●	●
	感染症検査（採血）	●[c]															
	尿検査	●	●											●		●	●
	胸部X線検査	●[d]												●		(●)[e]	(●)[f]
	肺機能検査	●												●		(●)[g]	(●)[h]
心電図		●	●											●		●	●
薬物動態	採血			●		●	●	●			●						●[i]
	気管支肺胞洗浄											●					
食事			◆						◆		◆[j]			◆			

○ BAL 終了直後に実施した。
◆ 規定の時刻に摂らせた。また、検査のある時点はすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）の結果をもとに最終判定を行った。
b: BAL 用尿素測定用採血のみ測定した。
c: 過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
d: 過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
e: BAL 実施後の検査にて異常所見が認められた場合のみ実施した。
f: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の胸部 X 線検査にて、異常所見が認められた場合のみ実施した。
g: 前の肺機能検査にて正常と判定された場合は実施不要とした。
h: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の肺機能検査にて、$FEV_{1.0\%}$が実施医療機関で定めた基準値を逸脱した場合、又は肺機能異常が認められた場合のみ実施した。
i: 可能な場合に実施した。
j: BAL 後 2 時間は絶飲絶食とした。

表 2.7.6.1.1-3　観察・検査スケジュール（Part B）：J109 試験（3/4）

グループ 8（BAL 実施時期: 投与開始 72 時間後）

実施時期			スクリーニング	入院期間①（1泊2日）							退院期間（1日）	入院期間②（2泊3日）							退院期間（5～9日間）	事後検査	中止時検査
				投与日								投与2日後	投与3日後					投与4日後			
参考時刻（時）			投与前30日以内	投与1日前	~10	10		12		14	16			8	8	10	12	10		投与10～14日後	治験中止時
治験薬投与からの経過時間（時間）						0	0.5	2	3.5	4	6			70	71.5	72	74	96			
BAL実施からの経過時間（時間）														-2	-0.5	0	2	24			
入院・退院				入院							退院	入院						退院			
同意取得			●																		
被験者背景（適格性の判定）			●	●	●[a]																
治験薬投与						★															
臨床所見			●	●	●[a]						●	●		●		○	●	●		●	●
バイタルサイン	身長		●																		
	体重		●	●																●	●
	体温		●	●	●[a]									●		○		●		●	●
	血圧・脈拍数		●	●	●[a]						●			●		○	●	●		●	●
	パルスオキシメトリー			●										●		○					
臨床検査	血液学・血液生化学	採血	●	●									●			●[b]		●		●	●
	感染症検査	採血	●[c]																		
	尿検査		●	●														●		●	●
	胸部X線検査		●[d]															●		(●)[e]	(●)[f]
	肺機能検査		●															●		(●)[g]	(●)[h]
心電図			●	●														●		●	●
薬物動態	採血				●		●	●	●						●						●[i]
	気管支肺胞洗浄															●					
食事				◆						◆		◆			◆[j]			◆			

○ BAL 終了直後に実施した。
◆ 規定の時刻に摂らせた。また、検査のある時点はすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）の結果をもとに最終判定を行った。
b: BAL 用尿素測定用採血のみ測定した。
c: 過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
d: 過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
e: BAL 実施後の検査にて異常所見が認められた場合のみ実施した。
f: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の胸部 X 線検査にて、異常所見が認められた場合のみ実施した。
g: 前の肺機能検査にて正常と判定された場合は実施不要とした。
h: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の肺機能検査にて、$FEV_{1.0\%}$が実施医療機関で定めた基準値を逸脱した場合、又は肺機能異常が認められた場合のみ実施した。
i: 可能な場合に実施した。
j: BAL 後 2 時間は絶飲絶食とした。

表 2.7.6.1.1-3　観察・検査スケジュール（Part B）：J109 試験（4/4）

グループ 9（BAL 実施時期: 投与開始 168 時間後）

実施時期			スクリーニング	入院期間①(1泊2日)								退院期間（5日）	入院期間②(2泊3日)							退院期間（1～5日間）	事後検査	中止時検査
					投与日								投与6日後	投与7日後					投与8日後			
参考時刻(時)			投与前30日以内	投与1日前	-10	10		12		14	16			8		10	12	10		投与10～14日後	治験中止時
治験薬投与からの経過時間(時間)						0	0.5	2	3.5	4	6			166	167.5	168	170	192			
BAL実施からの経過時間(時間)														-2	-0.5	0	2	24			
入院・退院				入院							退院		入院					退院			
同意取得			●																		
被験者背景（適格性の判定）			●	●	●[a]																
治験薬投与						★															
臨床所見			●	●	●[a]						●		●		●		○	●	●	退院期間（1～5日間）	●	●
バイタルサイン	身長		●																			
	体重		●	●																●	●
	体温		●	●	●[a]									●		○		●		●	●
	血圧・脈拍数		●	●	●[a]						●			●		○	●	●		●	●
	パルスオキシメトリー			●										●		○					
臨床検査	血液学・血液生化学	採血	●	●									●			●[b]		●		●	●
	感染症検査	採血	●[c]																		
	尿検査		●	●														●		●	●
	胸部X線検査		●[d]															●		(●)[e]	(●)[f]
	肺機能検査		●															●		(●)[g]	(●)[h]
心電図			●	●														●		●	●
薬物動態	採血				●		●	●	●						●						●[i]
	気管支肺胞洗浄															●					
食事				◆						◆			◆	◆[j]				◆			

○ BAL 終了直後に実施した。
◆ 規定の時刻に摂らせた。また、検査のある時点はすべての検査が終了した後に食事を摂らせた。

a: 臨床所見及びバイタルサイン（体温及び血圧・脈拍数）の結果をもとに最終判定を行った。
b: BAL 用尿素測定用採血のみ測定した。
c: 過去 30 日以内の結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
d: 過去 1 年以内の検査結果があれば、そのうち最新のものを採用してもよいこととした。
e: BAL 実施後の検査にて異常所見が認められた場合のみ実施した。
f: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の胸部 X 線検査にて、異常所見が認められた場合のみ実施した。
g: 前の肺機能検査にて正常と判定された場合は実施不要とした。
h: BAL 実施後の入院期間中に中止となった場合は実施した。BAL 実施後の退院以降に中止となった場合は、BAL 実施 24 時間後の肺機能検査にて、$FEV_{1.0\%}$が実施医療機関で定めた基準値を逸脱した場合、又は肺機能異常が認められた場合のみ実施した。
i: 可能な場合に実施した。
j: BAL 後 2 時間は絶飲絶食とした。

1.1.10 統計手法

薬物動態の解析

Part A では、血漿中 CS-8958 及び R-125489 濃度から WinNonlin®のノンコンパートメントモデルを用いて薬物動態パラメータを算出し、投与量ごとの要約統計量を算出した。

Part B では、CS-8958 及び R-125489 の血漿中、BAL 試料中の濃度（C_{plasma}、C_{ELF}、C_{AM}）から、モデル非依存的な解析法（WinNonlin の Sparse Sampling Option）により薬物動態パラメータを算出した。

1.2 被験者背景

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

被験者背景に、Part A のグループ間で明らかな不均衡は認められなかった。治験全体での平均年齢は 25.3 歳、平均体重は 62.31 kg であった。

表 2.7.6.1.2-1　被験者背景（薬物動態解析対象集団）：J109 試験

	Part A						Part B	Part A+B
グループ	1	2	3	4	5	全体	全体	全体
投与量	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	320 mg	—	160 mg	—
	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 40	N = 24	N = 64
年齢 (歳)								
Mean	22.8	25.4	24.6	25.9	28.9	25.5	24.9	25.3
SD	2.76	5.68	4.44	5.06	7.59	5.45	4.29	5.02
Median	22.0	24.0	23.0	24.5	27.0	23.5	23.5	23.5
Min	20	21	20	21	20	20	20	20
Max	29	39	32	36	40	40	37	40
体重 (kg)								
Mean	61.05	65.63	62.95	62.19	62.71	62.91	61.31	62.31
SD	7.626	6.838	4.898	4.298	4.300	5.666	6.804	6.114
BMI (kg/m^2)								
Mean	21.16	21.99	21.56	20.70	21.11	21.31	20.59	21.04
SD	1.626	1.574	1.690	1.546	1.224	1.525	1.348	1.491
既往歴								
有	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	8 (20.0)	5 (20.8)	13 (20.3)
無	7 (87.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	32 (80.0)	19 (79.2)	51 (79.7)
喫煙状況								
これまでに喫煙したことがない	4 (50.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	25 (62.5)	24 (100.0)	49 (76.6)
過去に喫煙していた	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (25.0)	2 (25.0)	5 (12.5)	0 (0.0)	5 (7.8)
現在も喫煙している	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	10 (25.0)	0 (0.0)	10 (15.6)

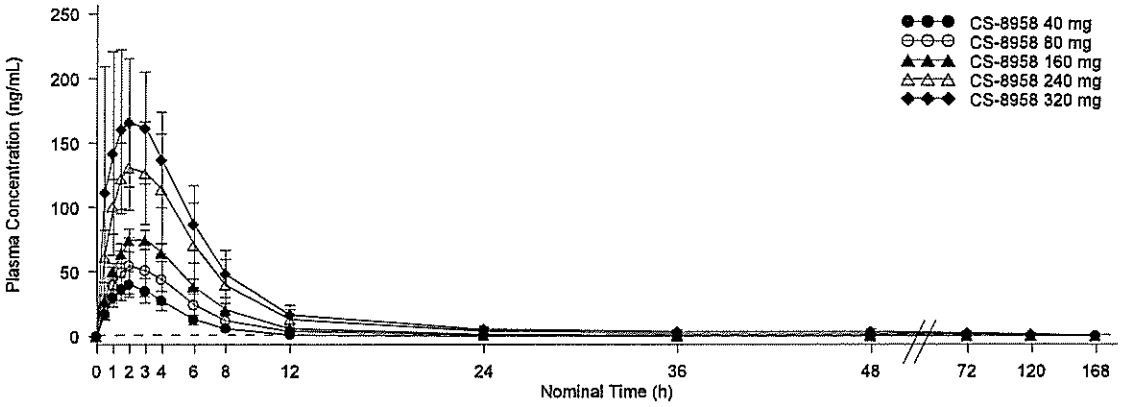
n (%)　　SD: 標準偏差
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.1-4

1.3 薬物動態の結果

1.3.1 Part A: 血漿中薬物動態

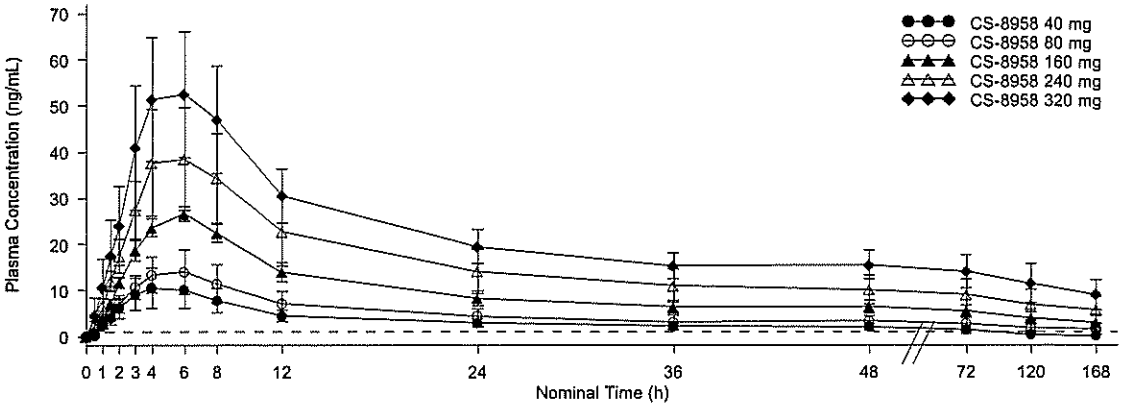
CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40～320 mg を単回吸入投与後の CS-8958 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.3-1 に、R-125489 の血漿中濃度推移を図 2.7.6.1.3-2 に示す。CS-8958 及び R-125489 のいずれも、投与量の増加に伴い血漿中濃度は増加した。

図 2.7.6.1.3-1　CS-8958 の血漿中薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）（Linear Scale）
：J109 試験



CS-8958 40 mg (N = 8)　　CS-8958 80 mg (N = 8)　　CS-8958 160 mg (N = 8)
CS-8958 240 mg (N = 8)　　CS-8958 320 mg (N = 8)
Mean ± SD　　---: lower limit of quantification (1.00 ng/mL)
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-3

図 2.7.6.1.3-2　R-125489 の血漿中薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）（Linear Scale）
：J109 試験



CS-8958 40 mg (N = 8)　　CS-8958 80 mg (N = 8)　　CS-8958 160 mg (N = 8)
CS-8958 240 mg (N = 8)　　CS-8958 320 mg (N = 8)
Mean ± SD　　---: lower limit of quantification (1.00 ng/mL)
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-7

投与量ごとの血漿中 CS-8958 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-1 に、血漿中 R-125489 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-2 に示す。CS-8958 及び R-125489 の Cmax、AUCinf、及び AUClast は、CS-8958 40 mg 投与から 320 mg 投与まで投与量の増加に伴い増加した。

表 2.7.6.1.3-1　CS-8958 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）：J109 試験

グループ 投与量	1 40 mg N = 8	2 80 mg N = 8	3 160 mg N = 8	4 240 mg N = 8	5 320 mg N = 8
Cmax (ng/mL)	40.21 (9.7949)	55.94 (20.565)	77.10 (7.7053)	134.8 (36.153)	193.9 (61.992)
AUClast (ng·h/mL)	186.2 (49.350)	318.0 (143.81)	474.9 (57.227)	1030 (390.00)	1402 (315.68)
AUCinf (ng·h/mL)	193.1 (47.937)	325.3 (144.22)	485.2 (56.616)	1102 (450.35)	1504 (345.70)
Tmax (h)[a]	2.000 (1.50, 3.00)	2.000 (0.50, 3.00)	2.500 (2.00, 3.00)	2.000 (1.50, 4.00)	2.500 (0.50, 6.00)
$T_{1/2}$ (h)	1.840 (0.15262)	3.114 (1.1345)	4.011 (1.9427)	34.05 (37.703)	55.09 (22.135)

算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値, 最大値）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-11～Table 15.2-15

表 2.7.6.1.3-2　R-125489 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）：J109 試験

グループ 投与量	1 40 mg N = 8	2 80 mg N = 8	3 160 mg N = 8	4 240 mg N = 8	5 320 mg N = 8
Cmax (ng/mL)	10.79 (4.3499)	14.32 (4.4939)	26.60 (1.6238)	40.04 (11.823)	54.79 (11.775)
AUClast (ng·h/mL)	256.5 (132.14)	524.8 (225.04)	1040 (217.30)	1735 (598.41)	2597 (581.65)
AUCinf (ng·h/mL)	371.1 (159.39)	810.9 (396.44)	1629 (609.47)	3164 (2043.1)	5059 (2649.8)
Tmax (h)[a]	4.000 (4.00, 6.00)	6.000 (4.00, 6.00)	6.000 (6.00, 6.00)	6.000 (4.00, 6.00)	6.000 (4.00, 8.00)
$T_{1/2}$ (h)	58.29 (20.670)	95.04 (42.828)	115.6 (46.088)	144.6 (64.405)	165.8 (78.582)

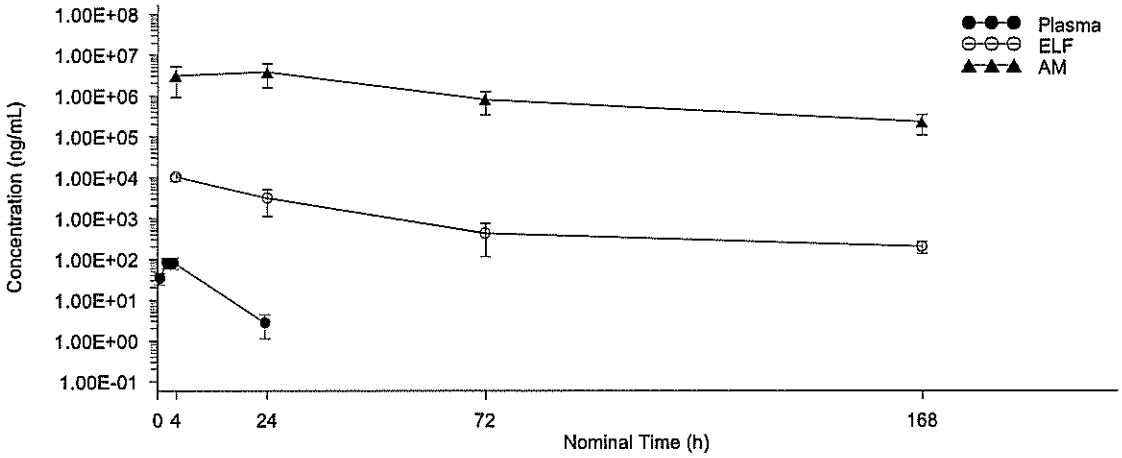
算術平均値（標準偏差）
a: 中央値（最小値, 最大値）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-16～Table 15.2-20

1.3.2　Part B: 肺胞内薬物動態

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与後の CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度、肺胞粘液中濃度、及び肺胞マクロファージ中濃度の濃度推移を図 2.7.6.1.3-3 及び図 2.7.6.1.3-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.3-3 に示す。

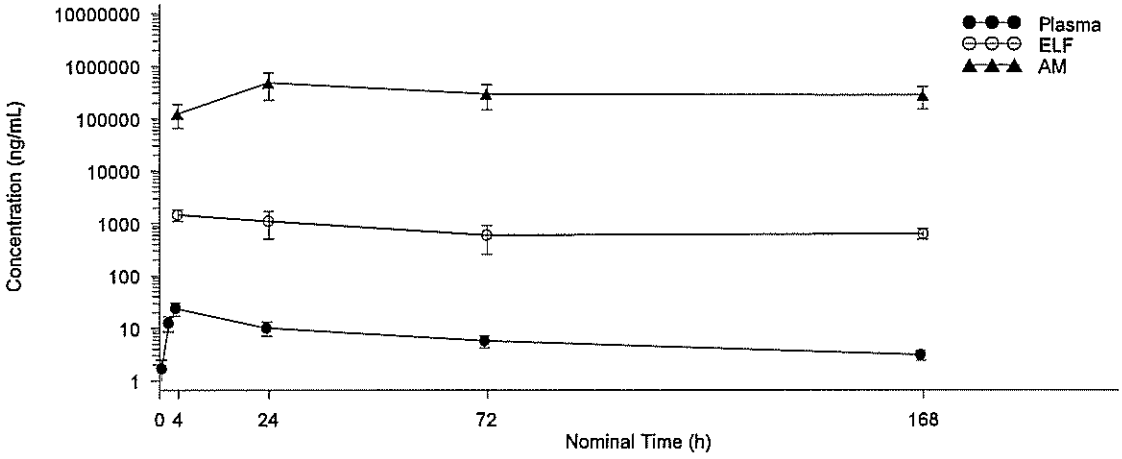
CS-8958 及び R-125489 の肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中濃度は、血漿中濃度に比べて高く推移した。CS-8958 の血漿中濃度は、投与開始 71.5 時間後にはすべての被験者で定量下限（1.00 ng/mL）未満であった。肺胞粘液中では、CS-8958 及び R-125489 の消失は血漿中からの消失より遅かった。肺胞マクロファージ中では、CS-8958 の消失は血漿中からの消失より遅く、R-125489 の $T_{1/2}$ は算出されなかった。

図 2.7.6.1.3-3　CS-8958 の肺胞内薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）
（Semi-Logarithmic Scale）：J109 試験



投与開始 4 時間後（N = 6）　投与開始 24 時間後（N = 6）　投与開始 72 時間後（N = 6）
投与開始 168 時間後（N = 6）
Mean ± SD
ELF: epithelial lining fluid（肺胞粘液）　AM: alveolar macrophage（肺胞マクロファージ）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-77

図 2.7.6.1.3-4　R-125489 の肺胞内薬物濃度推移（薬物動態解析対象集団）
（Semi-Logarithmic Scale）：J109 試験



投与開始 4 時間後（N = 6）　投与開始 24 時間後（N = 6）　投与開始 72 時間後（N = 6）
投与開始 168 時間後（N = 6）
Mean ± SD
ELF: epithelial lining fluid（肺胞粘液）　AM: alveolar macrophage（肺胞マクロファージ）
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Figure 15.2-85

表 2.7.6.1.3-3　CS-8958 及び R-125489 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）：J109 試験

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
CS-8958	Plasma	82.5 (4.60)	2.00	1070 (65.8)	NC	NC
	ELF	10300 (848)	4.00	269000 (30800)	281000	39.9
	AM	3860000 (919000)	24.00	238000000 (35800000)	NC	NC
R-125489	Plasma	24.0 (1.42)	3.50	1180 (70.8)	1570	86.5
	ELF	1460 (144)	4.00	128000 (13200)	329000	219
	AM	480000 (105000)	24.00	52400000 (6240000)	NC	NC

ELF: epithelial lining fluid（肺胞粘液）　AM: alveolar macrophage（肺胞マクロファージ）
NC: not calculated
Cmax、AUClast は推定値（標準誤差）
Tmax、AUCinf、$T_{1/2}$ は推定値
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.2-38

CS-8958 160 mg を単回投与したとき、CS-8958 の活性代謝物である R-125489 の投与開始 4 時間後の肺胞粘液中濃度は 1459 ng/mL（4.21 μM）、肺胞マクロファージ中濃度は 124,800 ng/mL（360 μM）、投与開始 168 時間後の肺胞粘液中濃度は 636.1 ng/mL（1.84 μM）、肺胞マクロファージ中濃度は 277,100 ng/mL（800 μM）であり、いずれの時点でも各種 A 型及び B 型インフルエンザウイルス株のノイラミニダーゼ活性に対する R-125489 の 50%阻害濃度（50% inhibitory concentration: IC_{50}）値（A/H1N1pdm09 型: 1.70 nM、A/H3N2 型: 3.98 nM、B 型: 14.86 nM）を十分上回った。

1.4　安全性の結果

1.4.1　有害事象発現状況

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.1.4-1 に示す。

有害事象の発現率は、Part A で 20.0%（8/40）、Part B で 45.8%（11/24）であった。Part A の各グループでの有害事象発現被験者数は、グループ 1（40 mg）2 名、グループ 2（80 mg）1 名、グループ 3（160 mg）2 名、グループ 4（240 mg）1 名、グループ 5（320 mg）2 名であり、有害事象の発現率が治験薬の投与量に伴い上昇することはなかった。

Part A で 2 名以上に発現した有害事象はなかった。Part B で 2 名以上に発現した有害事象は、C-反応性蛋白増加（10 名 [41.7%]、いずれも BAL に起因）であった。

Part A 及び Part B のいずれでも、発現したすべての有害事象の重症度は軽度であった。

表 2.7.6.1.4-1　有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J109 試験

	Part A						Part B	Part A+B
グループ	1	2	3	4	5	全体	全体	全体
投与量	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	320 mg	—	160 mg	—
器官別大分類 基本語	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 8	N = 40	N = 24	N = 64
有害事象発現被験者	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	8 (20.0)	11 (45.8)	19 (29.7)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	2 (3.1)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
感染性腸炎	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.6)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.6)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.6)
臨床検査	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	5 (12.5)	10 (41.7)	15 (23.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	10 (41.7)	11 (17.2)
尿中血陽性	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (4.2)	2 (3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)
努力肺活量減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.6)

n (%)
MedDRA/J version 18.1
グループ 3 で発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、及び血中トリグリセリド増加（被験者番号 [redacted]）、グループ 6 で発現した白血球数増加、C-反応性蛋白増加、及び努力肺活量減少（被験者番号 [redacted]）、頭痛及び C-反応性蛋白増加（被験者番号 [redacted]）、グループ 9 で発現した胸痛及び発熱（被験者番号 [redacted]）は同一被験者
Source: M5.3.3.1-1（CS8958-B-J109）Table 15.3.1-4、Table 15.3.1-5

1.4.2　副作用発現状況

副作用の発現率は、治験全体で 3.1%（2/64）であり、内訳は Part A で発現した尿中血陽性（グループ 1［40 mg］1 名）及び血中尿酸増加（グループ 2［80 mg］1 名）であった。

1.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

1.4.4　重要な有害事象

本治験では、有害事象（重篤の定義を満たすもの以外）の発現によって治験薬投与の中止、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を「他の重要な有害事象」とした。

他の重要な有害事象は認められなかった。

1.4.5　臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、及び肺機能検査［スパイロメトリー］）について、有害事象として報告された臨床検査値の異常変動以外、いずれのグループでも投与前後で問題となる変動は認められなかった。

1.4.6　バイタルサイン及び心電図

体温、血圧、脈拍数、及び体重の各平均値の推移に、いずれのグループでも投与前後で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

治験薬投与開始前の心電図が「正常」又は「臨床的に有意な異常なし」で、投与開始後に「臨床的に有意な異常あり」と判定された被験者は、Part A 及び Part B のいずれでも認められなかった。

1.5　結論

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40～320 mg を単回投与したとき、CS-8958 及び R-125489 の血漿中濃度は、投与量の増加に伴い増加した。

CS-8958 160 mg を単回投与したとき、投与開始 4 時間後から投与開始 168 時間後まで、CS-8958 及び R-125489 の濃度は、血漿中より肺胞粘液中及び肺胞マクロファージ中で高かった。また、血漿中と比較して、肺胞粘液中で消失が遅かった。R-125489 の肺胞粘液中濃度及び肺胞マクロファージ中濃度は、投与開始 4 時間後から投与開始 168 時間後まで、ウイルス増殖抑制に十分な濃度が維持されていた。以上より、CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回吸入投与したとき、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っており、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。

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 40～320 mg を単回投与したとき、安全性の問題はなかった。

2. 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—

……資料番号 5.3.5.1-1

2.1 治験方法

2.1.1 治験の目的

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について、インフルエンザ罹病時間を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証する。

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の安全性について、有害事象の発現率などを投与群間で比較する。

2.1.2 治験実施期間

2016 年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

2.1.3 治験デザイン

多施設共同、無作為化、単盲検、プラセボ対照並行群間比較試験

2.1.4 用法・用量、投与期間

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回投与

用法・用量の設定根拠

本剤が吸入粉末剤の投与量と同程度の FPD を示す投与量であれば類似した薬物動態及び同程度の有効性を示すと考え、本剤の用量を in vitro カスケードインパクターを用いて検討した結果、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。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 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 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} 値を上回った。安全性にも特段の問題は認められなかった。

以上から、本試験では成人及び 10 歳以上の小児患者に対して吸入粉末剤 40 mg 単回吸入投与時を下回らない有効性が期待される本剤 160 mg 単回吸入投与を被験薬の用法・用量として設定した。

2.1.5 選択基準・除外基準

2.1.5.1 選択基準

以下の基準をすべて満たす被験者を対象とした。

1) インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、治験担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者
2) 同意取得時の体温が、37.5℃ 以上（腋窩）の患者
3) 同意取得時において、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、36 時間以内の患者
4) 同意取得時の年齢が 10 歳以上の患者

2.1.5.2　除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は不適格とした。

1) 同意取得前 1 週間以内にインフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等病原微生物への感染（肺炎、気管支炎、耳炎、副鼻腔炎等）が疑われる患者（二次感染を含む）
2) 同意取得前 1 週間以内にインフルエンザウイルス感染症と区別できない症状（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）が認められた患者（インフルエンザウイルス感染症発症日時以降は除く）
3) インフルエンザウイルス感染症発症前にプレドニゾロン換算 10 mg／日を超えるステロイド薬（経口及び吸入）を連用している患者
4) インフルエンザウイルス肺炎（原発性インフルエンザウイルス肺炎、ウイルス細菌混合性肺炎、二次性細菌性肺炎）の既往を有する患者
5) 人工呼吸器管理又は酸素療法などが必要な慢性呼吸不全の患者
6) 気管支喘息患者で、同意取得時の喘息発作強度が中等度以上の患者（喘息発作強度は、喘息症状・発作強度分類［喘息予防・管理ガイドライン 2015］を参考に判断した）
7) 高度以上の腎機能障害を有する患者
8) 同意取得前 1 年以内に痙攣の既往を有する患者
9) 痙攣重積又は重度の意識障害の既往を有する患者
10) インフルエンザ脳炎・脳症が疑われる患者又はその既往を有する患者
11) 過去にインフルエンザウイルス感染症罹患時に異常言動・異常行動を認めた患者
12) ノイラミニダーゼ阻害薬及びチロキサポールに対し過敏症の既往を有する患者
13) アセトアミノフェン禁忌（消化性潰瘍、アスピリン喘息、アセトアミノフェン過敏症等）の患者
14) アルコール又はその他の薬物依存の既往を有する患者
15) 2016 年 10 月 1 日以降にアマンタジン塩酸塩、ノイラミニダーゼ阻害薬、ファビピラビル、麻黄湯の投与を受けた患者
16) 本剤の治験に参加した者を含め、過去に CS-8958 をネブライザにより吸入投与した患者
17) 同意取得前 12 週間以内に他の治験に参加した患者
18) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、治験期間中にパートナーも

含め妊娠を希望する患者

19) その他、重篤な合併症を有するなど、治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

2.1.6 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 被験者の内訳: J310 試験

	プラセボ群	CS-8958 群	全体
計画された被験者	250	250	500
組み入れ被験者[a]	—	—	538
無作為化被験者	266	268	534
治験薬投与被験者	266	268	534
治験完了被験者	259	267	526
治験中止被験者	7	1	8
解析対象被験者			
最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）	266	268	534
治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）	246	249	495
安全性解析対象集団	266	268	534

a: 同意取得したすべての被験者
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-1、表 15.1-3

被験者数の設定根拠

目標被験者数は、500 名（CS-8958 群 250 名、プラセボ群 250 名）とした。

CS-8958 及びオセルタミビルリン酸塩の過去に実施された臨床試験の結果及び不確実性を考慮して、被験者数の設定を行った。インフルエンザ罹病時間の分布は対数正規分布の当てはまりが良く、CS-8958 群及びプラセボ群の対数変換後の平均値はそれぞれ 4.29～4.36（実測値の中央値として 73.0～78.3 時間）及び 4.54～4.72（実測値の中央値として 93.7～112.2 時間）、標準偏差はそれぞれ 0.75～0.97 及び 0.77～0.86 であった。

検出力は 10,000 回のモンテカルロシミュレーションにより、一般化ウィルコクソン検定で有意差が認められた割合として算出した。CS-8958 群及びプラセボ群の対数変換後の平均値を 4.40（実測値の中央値で 81.5 時間）及び 4.66（実測値の中央値で 105.6 時間）、CS-8958 群の標準偏差を 1.0、プラセボ群の標準偏差を 0.85、0.90、0.95、1.00 とし、1 群あたりの被験者数を 200、250、300 名とした場合の検出力の算出結果を表 2.7.6.2.1-2 に示す。

表 2.7.6.2.1-2　プラセボ群の標準偏差を変化させた場合の検出力（%）

1 群の被験者数	プラセボ群の対数変換後の標準偏差			
	0.85	0.90	0.95	1.00
200 名	78.2	76.1	73.9	71.7
250 名	85.7	84.2	82.5	80.5
300 名	91.5	90.3	88.8	87.1

CS-8958 群及びプラセボ群の対数変換後のインフルエンザ罹病時間の平均値をそれぞれ 4.40（実測値の中央値で 81.5 時間）及び 4.66（実測値の中央値で 105.6 時間）、各群の標準偏差を 1.00 とした場合、1 群 250 名で 80%以上の検出力を満たすため、被験者数を各群 250 名（2 群で計 500 名）と設定した。

2.1.7　治験薬

被験薬

被験薬（ロット番号）：CS-8958 吸入液用 160 mg（X116S02）

対照薬

プラセボ（ロット番号）：CS-8958 吸入液用プラセボ（X116X01）

2.1.8　評価項目

2.1.8.1　有効性評価項目

主要評価項目

インフルエンザ罹病時間

（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）

副次評価項目

1) 体温が平熱（36.9°C 以下）に回復するまでの時間
2) 投与終了後各時点の体温
3) 全インフルエンザ症状の改善割合
4) 体温の平熱（36.9°C 以下）への回復割合
5) インフルエンザ総症状スコアの曲線下面積（area under the curve: AUC）
6) ウイルス力価
7) インフルエンザ関連合併症の発症
8) 基礎疾患の悪化

2.1.8.2　安全性評価項目

有害事象及び臨床検査値

2.1.9　評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.2.1-3 に示す。

表 2.7.6.2.1-3　観察・検査スケジュール: J310 試験

検査・観察項目			治験薬評価期間[a]							抗体検査
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	～	Day 15	Day 22
		Visit 1		Visit 2			Visit 3			Visit 4
		投与前	投与後							
	同意取得	●								
	被験者背景	●								
	妊娠検査[b]	●								
	被験者登録	●								
治験薬投与	CS-8958 又はプラセボ		●							
	臨床所見	●		●			●			●
臨床検査	血液学的検査	●					●			
	血液生化学検査	●					●			
	尿検査	●					●			
ウイルス検査	ウイルス抗体検査	●								●
	ウイルス型・亜型同定検査	●								
	ウイルス培養検査	●		●			●			
患者日記	インフルエンザ症状		●[c] (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	
	体温		●[c] (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	● (4)	
	有害事象		←							→	

（ ）内は 1 日あたりの回数

a: 治験薬評価期間中に中止となった場合、Visit 3 以前であれば Visit 3 に規定された検査を実施することとした。また、被験者の協力が得られる限り、Visit 4（Day 22）に規定された検査についても実施することとした。

b: 15 歳以上の女性は妊娠検査を実施した。ただし、閉経後 1 年以上経過している場合や 15 歳未満でも妊娠可能な場合などは、治験担当医師がその必要性を判断し実施を決定した。

c: 帰宅後から測定・観察を開始した。

2.1.10 統計手法

有効性の解析

有効性の主要な解析対象集団は最大の解析対象集団（full analysis set: FAS）とした。主要評価項目並びに副次評価項目については治験実施計画書に適合した集団（per protocol set: PPS）による解析も行った。

1)　**主要評価項目: インフルエンザ罹病時間**

i)　**主解析**

CS-8958 群とプラセボ群との間でインフルエンザ罹病時間に差はないという帰無仮説に対し、2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無を層別因子として有意水準 5%（両側）で層別一般化ウィルコクソン検定による群間比較を行った。

ii)　**副次解析**

層別しない FAS について、インフルエンザ罹病時間の要約統計量を群別に算出し、Kaplan-Meier プロットを作成した。また、プラセボ群を対照群とした一般化ウィルコクソン検定を行った。さらに、インフルエンザ罹病時間の中央値の差（CS-8958 群の中央値 − プラセボ群の中央値）を算出し、その 95%信頼区間を一般化ウィルコクソン検定統計量に基づき算出した。

2)　**副次評価項目**

体温が平熱に回復するまでの時間の中央値と群間差を算出し、群間比較には一般化ウィルコクソン検定を用いた。

2.2　被験者背景

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.2-1 及び表 2.7.6.2.2-2 に示す。

主な人口統計学的及び他の基準値の特性の分布に、投与群間での顕著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。

表 2.7.6.2.2-1　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値）（FAS）：J310 試験

項目		プラセボ群 (N = 266)	CS-8958 群 (N = 268)	全体 (N = 534)
年齢（歳）	算術平均値	33.1	30.3	31.7
	標準偏差	17.0	16.6	16.8
	最小値	10	10	10
	最大値	79	72	79
	中央値	32.0	28.5	30.0
同意取得時の体温（°C）	算術平均値	38.29	38.34	38.31
	標準偏差	0.62	0.63	0.63
	最小値	37.5	37.5	37.5
	最大値	40.0	40.0	40.0
	中央値	38.20	38.20	38.20
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（h）	算術平均値	21.54	19.55	20.54
	標準偏差	8.47	8.02	8.30
	最小値	1.2	1.3	1.2
	最大値	49.6	37.1	49.6
	中央値	21.39	19.16	20.34
ベースラインにおけるインフルエンザ総症状スコア	算術平均値	8.9	8.5	8.7
	標準偏差	4.3	4.0	4.2
	最小値	0	0	0
	最大値	21	19	21
	中央値	9.0	8.0	9.0

Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-5

表 2.7.6.2.2-2　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値）（FAS）：J310 試験

項目		プラセボ群 (N = 266) n (%)	CS-8958 群 (N = 268) n (%)	全体 (N = 534) n (%)
年齢	10～18 歳	66 (24.8)	92 (34.3)	158 (29.6)
	19～64 歳	189 (71.1)	167 (62.3)	356 (66.7)
	65 歳以上	11 (4.1)	9 (3.4)	20 (3.7)
年齢（高齢者）	65 歳未満	255 (95.9)	259 (96.6)	514 (96.3)
	65 歳以上	11 (4.1)	9 (3.4)	20 (3.7)
性別	男	143 (53.8)	135 (50.4)	278 (52.1)
	女	123 (46.2)	133 (49.6)	256 (47.9)
喫煙状況	これまでに喫煙したことがない	176 (66.2)	189 (70.5)	365 (68.4)
	過去に喫煙していた	44 (16.5)	32 (11.9)	76 (14.2)
	現在も喫煙している	46 (17.3)	47 (17.5)	93 (17.4)
ハイリスク因子	なし	249 (93.6)	247 (92.2)	496 (92.9)
	あり	17 (6.4)	21 (7.8)	38 (7.1)
	高齢者（65 歳以上）	11 (4.1)	9 (3.4)	20 (3.7)
	ハイリスク合併症[a]	8 (3.0)	13 (4.9)	21 (3.9)
合併症	なし	174 (65.4)	168 (62.7)	342 (64.0)
	あり	92 (34.6)	100 (37.3)	192 (36.0)
	慢性呼吸器疾患	4 (1.5)	9 (3.4)	13 (2.4)
	代謝性疾患	3 (1.1)	5 (1.9)	8 (1.5)
	慢性腎機能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性心疾患	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
	その他	90 (33.8)	95 (35.4)	185 (34.6)
同意取得時の体温	38.5°C 未満	164 (61.7)	161 (60.1)	325 (60.9)
	38.5°C 以上	102 (38.3)	107 (39.9)	209 (39.1)
インフルエンザ発症から投与終了までの時間	12 時間未満	32 (12.0)	44 (16.4)	76 (14.2)
	12 時間以上～24 時間未満	132 (49.6)	144 (53.7)	276 (51.7)
	24 時間以上～36 時間未満	91 (34.2)	76 (28.4)	167 (31.3)
	36 時間以上	11 (4.1)	4 (1.5)	15 (2.8)
2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし	195 (73.3)	194 (72.4)	389 (72.8)
	あり	71 (26.7)	74 (27.6)	145 (27.2)
ウイルス感染の判定	陰性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	陽性	266 (100.0)	268 (100.0)	534 (100.0)
	AH1 型	5 (1.9)	1 (0.4)	6 (1.1)
	AH3 型	258 (97.0)	262 (97.8)	520 (97.4)
	B 型	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
	混合型	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

a: 慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、代謝性疾患（糖尿病等）、腎機能障害
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.1-9

2.3　有効性の結果

2.3.1　主要評価項目: インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間を表 2.7.6.2.3-1 に、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2.3-1 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について、CS-8958 投与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 群で 55.3（48.9～68.8）h、プラセボ群で 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、ワクチン接種の有無で層別しない一般化ウィルコクソン検定でも 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: $P = 0.004$）。

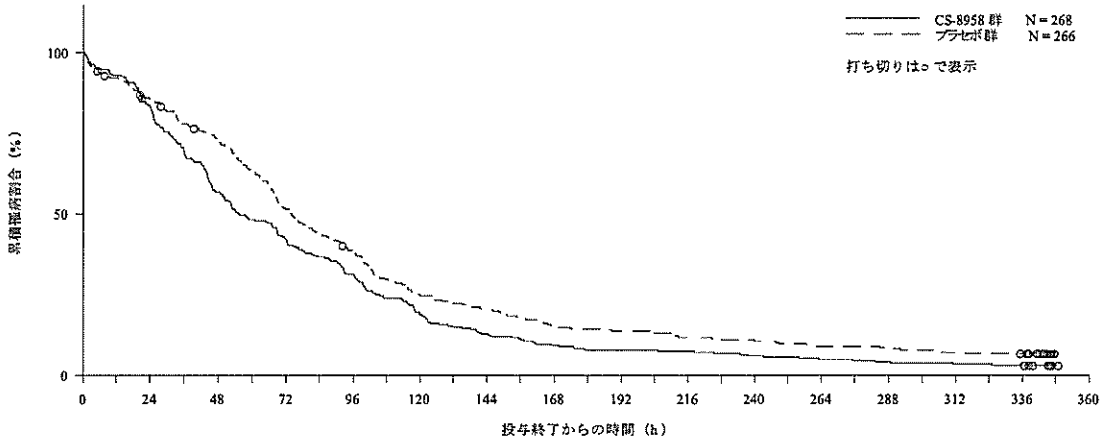
CS-8958 群の累積罹病割合は、プラセボ群と比較して、投与終了後から投与約 24 時間後までは同程度であり、その後は低値で推移した。

表 2.7.6.2.3-1　インフルエンザ罹病時間（FAS）: J310 試験

	プラセボ群	CS-8958 群
被験者数	266	268
算術平均値	98.8	81.2
標準偏差	89.5	75.2
最小値	0.2	0.4
最大値	347.9	349.0
中央値 [a]	73.6	55.3
中央値の 95%信頼区間 [a]	67.8, 84.3	48.9, 68.8
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-B-J310）　表 15.2-1、表 15.2-5

図 2.7.6.2.3-1　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

2.3.2　副次評価項目: 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が平熱に回復するまでの時間を表 2.7.6.2.3-2 に、体温が平熱に回復するまでの時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2.3-2 に示す。

体温が平熱に回復するまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、CS-8958 群で 36.4（33.0～41.3）h、プラセボ群で 51.4（45.7～57.8）h であった。CS-8958 群とプラセボ群の中央値の差（95%信頼区間）は−15.0（−18.6～−7.9）h であり、CS-8958 群の体温が平熱に回復するまでの時間は、プラセボ群に比べて統計的に有意に短かった（一般化ウィルコクソン検定: $P < 0.001$）。

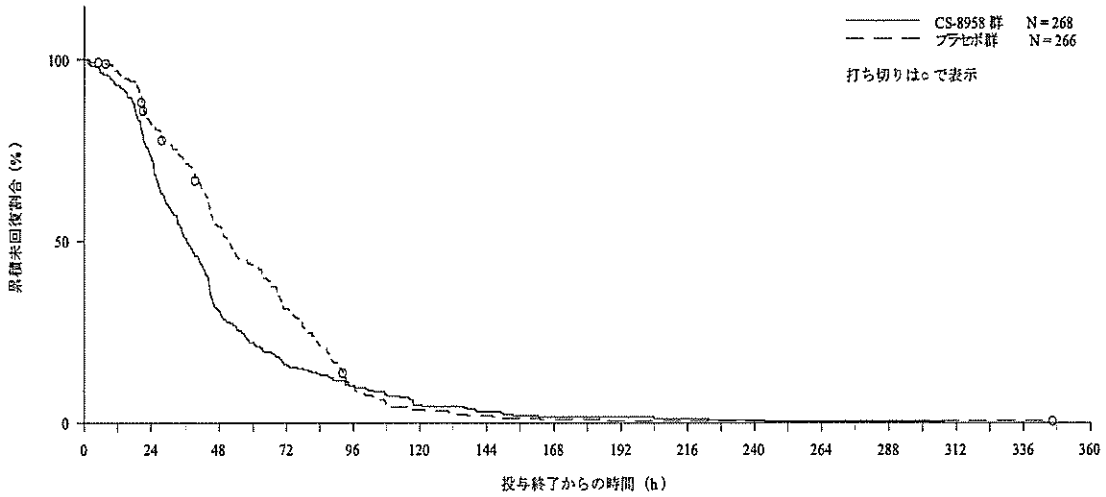
CS-8958 群の体温の平熱への累積未回復割合は、投与終了後から投与 96 時間後までプラセボ群より低値で推移した。その後はプラセボ群と同程度であった。

表 2.7.6.2.3-2　体温が平熱に回復するまでの時間（FAS）：J310 試験

	プラセボ群 (N = 266)	CS-8958 群 (N = 268)
算術平均値	57.1	47.1
標準偏差	36.4	40.1
最小値	1.6	0.8
最大値	346.5	307.6
中央値 [a]	51.4	36.4
中央値の 95%信頼区間 [a]	45.7, 57.8	33.0, 41.3
中央値の差 [b]	—	−15.0
中央値の差の 95%信頼区間 [c]	—	−18.6, −7.9
P 値 [d]	—	<0.0001

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
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.2-11

図 2.7.6.2.3-2　体温が平熱に回復するまでの時間（FAS）：J310 試験



Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）図 15.2-5

2.4　安全性の結果

2.4.1　有害事象発現状況

2.4.1.1　有害事象発現率

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.2.4-1 に示す。

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）であった。主な有害事象（いずれかの投与群で 3 名以上に発現）は、咽頭炎（CS-8958 群 4 名、プラセボ群 0 名、以下同順）、胃腸炎（3 名、4 名）、下痢（3 名、3 名）、鼻咽頭炎（2 名、5 名）、及び頭痛（1 名、3 名）であった。

表 2.7.6.2.4-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J310 試験

		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 268)	
器官別大分類	事象名	被験者数	%	被験者数	%
感染症および寄生虫症	咽頭炎	0	0.0	4	1.5
	胃腸炎	4	1.5	3	1.1
	鼻咽頭炎	5	1.9	2	0.7
	急性副鼻腔炎	0	0.0	2	0.7
	肺炎	0	0.0	2	0.7
	口腔ヘルペス	1	0.4	1	0.4
	歯肉炎	0	0.0	1	0.4
	腎盂腎炎	0	0.0	1	0.4
	唾液腺炎	0	0.0	1	0.4
	副鼻腔炎	0	0.0	1	0.4
	気管支炎	1	0.4	0	0.0
	急性中耳炎	1	0.4	0	0.0
	上気道感染	1	0.4	0	0.0
神経系障害	頭痛	3	1.1	1	0.4
	感覚鈍麻	0	0.0	1	0.4
	失神寸前の状態	0	0.0	1	0.4
	浮動性めまい	2	0.8	0	0.0
眼障害	眼そう痒症	0	0.0	1	0.4
血管障害	起立性低血圧	1	0.4	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	1	0.4	0	0.0
胃腸障害	下痢	3	1.1	3	1.1
	上腹部痛	0	0.0	1	0.4
	虚血性大腸炎	0	0.0	1	0.4
	嘔吐	0	0.0	1	0.4
	胃腸障害	1	0.4	0	0.0
	口内炎	1	0.4	0	0.0
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.4	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	1	0.4	1	0.4
	接触皮膚炎	0	0.0	1	0.4
	湿疹	0	0.0	1	0.4
	発疹	0	0.0	1	0.4
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	0.0	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	0	0.0	1	0.4
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	2	0.7
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	1	0.4
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	1	0.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	0.4
	白血球数減少	0	0.0	1	0.4
	肝機能検査値上昇	0	0.0	1	0.4
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.8	0	0.0
	尿中蛋白陽性	2	0.8	0	0.0
	好酸球百分率増加	1	0.4	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	0	0.0	1	0.4

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-3

2.4.1.2　重症度別有害事象発現率

重度の有害事象は、CS-8958 群の 1 名に認められた肺炎 1 件のみであった。当該事象は治

験薬投与 8 日後に発現し、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、投薬により有害事象発現から 7 日後に消失した。

2.4.2　副作用発現状況

副作用発現被験者数を表 2.7.6.2.4-2 に示す。

副作用発現率は、CS-8958 群で 2.2%（6/268）、プラセボ群で 4.1%（11/266）であった。主な副作用（CS-8958 群で 2 名以上に発現）は、下痢（CS-8958 群 2 名、プラセボ群 2 名）であった。

表 2.7.6.2.4-2　副作用発現被験者数（安全性解析対象集団）：J310 試験

		プラセボ群 (N = 266)		CS-8958 群 (N = 268)	
器官別大分類	事象名	被験者数	%	被験者数	%
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1	0.4	0	0.0
神経系障害	感覚鈍麻	0	0.0	1	0.4
	浮動性めまい	2	0.8	0	0.0
胃腸障害	下痢	2	0.8	2	0.7
	虚血性大腸炎	0	0.0	1	0.4
	嘔吐	0	0.0	1	0.4
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.4	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	0.4	1	0.4
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4	1	0.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	1	0.4
	肝機能検査値上昇	0	0.0	1	0.4
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.8	0	0.0
	尿中蛋白陽性	2	0.8	0	0.0
	好酸球百分率増加	1	0.4	0	0.0

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.1-1（CS8958-B-J310）表 15.3.1-4

2.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.4.4　重要な有害事象

本治験では、インフルエンザ異常行動・言動に該当した有害事象を「重要な有害事象」と定義した。重要な有害事象は認められなかった。

また、治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中断に至った有害事象、及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

2.4.5　臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）の推移では、CS-8958 群で特に問題となる変動はなく、また、投与前後で、特定の方向へ変動する傾向は認められなかった。

2.5　結論

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を検討した。

主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間では、CS-8958 投与時のインフルエンザ罹病時間はプラセボ投与時と比較して有意に短く、CS-8958 の優越性が検証された。また、有害事象の発現率及び発現内容に CS-8958 投与とプラセボ投与で差はなく、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安全性に問題は認められなかった。

3. 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—

……資料番号 5.3.5.2-1

3.1 治験方法

3.1.1 治験の目的

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検討する。

3.1.2 治験実施期間

2016 年 ■ 月 ■ 日（最初の被験者の同意取得日）～2017 年 ■ 月 ■ 日（最終観察日）

3.1.3 治験デザイン

多施設共同、非盲検、非対照試験

3.1.4 用法・用量、投与期間

CS-8958 ネブライザ用吸入剤 160 mg を単回投与

用法・用量の設定根拠

本剤と吸入粉末剤の投与量が同程度の FPD を示せば類似した薬物動態及び同程度の有効性を示すと考え、本剤の用量を in vitro カスケードインパクターを用いて検討した結果、成人では本剤 160 mg で吸入粉末剤 40 mg に相当する FPD が得られた。気管支及び肺に到達する薬物量と相関する指標の FPD と、米国薬局方に定める健康小児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）に基づき本剤の用量を in vitro カスケードインパクターを用いて検討した。その結果、本剤 160 mg の FPD は 1 歳から 9 歳の小児で吸入粉末剤 20 mg の規格値と同程度以上であったことから、160 mg 単回吸入によって CS-8958 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 が得られると考えられた。

以上から、本試験では 10 歳未満の小児患者に対して、吸入粉末剤 20 mg 単回吸入投与時を下回らない有効性が期待される本剤 160 mg 単回吸入投与を被験薬の用法・用量として設定した。

3.1.5 選択基準・除外基準

3.1.5.1 選択基準

以下の選択基準すべてに合致する被験者を対象とした。

1) インフルエンザウイルスキットにて陽性と判定され、治験担当医師がインフルエンザウイルス感染症と診断した患者

2) 同意取得時の体温が、38.0°C 以上（腋窩）の患者
3) 同意取得時において、何らかのインフルエンザ症状（発熱［感］、咳、及び鼻症状）が最初に発現してから、36 時間以内の患者
4) 同意取得時の年齢が 10 歳未満の患者
5) ネブライザを用いた吸入が可能であると治験担当医師が判断した患者

3.1.5.2　除外基準

以下の基準のいずれかに該当する者は不適格とした。

1) 同意取得前 1 週間以内にインフルエンザウイルス以外のウイルスや細菌等病原微生物の感染（肺炎、気管支炎、耳炎、副鼻腔炎等）が疑われる患者（二次感染を含む）
2) 同意取得前 1 週間以内にインフルエンザウイルス感染症と区別できない症状（発熱［感］、咳、又は鼻症状）が認められた患者（インフルエンザウイルス感染症発症日時以降は除く）
3) インフルエンザウイルス感染症発症前にプレドニゾロン換算 10 mg／日を超えるステロイド薬（経口及び吸入）を連用している患者
4) インフルエンザウイルス肺炎（原発性インフルエンザウイルス肺炎、ウイルス細菌混合性肺炎、二次性細菌性肺炎）の既往を有する患者
5) 人工呼吸器管理又は酸素療法などが必要な慢性呼吸不全の患者
6) 気管支喘息患者で、同意取得時の喘息発作強度が中等度以上の患者（喘息発作強度は、喘息症状・発作強度分類［喘息予防・管理ガイドライン 2015］を参考に判断した）
7) 高度腎機能障害を有する患者
8) 神経疾患（てんかん等）患者、免疫機能低下患者、あるいはその他の重篤な合併症を有し、治療中又は治療が必要と判断される患者
9) 同意取得前 1 年以内に痙攣の既往を有する患者
10) 痙攣重積又は重度の意識障害の既往を有する患者
11) インフルエンザ脳炎・脳症の既往を有する又は疑われる患者
12) 過去にインフルエンザウイルス感染症罹患時に異常言動・異常行動の既往ありと診断された患者
13) ノイラミニダーゼ阻害薬及びチロキサポールに対し過敏症の既往を有する患者
14) アセトアミノフェン禁忌（消化性潰瘍、アスピリン喘息、アセトアミノフェン過敏症等）の患者
15) 本剤の治験に参加した者を含め、過去に CS-8958 をネブライザにより吸入投与した患者
16) 薬物依存の既往を有する患者
17) 2016 年 10 月 1 日以降にアマンタジン塩酸塩、ノイラミニダーゼ阻害薬、ファビピラビル、麻黄湯の投与を受けた患者
18) 同意取得前 12 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者

19) その他、重篤な合併症を有するなど、治験担当医師が治験対象として不適当と判断した患者

3.1.6 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3.1-1 に示す。

表 2.7.6.3.1-1 被験者の内訳: J311 試験

	CS-8958 群
計画された被験者	150
組み入れられた被験者 [a]	173
治験薬投与被験者	173
治験完了被験者	170
治験中止被験者	3
解析対象被験者	
FAS	173
PPS	153
安全性解析対象集団	173

a: 同意取得したすべての被験者
Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-1、表 15.1-3

被験者数の設定根拠

目標被験者数は、CS-8958 群を 150 名（1 歳以上 5 歳未満の患児を 30 名以上）とした。

本試験の位置づけやインフルエンザウイルス感染症の流行の変動性などを考慮し、有効性の傾向及び安全性を検討するために必要と考えられる被験者数として設定した。なお、被験薬投与群 150 名で、発現率 2%以上の有害事象を 95.2%以上の確率で検出することが可能である。

3.1.7 治験薬

被験薬（ロット番号）: CS-8958 吸入液用 160 mg（X116S02）

3.1.8 評価項目

3.1.8.1 有効性評価項目

主要評価項目

インフルエンザ罹病時間

（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）

副次評価項目

1) 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）

2) 咳及び鼻症状の改善時間
3) 体温が平熱（37.4°C、37.2°C、及び 36.9°C 以下）に回復するまでの時間
4) 投与終了後各時点の体温
5) 全インフルエンザ症状の改善割合（体温の基準: 37.4°C、37.2°C、及び 36.9°C 以下）
6) 咳及び鼻症状の改善割合
7) 体温の平熱（37.4°C、37.2°C、及び 36.9°C 以下）への回復割合
8) インフルエンザ総症状スコアの曲線下面積（AUC）
9) ウイルス力価
10) インフルエンザウイルス感染症の二次感染（中耳炎、副鼻腔炎、肺炎・気管支炎等）の発現割合

3.1.8.2　安全性評価項目

有害事象及び臨床検査値

3.1.9　評価スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.3.1-2 に示す。

表 2.7.6.3.1-2　観察・検査スケジュール: J311 試験

検査・観察項目			治験薬評価期間[a]							
		Day 1		Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	～	Day 15	Day 22
		Visit 1			Visit 2			Visit 3			Visit 4
		投与前	投与後								
	同意取得	●									
	被験者背景	●									
	被験者登録	●									
治験薬投与	CS-8958		●								
	服薬状況		●								
	臨床所見	●			●			●			●
臨床検査	血液学的検査	●						●			
	血液生化学検査	●						●			
	尿検査	●[b]						●[b]			
ウイルス検査	ウイルス抗体検査	●									●
	ウイルス型・亜型同定検査	●									
	ウイルス培養検査	●			●			●			
患者日記	インフルエンザ症状		●[c] (4)	● (4)	● (4)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	
	体温		●[c] (4)	● (4)	● (4)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	● (2)	
	有害事象		←							→	

（）内は 1 日あたりの回数
a: 治験薬評価期間中に中止となった場合、Visit 3 以前であれば Visit 3 に規定された検査を実施することとした。また、代諾者及び被験者の協力が得られる限り、Visit 4（Day 22）に規定された検査についても実施することとした。
b: 可能な限り採取した。Day 1 で採取できなかった場合は Visit 3（Day 6）の採取は不要とした。
c: 帰宅後から測定・観察を開始した。

3.1.10 統計手法

有効性の解析

有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。主要評価項目並びに副次評価項目については PPS による解析も行った。

主要評価項目のインフルエンザ罹病時間、並びに体温基準が 37.2°C 及び 36.9°C 以下でのインフルエンザ罹病時間、体温が平熱に回復するまでの時間について、Kaplan-Meier プロットを作成し、要約統計量を算出した。

3.2 被験者背景

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.2-1 及び表 2.7.6.3.2-2 に示す。

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。

表 2.7.6.3.2-1　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定量値）（FAS）：J311 試験

項目		CS-8958 群 (N = 173)
年齢（歳）	被験者数	173
	算術平均値	5.1
	標準偏差	2.4
体重（kg）	被験者数	173
	算術平均値	18.79
	標準偏差	5.78
開始時体温（°C）	被験者数	173
	算術平均値	39.01
	標準偏差	0.69
	最小値	38.0
	最大値	41.3
	中央値	38.90
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（h）	被験者数	173
	算術平均値	16.32
	標準偏差	8.31
	最小値	1.7
	最大値	36.8
	中央値	16.22
開始時インフルエンザ総症状スコア	被験者数	173
	算術平均値	1.9
	標準偏差	1.3
	最小値	0
	最大値	5
	中央値	2.0

Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-5

表 2.7.6.3.2-2　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（定性値）（FAS）：J311 試験

項目		CS-8958 群 (N = 173) 被験者数	%
年齢（区分 1）	3 歳未満	27	15.6
	3～4 歳	44	25.4
	5 歳以上	102	59.0
年齢（区分 2）	5 歳未満	71	41.0
	5 歳以上	102	59.0
性別	男性	97	56.1
	女性	76	43.9
体重（kg）	20 kg 未満	105	60.7
	20～30 kg 未満	58	33.5
	30～40 kg 未満	10	5.8
	40 kg 以上	0	0.0
開始時体温（°C）	38.5°C 未満	37	21.4
	38.5°C 以上	136	78.6
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（区分 1）	36 時間未満	170	98.3
	36 時間以上	3	1.7
インフルエンザ発症から投与終了までの時間（区分 2）	24 時間未満	142	82.1
	24 時間以上	31	17.9
2016/17 年シーズンのインフルエンザワクチン接種の有無	なし	112	64.7
	あり	61	35.3
ウイルス感染の判定	陰性	1	0.6
	陽性	172	99.4
	AH1 型	4	2.3
	AH3 型	161	93.1
	B 型	7	4.0
	混合型	0	0.0
合併症	なし	126	72.8
	あり	47	27.2
合併症の詳細	慢性呼吸器疾患	11	6.4
	代謝性疾患	0	0.0
	慢性腎機能障害	0	0.0
	慢性心疾患	0	0.0
	その他	42	24.3

Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.1-9

3.3　有効性の結果

3.3.1　主要評価項目: インフルエンザ罹病時間

インフルエンザ罹病時間を表 2.7.6.3.3-1 に、インフルエンザ罹病時間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.3.3-1 に示す。

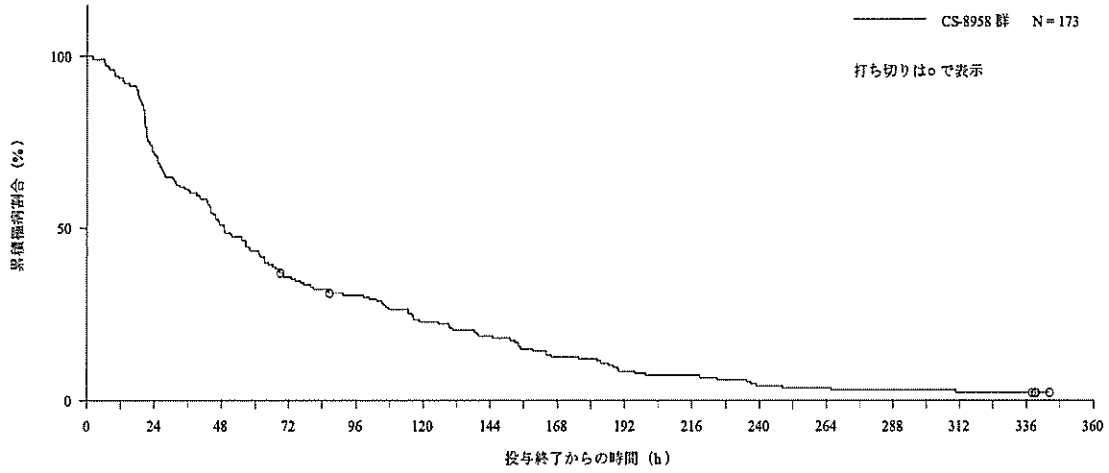
主要評価項目であるインフルエンザ罹病時間（体温の基準: 37.4°C 以下）の中央値（95% 信頼区間）は、49.0（43.0～61.0）h であった。

表 2.7.6.3.3-1　インフルエンザ罹病時間（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 2.7.6.3.3-1　インフルエンザ罹病時間（FAS）：J311 試験



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

3.3.2　副次評価項目: インフルエンザ罹病時間（体温基準: 37.2°C 及び 36.9°C）

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。

3.3.3　副次評価項目: 体温が平熱に回復するまでの時間

体温が平熱（37.4°C 以下）に回復するまでの時間の中央値（95%信頼区間）は、31.1（25.8～33.7）h であった。

3.4　安全性の結果

3.4.1　有害事象発現状況

3.4.1.1　有害事象発現率

事象別有害事象発現被験者数を表 2.7.6.3.4-1 に示す。

有害事象の発現率は 20.2%（35/173）であった。2 名以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎

（7名）、鼻出血（4名）、ムンプス（3名）、中耳炎、便秘、及び嘔吐（各2名）であった。

表 2.7.6.3.4-1　事象別有害事象発現被験者数（安全性解析対象集団）：J311 試験

		CS-8958 群 (N = 173)	
器官別大分類	事象名	被験者数	%
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	7	4.0
	ムンプス	3	1.7
	中耳炎	2	1.2
	気管支炎	1	0.6
	結膜炎	1	0.6
	胃腸炎	1	0.6
	ウイルス性胃腸炎	1	0.6
	インフルエンザ	1	0.6
	急性中耳炎	1	0.6
	耳下腺炎	1	0.6
	細菌性咽頭炎	1	0.6
	レンサ球菌感染	1	0.6
	細菌性結膜炎	1	0.6
免疫系障害	季節性アレルギー	1	0.6
代謝および栄養障害	脱水	1	0.6
精神障害	気分変化	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	4	2.3
	喘息	1	0.6
	上気道の炎症	1	0.6
胃腸障害	便秘	2	1.2
	嘔吐	2	1.2
	腹痛	1	0.6
	下痢	1	0.6
	悪心	1	0.6
肝胆道系障害	肝機能異常	1	0.6
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1	0.6
	蕁麻疹	1	0.6
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	1	0.6

MedDRA/J version 19.1
Source: M5.3.5.2-1（CS8958-B-J311）表 15.3.1-3

3.4.1.2　重症度別有害事象発現率

いずれの有害事象も軽度又は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

3.4.2　副作用発現状況

副作用発現率は 1.7%（3/173）であり、その内訳は、便秘、悪心、及び嘔吐（各1名）であった。

3.4.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

3.4.4　重要な有害事象

3.4.4.1　異常行動・言動

本治験では、インフルエンザ異常行動・言動に該当した有害事象を「重要な有害事象」と定義した。

重要な有害事象は、気分変化が 1 名に認められた。当該事象の重症度は中等度であり、処置なしで消失した。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。

3.4.4.2　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3.4.4.3　治験薬の投与中断に至った有害事象

治験薬の投与中断に至った有害事象は、悪心が 1 名に認められた。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」と判定された。

3.4.4.4　治験中止に至った有害事象

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。

3.4.5　臨床検査値

臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）の推移では、特に問題となる変動はなく、また、投与前後で、特定の方向へ変動する傾向は認められなかった。

3.5　結論

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検討した。

有効性の主要評価項目である、インフルエンザ罹病時間の中央値（95%信頼区間）は 49.0（43.0～61.0）h であり、一定の有効性を有することが示された。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の安全性に、特筆すべき問題は認められなかった。