



2018年10月25日

各 位

会社名 塩野義製薬株式会社
代表者名 代表取締役社長 手代木 功
(コード番号 4507 東証第一部)
問合せ先 広報部長 京川 吉正
TEL (06) 6209-7885

XOFLUZA™(一般名：バロキサビル マルボキシル) の米国における承認取得について - 合併症のない急性のインフルエンザ感染症治療を適応として -

塩野義製薬株式会社(本社：大阪府中央区、代表取締役社長：手代木 功、以下「塩野義製薬」)は、米国食品医薬品局(FDA)に新薬承認申請していたXOFLUZA™(一般名：バロキサビル マルボキシル)について、2018年10月24日(米国東部時間)付で、「12歳以上の合併症のない急性のインフルエンザ感染症治療(発症後48時間以内)」を適応として承認を取得しましたのでお知らせいたします。XOFLUZAは、既存の薬剤とは異なる新しい作用機序であるポリメラーゼ酸性タンパク質(PA*)内のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害(米国添付文書ではポリメラーゼ酸性エンドヌクレアーゼと記載)によりインフルエンザウイルスの増殖を抑制し、1回の服用で効果を発揮します。本薬はFDAにより疾病の治療、予防、診断に著しい改善が見込まれる薬剤が対象となる優先審査の対象品目に指定されていました。

*PA: polymerase acidic protein

このたびの承認は、重症化および合併症を起しやすいうリスク要因を持たない健常のインフルエンザ患者を対象とした、日本で実施した第II相臨床試験、ならびに日本および米国で実施した第III相臨床試験(CAPSTONE-1)における良好な有効性と安全性の結果をもとに判断されました。XOFLUZAは1回の服用によりインフルエンザ罹病期間(インフルエンザ症状が消失するまでの時間)をプラセボに対し有意に短縮し、オセルタミビルを1日2回5日間服用した際と変わらない効果を示しました¹。XOFLUZAは1回の服用で効果を発揮することから、患者さまの負担の軽減と服薬アドヒアランスの向上が期待されます。塩野義製薬は、本薬がインフルエンザに対する有望な治療選択肢になると考えています。

XOFLUZAは塩野義製薬が創製し、開発してきました。本薬の開発および販売は、現在、Rocheグループ(米国Genentech社を含む)との提携下で進めており、日本と台湾における本薬の販売は塩野義製薬が、それ以外の国における本薬の販売はRocheグループが行います。本契約のもと、Genentech社が本薬の米国における販売を数週間以内に開始します。詳細は [Genentech社プレスリリース](#) をご覧ください。

塩野義製薬は「創薬型製薬企業として社会とともに成長し続ける」ことを経営目標として掲げた中期経営計画SGS2020の中で、「世界を感染症の脅威から守る」ことを当社が取り組むべき社会課題の一つにあげております。人々の健康を守るために必要な感染症治療薬を、世界中の患者さまのもとにいち早くお届けできるよう、引き続き努力してまいります。

なお、本件が2019年(平成31年)3月期の業績に与える影響は軽微です。

以上

【XOFLUZA について】

塩野義製薬が創製し開発したXOFLUZAは、既存の薬剤とは異なる新しい作用機序であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害作用によりインフルエンザウイルスの増殖を抑制します。既存の薬剤とは異なり、本薬は1回の経口投与で効果を発揮します。XOFLUZAは非臨床試験において、オセルタミビルに耐性を示すウイルスおよび、鳥インフルエンザウイルス(H7N9, H5N1)を含むインフルエンザウイルスに抗ウイルス効果を示しました^{2, 3, 4}。本薬は日本で製造販売承認を取得し、成人および小児におけるA型およびB型インフルエンザウイルス感染症を対象に製品名ゾフルーザ®として販売されております⁵。2018年6月29日に、12歳以上の合併症のないインフルエンザウイルス感染症を適応症として、台湾食品薬物管理局(TFDA)に本薬の新薬承認申請を行っております⁶。

当社は最近、重症化および合併症を起こしやすいリスク要因をもつインフルエンザ患者を対象としたグローバル第III相臨床試験(CAPSTONE-2)の結果を発表いたしました。本試験においてXOFLUZAは、主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間(インフルエンザ症状が回復するまでの時間)をプラセボに対して有意に短縮し、本試験の主要目的を達成しました。さらに、B型インフルエンザウイルス感染患者についてはオセルタミビルに対し優越性を示しました⁷。

Roche社は、小児またはインフルエンザ症状が重篤化した入院患者を対象としたグローバル第III相臨床試験を実施予定です。また当社は、2018-2019年のインフルエンザ流行期に予防を目的とした第III相臨床試験を日本で実施予定です。

【CAPSTONE-1 試験について】

CAPSTONE-1試験は、リスク要因を持たない健常のインフルエンザ患者を対象に行った無作為化、多施設共同、並行群間、プラセボおよび実薬対照二重盲検比較試験で、計1,436人が登録されました。本試験においてXOFLUZAは、インフルエンザ症状の罹病期間をプラセボに対して有意に短縮し(中央値:XOFLUZA 53.7時間、プラセボ 80.2時間、 $p<0.0001$)、オセルタミビルと変わらない効果を示しました(中央値:XOFLUZA 53.4時間、オセルタミビル 53.8時間)。さらに本薬は、良好な忍容性と、プラセボおよびオセルタミビルと比較して低い有害事象の発現率を示しました(有害事象発現率:XOFLUZA 20.7%、プラセボ 24.6%、オセルタミビル 24.8%)。

CAPSTONE-1試験ならびに第II相臨床試験の結果は、New England Journal of Medicineの2018年9月6日号に掲載されています¹。

【インフルエンザについて】

インフルエンザの世界的な流行は今なお公衆衛生上の懸念であり、既存の治療法より優れた新薬が切望されています。世界的には、インフルエンザの流行により年間300~500万人が重症化し、65万人が亡くなると報告されています^{8, 9, 10, 11, 12}。

米国では、毎年人口の3~11%がインフルエンザに罹患し、重症化し入院や死亡に至る場合もあります¹³。2017-2018年のインフルエンザ流行期には、90万人以上が入院し、8万人以上が死亡しました¹⁴。2010年以降、年間920~3,560万人がインフルエンザに罹患し、そのうち14~90万人が入院し、1万2千~8万人が死亡したことが報告されています^{14, 15}。

参考：

1. [2018年9月6日開示](#)
抗インフルエンザウイルス薬バロキサビル マルボキシル 第II相、第III相臨床試験結果の New England Journal of Medicine誌掲載について
2. T. Noshi et al., 2018. In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. Antiviral Research (in press).
3. K.Taniguchi et al. Inhibitory Effect of S-033188, a novel inhibitor of influenza virus cap-dependent endonuclease, against avian influenza A/H7N9 virus in vitro and in vivo. Poster presentation at ESWI, September 2017.
4. K.Taniguchi et al. Inhibitory Effect of S-033188/S-033447, a novel inhibitor of influenza virus cap-dependent endonuclease, against highly pathogenic avian influenza virus A/H5N1. Poster presentation at ECCMID, April 2017.
5. [2018年3月14日開示](#)
「抗インフルエンザウイルス薬「ゾフルーザ™錠 10mg・20mg」新発売のお知らせ」
6. [2018年7月2日開示](#)
「新規インフルエンザ治療薬バロキサビル マルボキシルの台湾における製造販売承認申請について」
7. [2018年10月4日開示](#)
「バロキサビル マルボキシルの臨床試験結果の学会発表について—IDWeek 2018にて、重症化および合併症を起こしやすいリスク要因をもつインフルエンザ患者を対象とした第III相臨床試験（CAPSTONE-2）の良好な結果を発表—」
8. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/> World Health Organization website, Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year, Accessed December 14, 2017.
9. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> World Health Organization website, Influenza (Seasonal), Accessed January 31, 2018.
10. Baxter D. Evaluating the case for trivalent or quadrivalent influenza vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2016; 12(10):2712-2717.
11. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/2015-16.htm> CDC website, Estimated Influenza Illnesses, Medical Visits, Hospitalizations, and Deaths Averted by Vaccination in the United State. Accessed April 19, 2017.
12. Nair H, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1917-30.
13. Tokars JI et al. Seasonal incidence of symptomatic influenza in the United States. Clin Infect Dis. 2018 May 2;66(10):1511-1518.
14. <https://www.cdc.gov/flu/spotlights/press-conference-2018-19.htm> CDC website, National Press Conference Kicks Off 2018-2019 Flu Vaccination Campaign
15. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/burden.htm> CDC website, Disease Burden of Influenza