



2019年9月2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

抗インフルエンザウイルス薬ゾフルーザ®の
第 III 相臨床試験（国内予防投与試験）における良好な結果について
－インフルエンザウイルス感染症の発症割合を 86%減少－

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」または「当社」）は、インフルエンザウイルス感染症の発症抑制効果の検証を目的としたゾフルーザ®（一般名：バロキサビル マルボキシル）の第 III 相臨床試験（国内予防投与試験：BLOCKSTONE 試験）の結果を、2019年8月28日～9月1日にシンガポールで開催された Options X for the Control of Influenza (OPTIONS X) において発表しましたので、その概要をお知らせいたします。本試験結果の速報は、[2019年6月4日](#)¹にお知らせしたとおりです。

本試験の主要評価項目は、「インフルエンザウイルス感染症患者（以下、初発患者）のいる家族または共同生活者（以下、被験者）に被験薬を投与したときの投与後 10 日の間にインフルエンザウイルスに感染し、発熱かつ呼吸器症状を発現した被験者の割合」です。インフルエンザウイルスに感染し、発熱かつ呼吸器症状を発現した被験者の割合は、ゾフルーザ投与群で 1.9% (7/374 例)、プラセボ投与群で 13.6% (51/375 例) であり、ゾフルーザの投与により、インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボ群に対し 86%減少しました ($p < 0.0001$)。また、サブグループ解析により、下記の結果が得られました。

- ・ インフルエンザウイルスの亜型別に解析した結果、A/H1N1pdm 型及び A/H3 型の両方において、ゾフルーザはプラセボに対し発症抑制効果を示しました (A/H1N1pdm 型：1.1% [2/176 例] vs 10.6% [19/180 例] $p = 0.0023$ 、A/H3 型：2.8% [5/181 例] vs 17.5% [32/183 例] $p < 0.0001$)。
- ・ 重症化および合併症を起こしやすいリスク要因をもつ被験者において、ゾフルーザはプラセボに対し有意な発症抑制効果を示しました (2.2% [1/46 例] vs 15.4% [8/52 例] $p = 0.0435$)。
- ・ 12 歳未満の小児において、ゾフルーザはプラセボに対し発症抑制効果を示しました (4.2% [3/71 例] vs 15.5% [21/124 例] $p = 0.0339$)。
- ・ ワクチン接種の有無に関わらず、ゾフルーザはプラセボに対し発症抑制効果を示しました (ワクチン接種有り：2.3% [3/131 例] vs 16.9% [21/124 例] $p = 0.0009$ 、ワクチン接種無し：1.6% [4/243 例] vs 12.0% [30/251 例] $p = 0.0002$)。

また、主な副次評価項目について、下記の結果が得られました。

- ・ インフルエンザウイルスに感染し、発熱または呼吸器症状を発現した被験者の割合は、ゾフルーザ投与群で 5.3% (20/374 例)、プラセボ投与群で 22.4% (84/375 例) であり、ゾフルーザの投与により、インフルエンザウイルス感染症の発症割合はプラセボ群に対し 76%減少しました ($p < 0.0001$)

- ・ 有害事象の発現率はゾフルーザ投与群とプラセボ投与群でそれぞれ 22.2%と 20.5%でした。また、ゾフルーザ投与群において重篤な有害事象の発現は認められませんでした。

本薬の開発および販売は現在、Roche グループ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²。米国では、12 歳以上の合併症のない急性のインフルエンザウイルス感染症治療を適応として製品名 XOFLUZA™ として発売されております³。このたびの国内予防投与試験の結果は、ゾフルーザが 1 回の経口投与でインフルエンザウイルス感染症の治療だけでなく、予防においても効果を発揮することを示すものです。今後、本試験結果をもとに、当社は本薬の予防適応追加に向けて準備を進めてまいります。

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努力してまいります。また、引き続き本薬の有効性、安全性に関するデータの収集と解析に鋭意取り組み、適正使用に向けた情報提供活動に努めてまいります。

なお、本件が 2020 年 3 月期連結業績に与える影響は軽微です。

以 上

【ゾフルーザ® (パロキサビル マルボキシル) について】

塩野義製薬が創製したゾフルーザは、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。ゾフルーザは前臨床試験において、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^{4,5}。

本薬は2019年8月28日に、成人および12歳以上の小児の急性A型、B型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) に承認されました⁶。

米国では、「重症化および合併症を起こしやすいリスク要因をもつ12歳以上の患者のインフルエンザウイルス感染症治療」を適応とした新薬承認追加申請が米国食品医薬品局 (FDA) より受理されており、FDAの審査終了目標日 (PDUFA date) は2019年11月4日です⁷。詳細は [XOFLUZA ホームページ](#) をご覧ください。

Roche グループは、1歳未満の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相臨床試験を実施中です。また今後、本薬のインフルエンザウイルス伝播抑制効果について検証する予定です。

本薬は、臨床試験にて確認された本薬に対し感受性が低下した PA/I38 アミノ酸変異株についてのデータも含め、各国規制当局による審査を受け、日米を含め複数の国で承認されています。塩野義製薬では引き続きあらゆる面から同変異株に関するデータを集積し、当局にデータを提供すると共に、学会や科学論文等を通じて最新の知見を医療関係者の皆様に提供してまいります。

【BLOCKSTONE 試験について】

BLOCKSTONE 試験は、インフルエンザウイルス感染症患者 (初発患者) の同居家族または共同生活者 (被験者) を対象に実施した、多施設共同、無作為化、プラセボ対照二重盲検比較の第III相臨床試験です。本試験は750例を対象に、日本で塩野義製薬が実施いたしました。被験者はゾフルーザの1回投与群 (投与量は年齢・体重に応じて調整*)、またはプラセボ投与群に無作為に割り当てられました。本試験の主要評価項目は投与後10日間における、インフルエンザウイルスに感染し、発熱かつ呼吸器症状を有する被験者の割合です。また、本試験では PA/I38 アミノ酸変異株の出現についての探索評価も行いました。

*本試験におけるゾフルーザ®の投与量

1. 12歳以上

体重	投与量
80kg 以上	80mg
80kg 未満	40mg

2. 12歳未満

体重	投与量
40kg 以上	40mg
20kg 以上 40kg 未満	20mg
10kg 以上 20kg 未満	10mg (顆粒剤)
10kg 未満	1mg/kg (顆粒剤)

【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、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}。

参考：

1. [2018年6月4日開示](#)
抗インフルエンザウイルス薬ゾフルーザ®の第 III 相臨床試験（国内予防投与試験）結果について（速報）
2. [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
3. [2018年10月25日開示](#)
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－
4. T. Noshi et al. In vitro Characterization of Baloxavir Acid, a First-in-Class Cap-dependent Endonuclease Inhibitor of the Influenza Virus Polymerase PA Subunit. *Antiviral Research* 2018;160:109-117
5. K. Taniguchi et al. Inhibition of avian-origin influenza A(H7N9) virus by the novel cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. *Scientific Reports* volume 9, Article number: 3466 (2019)
6. [2018年8月29日開示](#)
抗インフルエンザウイルス薬「紓伏効®（ゾフルーザ®）錠 20mg」の台湾における製造販売承認取得について
7. [2019年3月6日開示](#)
抗インフルエンザウイルス薬 XOFLUZA™の米国における新薬承認追加申請受理について－重症化および合併症を起こしやすいリスク要因をもつ患者のインフルエンザウイルス感染症治療を適応として－
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.