



2018年10月4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

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—

塩野義製薬株式会社 (本社：大阪市中央区、代表取締役社長：手代木 功) 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インフルエンザ患者を対象としたバロキサビル マルボキシルの第III相臨床試験 (CAPSTONE-2) の結果を、2018年10月3～7日に米国サンフランシスコにて開催中の米国感染症学会週間 Infectious Disease Week 2018 (以下「IDWeek 2018」) において発表しますので、お知らせいたします。

発表予定の結果の概要は、次のとおりです。

バロキサビル マルボキシルは、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。インフルエンザ罹病期間の中央値は、プラセボの102.3時間に対し、バロキサビル マルボキシルでは73.2時間でした ($p<0.0001$)。インフルエンザウイルスの亜型別に解析した結果、A/H3N2型インフルエンザウイルス感染患者のインフルエンザ罹病期間の中央値はプラセボの100.4時間に対し、バロキサビル マルボキシルでは75.4時間でした ($p<0.05$)。また、B型インフルエンザ感染患者では、プラセボの100.6時間に対し、バロキサビル マルボキシルでは74.6時間でした ($p<0.05$)。

バロキサビル マルボキシルは、以下の主要な副次評価項目について、プラセボに対する優越性を示しました。

- ・ 体内からのウイルス排出期間の中央値は、プラセボの96.0時間に対し、バロキサビル マルボキシルでは48.0時間でした ($p<0.0001$)。
- ・ インフルエンザ感染による二次的な感染に対する抗生剤の処方頻度は、プラセボの7.5%に対し、バロキサビル マルボキシルでは3.4%でした ($p=0.01$)。
- ・ インフルエンザ関連合併症の発生頻度は、プラセボの10.4%に対し、バロキサビル マルボキシルでは2.8%でした ($p<0.05$)。

バロキサビル マルボキシルは、以下の評価項目について、オセルタミビルとの比較において良好な結果を示しました。

- ・ インフルエンザ罹病期間の中央値は、オセルタミビルの81.0時間に対し、バロキサビル マ

ルボキシルでは 73.2 時間であり、統計学的な差は認められないものの低い値を示しました ($p=0.8347$)。また、B 型インフルエンザウイルス感染患者については、インフルエンザ罹病期間の中央値はオセルタミビルの 101.6 時間に対し、パロキサビル マルボキシルでは 74.6 時間であり、優越性を示しました ($p<0.05$)。

- ・ 体内からのウイルス排出期間の中央値は、オセルタミビルの 96.0 時間に対し、パロキサビル マルボキシルでは 48.0 時間であり、有意に短縮しました ($p<0.0001$)。
- ・ インフルエンザ関連合併症の発生頻度は、オセルタミビルの 4.6%に対し、パロキサビル マルボキシルは 2.8%であり、統計学的な差は認められないものの低い値を示しました。

安全性に関しては、パロキサビル マルボキシルは良好な忍容性を示し、安全性上の新たな懸念はありませんでした。有害事象の発生頻度は、プラセボ (29.7%) ならびにオセルタミビル (28.0%) に対し、パロキサビル マルボキシルでは統計学的な差は認められないものの低い値 (25.1%) を示しました。パロキサビル マルボキシルの投与後に認められた主な有害事象は、気管支炎 (2.9%)、下痢 (2.7%)、吐き気 (2.7%)、副鼻腔炎 (1.9%) でしたが、これらすべてがプラセボに比べ低い発現率でした。

CAPSTONE-2 の試験成績は、パロキサビル マルボキシルが重症化および合併症を起こしやすいインフルエンザ患者に対して効果を発揮することを示すものです。これまで、このようなリスク要因をもつ患者において、臨床効果を臨床試験で明確に示した薬剤はありません。本試験では、ウイルス排出期間ならびに B 型インフルエンザウイルス感染による症状回復に要する期間について、パロキサビル マルボキシルはオセルタミビルに対する優越性を示しました。塩野義製薬は、本薬がリスク要因をもたない健常なインフルエンザ患者さまだけでなく、重症化および合併症を起こしやすい患者さまにとっても、より良い治療選択肢になると考えております。

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、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

【バロキサビル マルボキシシルについて】

塩野義製薬が創製し開発したバロキサビル マルボキシシルは、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。バロキサビル マルボキシシル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^{1,2,3}。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。2018年4月24日に、12歳以上の急性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、F. Hoffmann-La Roche Ltd.（以下「Roche社」）の協力のもと、当社がFDAに本薬の新薬承認申請を行い、合併症のない患者を対象とした第II相臨床試験および第III相臨床試験（CAPSTONE-1）の良好な結果⁴から2018年6月26日に受理されております。本薬は疾病の治療、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おり、FDAの審査終了目標日（PDUFA date）は2018年12月24日です⁵。また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。

本薬の開発および販売は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。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相試験を日本で実施予定です。

【CAPSTONE-2 試験について】

CAPSTONE-2試験は、重症化および合併症のリスク要因をもつ12歳以上のインフルエンザ患者を対象に、多施設共同、無作為化、プラセボおよび実薬対照二重盲検比較の第III相臨床試験です。本グローバル試験は塩野義製薬が実施いたしました。2184名の被験者がバロキサビル マルボキシシル 40 mg または 80 mg（体重により決定）の1回投与群、プラセボ、またはオセルタミビル 75 mg 1日2回5日間投与群に無作為に割り当てられました。そのうち、1163名（53%）の被験者でインフルエンザウイルスへの感染がRT-PCRにより確認されました（A/H3N2型：47.9%、A/H1N1型：6.9%、B型：41.6%）。本試験における主なリスク要因は、喘息または肺疾患（39.2%）、65歳以上の高齢者（27.4%）、内分泌疾患（13.5%）、心疾患（12.7%）、極度の肥満（10.6%）でした。本試験の主要評価項目は、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）であり、主な副次的評価項目は、平熱に回復するまでの時間、ウイルス排出の停止までの時間、各時点におけるウイルス力価、インフルエンザ関連合併症の発現率でした。

【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^{7,8,9,10,11}。アメリカ疾病予防管理センターは、2歳未満の子供、65歳以上の高齢者、妊婦および、喘息および肺疾患、心疾患、血液疾患、内分泌疾患、

代謝異常、極度の肥満、免疫抑制状態等の基礎疾患を持つ方などを重症化および合併症を起こしやすいハイリスク患者と定義しています¹²。

参考：

1. T. Noshi et al. S-033447/S-033188, a Novel Small Molecule Inhibitor of Cap-dependent Endonuclease of Influenza A and B Virus: In Vitro Antiviral Activity against Laboratory Strains of Influenza A and B Virus in Madin-Darby Canine Kidney Cells. Poster presentation at OPTIONS IX, August 2016.
2. 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.
3. 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.
4. Frederick G. Hayden et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018 Sep 6; 379:913-923. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1716197?query=featured_home
5. [2018年6月26日開示](#)
「抗インフルエンザウイルス薬バロキサビル マルボキシルの米国における製造販売承認申請受理および優先審査指定について」
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. <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.
8. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en> World Health Organization website, Influenza (Seasonal), Accessed January 31, 2018.
9. Baxter D. Evaluating the case for trivalent or quadrivalent influenza vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(10):2712-2717.
10. <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.
11. 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.
12. https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm CDC website, People at High Risk of Developing Flu-Related Complications, Accessed January 23, 2018.