



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PA/I38 アミノ酸変異株検出に関する 特定使用成績調査の学会発表について

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、以下「塩野義製薬」)は、2018-2019シーズンに新潟大学で実施された抗インフルエンザウイルス薬ゾフルーザ®(一般名:バロキサビル マルボキシール、以下「バロキサビル」)の特定使用成績調査におけるバロキサビル感受性低下を示すPA/I38アミノ酸変異株に関する調査結果が、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)にて新潟大学大学院 医歯学総合研究科の齋藤 玲子教授より発表されましたことを、お知らせいたします。

発表内容の概要は、次のとおりです。

- 2018-2019インフルエンザシーズンに国内6医療施設を受診し、バロキサビルの投与を受けた20歳以下のA型インフルエンザ感染患者96例を対象に調査を実施しました。このうちA/H1N1pdm型感染患者は32例、A/H3N2型感染患者は64例でした。
- 本研究の対象となる96例のうちA/H3N2型感染患者1例でバロキサビル投与前の時点でPA/I38Tアミノ酸変異株が検出されました。PA/I38Tアミノ酸変異株の感染経緯は特定されていません。本患者はバロキサビル投与後1.1日後に解熱したことが確認されています。
- バロキサビル投与3~6日後の再診時のPA/I38Tアミノ酸変異株、およびPAタンパク質のどこかに変異の入った株の出現頻度はそれぞれ以下の通りでした。すべてのバロキサビル投与患者を母数とした場合A/H1N1pdm型感染患者で6.3%(2/32例)および12.5%(4/32例)、A/H3N2型感染患者で10.9%(7/64例)および14.1%(9/64例)でした。再診時にインフルエンザウイルスの残存が確認できたバロキサビル投与患者を母数とした場合はA/H1N1pdm型感染患者で28.6%(2/7例)および57.1%(4/7例)、A/H3N2型感染患者で25.9%(7/27例)および33.3%(9/27例)でした。
- 再診時にPA/I38Tアミノ酸変異株が検出された患者(9例)、変異の無いウイルス株が検出された患者(21例)およびインフルエンザウイルスが検出限界以下であった患者(62例)の解熱までの平均時間は、それぞれ 0.99 ± 1.21 日、 1.02 ± 1.06 日および 0.76 ± 0.86 日で、PA/I38Tの変異による差は認められませんでした。
- 患者より単離したPA/I38変異株はバロキサビルに対する感受性がおよそ1/50~1/250に低下していましたが、これらの患者個別の解熱までの時間はいずれも1日程度でした。

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¹。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²。

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。

以 上

【ゾフルーザ®（一般名：バロキサビル 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^{3,4}。

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⁵。

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⁶。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おります。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。

【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^{7, 8, 9, 10, 11}。

参考：

1. [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」
2. [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ー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ー」
3. 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
4. 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)
5. [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
6. [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ー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ー

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.