

Web資料
（3）高リスク者へのバロキサビル

2026-11-8

薬のチェック編集委員会

7. Recommendations for patients with non-severe symptomatic influenza (suspected or confirmed) 22

7.1 Antiviral therapies for patients with non-severe symptomatic influenza (suspected or confirmed) 23

7.1.1 Baloxavir 23

Baloxavir (patients with low risk of disease progression) 33

7.1.2 Favipiravir 38

7.1.3 Laninamivir 44

7.1.4 Oseltamivir 50

7.1.5 Peramivir 55

7.1.6 Umifenovir 60

7.1.7 Zanamivir 65

7.2 Concomitant use of antibiotics for patients with non-severe confirmed symptomatic influenza 69

7.2.1 Antibiotics 69

7.1 Atherapies ntiviral for patients with non-severe symptomatic influenza (suspected or confirmed)

7.1.1 Baloxavir

Conditional recommendation for

In patients with suspected or confirmed non-severe influenza virus infection and at high risk of progression to severe influenza, we **suggest administering baloxavir** (conditional recommendation, low-quality evidence).

- Patients with non-severe influenza and at high risk of developing severe disease include the following (see Sections *5.1* and *5.2*):
  - Patients 65 years and older; or
  - Patients with one or more major risk factors for severe influenza.
- Patients with zoonotic influenza virus infection associated with high mortality in humans, including HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) virus; and HPAI and LPAI A(H7N9) , were not included in the clinical trials that informed this recommendation. The GDG agreed that evidence would indirectly apply to this population as well, in case they would present early to care with mild symptoms.
- Treatment should be administered as early as possible, and within 2 days of symptom onset.

7.1 非重症症候性インフルエンザ患者(疑い例または確定例)に対する抗ウイルス療法

7.1.1 バロキサビル

以下の患者に対して条件付き推奨

インフルエンザウイルス感染症（重症ではないもの）が疑われる、または確定診断されており、かつ重症化リスクが高い患者に対しては、バロキサビルの使用与を推奨する（条件付き推奨、エビデンスの質は低い）。

- 重症ではないインフルエンザ患者のうち、重症化リスクが高い患者には以下が含まれる（5.1節および5.2節を参照）。
  - ・65歳以上の患者、または
  - ・インフルエンザ重症化の主要リスク因子を1つ以上有す
- ヒトにおいて高い死亡率に関連する人獣共通インフルエンザウイルス感染症（HPAI A(H5N1)、HPAI A(H5N6)、およびHPAI/LPAI A(H7N9)など）の患者は、本推奨の根拠となった臨床試験には含まれていない。ガイドライン策定グループ（GDG）は、これらの患者が軽度の症状で早期に医療機関を受診した場合には、本エビデンスが間接的に適用され得ると判断した。
- 治療は可能な限り早期に、かつ症状の発現から2日以内に開始すべきである。

7.1 Antiviral therapies for patients with non-severe symptomatic influenza (suspected or confirmed)

7.1.1 Baloxavir

Conditional recommendation for ：
In patients with suspected or confirmed non-severe influenza virus infection and at high risk of progression to severe influenza, we **suggest administering baloxavir** (conditional recommendation, low-quality evidence).
Patients with non-severe influenza and at high risk of developing severe disease include the following (see Sections *5.1* and): *5.2*Patients 65 years and older; or
Patients with one or more major risk factors for severe influenza.
Patients with zoonotic influenza virus infection associated with high mortality in humans, including HPAI A(H5N1), HPAI A(H5N6) virus; and HPAI and LPAI A(H7N9) , were not included in the clinical trials that informed this recommendation. The GDG agreed that evidence would indirectly apply to this population as well, in case they would present early to care with mild symptoms. • Treatment should be administered as early as possible, and within 2 days of symptom onset.

7.1 非重症の症候性インフルエンザ（疑いまたは確定）患者に対する抗ウイルス療法

7.1.1 バロキサビル

条件付き推奨：インフルエンザウイルス感染症（非重症、疑いまたは確定）があり、かつ重症化リスクが高い患者に対して、バロキサビルの投与を推奨する（条件付き推奨、エビデンスの質は低い）。
非重症インフルエンザ患者のうち、**重症化リスクが高い患者**には以下が含まれる（5.1章、5.2章参照）：
65歳以上、またはインフルエンザの**重症化に関する主要なリスク因子を1つ以上有する患者**。
HPAI A(H5N1)、HPAI A(H5N6)ウイルス、およびHPAI/LPAI A(H7N9)など、ヒトにおいて高い死亡率に関連する人獣共通感染症インフルエンザウイルス感染症の患者は、本推奨の根拠となった臨床試験の対象には含まれていなかった。しかし、ガイドライン策定グループ（GDG）は、軽度の症状で早期に受診した場合には、これらの患者集団に対してもエビデンスが間接的に適用されると判断した。
• 治療は可能な限り早期に、かつ症状発現から2日以内に開始すべきである。

Gao Y, Zhao Y, Liu M, Luo S, Chen Y, Chen X et al. Antivirals for treatment of non-severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. medRxiv. 2024:2024.05.28.24307936. doi: https://www.doi.org/10.1101/2024.05.28.24307936.
Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu M, Chen Y, Zhao Y et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2024;404:753-63. doi: https://www.doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01307-2.

統計学的に有意に
優れるデータは
皆無

Table 7.2 Summary of findings for baloxavir vs. standard care in patients with suspected or confirmed non-severe influenza virus infection and at high risk of progression to severe influenza

Outcome Timeframe	Study results and measurements	Absolute effect estimates		Certainty of the evidence	Summary
		Standard care/ placebo	Baloxavir		
Mortality (low-risk)	Relative risk: 0.83 (CI 95% 0.14 - 4.82) Based on data from 2144 participants in 2 studies	0.2 per 1000	0.17 per 1000	High	Baloxavir has little or no effect on mortality.
		Difference: 0.03 fewer per 1000 (CI 95% 0.17 fewer - 0.76 more)			
Mortality (high-risk)	Relative risk: 0.83 (CI 95% 0.14 - 4.82) Based on data from 2144 participants in 2 studies	2.0 per 1000	1.66 per 1000	High [1]	Baloxavir has little or no effect on mortality.
		Difference: 0.34 fewer per 1000 (CI 95% 1.72 fewer - 7.64 more)			
Admission to hospital (low-risk)	Relative risk: 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.19) Based on data from 1461 participants in 2 studies	3 per 1000	1 per 1000	High [2]	Baloxavir has little or no effect on admission to hospital.
		Difference: 2 fewer per 1000 (CI 95% 3 fewer - 1 more)			
Admission to hospital (high-risk)	Relative risk: 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.19) Based on data from 1461 participants in 2 studies	21 per 1000	5 per 1000	Low Due to very serious imprecision[3]	Baloxavir may reduce the risk of admission to hospital.
		Difference: 16 fewer per 1000 (CI 95% 20 fewer - 4 more)			

バロキサビル入院関連試験（１）日米で実施された第III相試験[13]

Abstract

Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. **Hayden FG et al.** **N Engl J Med. 2018;379(10):913-923**

Background: Baloxavir marboxil is a selective inhibitor of influenza cap-dependent endonuclease. It has shown therapeutic activity in preclinical models of influenza A and B virus infections, including strains resistant to current antiviral agents.

Methods: We conducted two randomized, double-blind, controlled trials involving otherwise healthy outpatients with acute uncomplicated influenza. After a dose-ranging (10 to 40 mg) placebo-controlled trial, we undertook a placebo- and oseltamivir-controlled trial of single, weight-based doses of baloxavir (40 or 80 mg) in patients 12 to 64 years of age during the 2016-2017 season. The dose of oseltamivir was 75 mg twice daily for 5 days. The primary efficacy end point was the time to alleviation of influenza symptoms in the intention-to-treat infected population.

Results: In the phase 2 trial, the median time to alleviation of influenza symptoms was 23.4 to 28.2 hours shorter in the baloxavir groups than in the placebo group (P<0.05). In the phase 3 trial, the intention-to-treat infected population included 1064 patients; 84.8 to 88.1% of patients in each group had influenza A(H3N2) infection. The median time to alleviation of symptoms was 53.7 hours (95% confidence interval [CI], 49.5 to 58.5) with baloxavir, as compared with 80.2 hours (95% CI, 72.6 to 87.1) with placebo (P<0.001). The time to alleviation of symptoms was similar with baloxavir and oseltamivir. Baloxavir was associated with greater reductions in viral load 1 day after initiation of the regimen than placebo or oseltamivir. Adverse events were reported in 20.7% of baloxavir recipients, 24.6% of placebo recipients, and 24.8% of oseltamivir recipients. The emergence of polymerase acidic protein variants with I38T/M/F substitutions conferring reduced susceptibility to baloxavir occurred in 2.2% and 9.7% of baloxavir recipients in the phase 2 trial and phase 3 trial, respectively.

Conclusions: Single-dose baloxavir was without evident safety concerns, was superior to placebo in alleviating influenza symptoms, and was superior to both oseltamivir and placebo in reducing the viral load 1 day after initiation of the trial regimen in patients with uncomplicated influenza. Evidence for the development of decreased susceptibility to baloxavir after treatment was also observed.

(Funded by Shionogi; JapicCTI number, 153090, and CAPSTONE-1 ClinicalTrials.gov number, NCT02954354 .).

要旨

背景：バロキサビル マルボキシルは、インフルエンザウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼを選択的に阻害する薬剤である。本剤は既存の抗ウイルス薬に耐性を示す株を含む、インフルエンザA型およびB型ウイルスの感染モデル（前臨床試験）において、治療効果が確認されている。

方法：我々は、合併症のない急性インフルエンザに罹患した、他に健康上の問題のない外来患者を対象に、2件の無作為化二重盲検対照試験を実施した。用量設定試験（10～40 mg、プラセボ対照）を経て、2016-2017年シーズンには、12歳から64歳の患者を対象として、バロキサビル（体重に応じ40 mgまたは80 mgを単回投与）をプラセボおよびオセルタミビルと比較する試験を行った。オセルタミビルは75 mgを1日2回、5日間用いた。主要有効性評価項目は、インフルエンザウイルス感染が確認されたITT（治療意図）集団における、インフルエンザ症状の軽減までの時間とした。

結果：第2相試験において、インフルエンザ症状が軽減するまでの期間の中央値は、プラセボ群と比較してバロキサビル群で23.4～28.2時間短かった（P<0.05）。第3相試験のITT感染集団は1064例であり、各群の84.8～88.1%がインフルエンザA(H3N2)型に感染していた。症状軽減までの期間の中央値は、バロキサビル群で53.7時間（95%信頼区間[CI]：49.5～58.5）、プラセボ群で80.2時間（95% CI：72.6～87.1）であった（P<0.001）。症状軽減までの期間は、バロキサビル群とオセルタミビル群で同程度であった。投与開始1日後のウイルス量減少幅は、プラセボ群やオセルタミビル群と比較して、バロキサビル群の方が大きかった。有害事象は、バロキサビル投与群の20.7%、プラセボ投与群の24.6%、オセルタミビル投与群の24.8%に認められた。バロキサビルに対する感受性の低下をもたらすI38T/M/F変異を有するポリメラーゼ酸性タンパク質（PA）変異株の出現は、第2相試験ではバロキサビル投与群の2.2%、第3相試験では同9.7%に認められた。

結論：合併症のないインフルエンザ患者において、バロキサビルの単回投与は、明らかな安全上の懸念は認められず、インフルエンザ症状の緩和においてプラセボより優れていた。また、治療開始1日後のウイルス量減少においても、オセルタミビルおよびプラセボのいずれよりも優れていた。治療後にバロキサビルに対する感受性が低下したことを示す証拠も確認された。

（塩野義製薬の資金提供による。JapicCTI登録番号：153090、CAPSTONE-1試験のClinicalTrials.gov登録番号：NCT02954354）

試験（1）
[13]

Table 2. Adverse Events during the Phase 3 Trial (Safety Population).*

Event	Baloxavir (N=610)		Placebo (N=309)		Oseltamivir (N=513)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
	number of patients (percent)					
Any adverse event	126 (20.7)	6 (1.0)	76 (24.6)	4 (1.3)	127 (24.8)	1 (0.2)
Adverse event considered to be related to the trial regimen	27 (4.4)	2 (0.3)	12 (3.9)	1 (0.3)	43 (8.4)†	0
Adverse events considered to be related to the trial regimen and reported in ≥1% of patients in any group						
Diarrhea	11 (1.8)	1 (0.2)	4 (1.3)	0	7 (1.4)	0
Nausea	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	8 (1.6)	0
Serious adverse event	2 (0.3)	2 (0.3)	0	0	0	0
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen‡	2 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.4)	0

* The severity of an event was categorized by the investigators according to definitions based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0. ALT denotes alanine aminotransferase.

† No significant differences were noted between the groups except for the prespecified comparison of adverse events that were considered to be related to the trial regimen, which were more common in the oseltamivir group than in the baloxavir group (P=0.009).

‡ Adverse events leading to discontinuation of the trial regimen occurred in two patients who received baloxavir (bronchitis and pneumonia in one patient and acute bronchitis in one patient), in one patient who received placebo (nausea, hip pain, low back pain, and jaw pain), and in two patients who received oseltamivir (nausea in one patient and pneumonia in one patient).

重篤有害事象は入院相当以上であり、ハバロキサビル群に２人いたが、
インフルエンザ重篤化による入院は両群になかった。

表 2.7.6.14-34　重篤な有害事象発現症例の詳細

試験（１）重篤有害事象の詳細[17]

投与群	患者 ID 人種	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 (報告名)[b]	発現日 [c]/ 持続期間 [d]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
S-033188 40 mg	116107 White	男 24	ウイルス性髄膜炎 (Viral Meningitis)	6 日 9 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
			発熱 (Worsening of Fever)	3 日 -	Grade 2 非重篤 関連なし	投与量変更せず あり 軽快
[身長] [a] 172.8 cm, [体重] [a] 76.2 kg						
[既往症] なし [合併症] なし						
[併用薬・併用療法] [e] なし						
[経過] [f] 1 日目　同意取得. 1 日目夕～6 日目朝　治験薬服薬. 3 日目　37.5°C (CTCAE, Grade 3) に熱が悪化.						

ゾフルーザ申請資料概要、臨床概要p158より

6 日目	治験薬の投与完了後，治験薬投与開始前よりみられた倦怠感，悪心，嘔吐，頭痛，食欲低下，筋肉痛及び疼痛の症状により，救急外来を受診し入院となった． 1 日目には発熱，悪寒，発汗，全身筋肉痛のため主治医を受診していた． 入院時バイタルサイン：体温 98.2°F，脈拍数 70，呼吸数 18，血圧 135/65 ウイルス検査結果：インフルエンザウイルス抗原 A 陽性，B 陰性．単純ヘルペスウイルス (HSV-1 DNA 及び HSV-2 DNA)，RT-PCR 法による水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV)，RT-PCR 法によるエンテロウイルスは検出されず． 臨床検査：白血球数 7.24，ヘモグロビン 15.6，血小板数 203，BUN 12，クレアチニン 1.4，Na 139，K 3.9． ECG：異常所見あり (ただし，ST 異常なし，正常洞調律)．胸部 X 線正常． 腹部/骨盤 CT 検査では虫垂炎は確認できなかった．また，炎症部位や閉塞性尿路疾患，腹水なども認められなかった． 塩化ナトリウム，プロクロルペラジン，トピラマート，ketorolac，オンダンセトロン及びヒドラジンが静脈内投与され，アミトリプチリン，butalbital/アセトアミノフェン/カフェイン，Polyethylene Glycol 3350 及びアセトアミノフェンが経口投与された．
8 日目	頭部 CT 検査で出血や正中偏位の徴候はみられなかった．
9 日目	凝固系検査：PT 14.9，PTT 28.6，PT-INR 1.2． 腰椎穿刺による髄液 (CSF) 検査結果：髄液のグラム染色では白血球が中等度認められ，72 時間細菌培養は陰性だった．髄液の色及び外観はピンクで透明，髄液糖 41 mg/dL (基準範囲 40-70)，髄液蛋白 118 (基準範囲 15-40)，髄液 VDRL 陰性 (神経梅毒の検査のため)，髄液量 12.5 mL，CSF 白血球数 112/cumm (基準範囲 0-5)，CSF 赤血球数 800/cumm (基準範囲 0-5)，CSF 好中球 4%，CSF リンパ球 88%，CSF 単球 8%．

	CSF 単球 8%. 被験者は，髄液検査の結果から，ウイルス性髄膜炎 (CTCAE Grade 3) と診断された.
10 日目	脳造影図 (EEG) は，覚醒時，傾眠状態のいずれも正常であった.
13 日目	被験者は退院した．6 日目の血液培養の結果，5 日後に増加はみられなかった．発熱の悪化から軽快した.
14 日目	ウイルス性髄膜炎が消失した. 感染予防のため，アモキシシリンナトリウム/クラブラン酸カリウム 600/5 mL を 1 日 2 回，レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，経口投与された (14～20 日目)．また，鎮痛目的でハイドロコドン/アセトアミノフェン合剤 2.5/500 mg 頓用と ketorolac 10 mg 頓用が処方された (14～20 日目).
20 日目	治験終了.

[治験担当医師のコメント]
治験薬との因果関係はない.

[治験依頼者の見解]
ウイルス性髄膜炎は治験薬概要書に記載されていない事象であり，治験薬との因果関係はない．被験者はインフルエンザに感染しており (インフルエンザウイルス A 陽性)，インフルエンザウイルスによるものと考えられる.

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA Version 19.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現日 (日)＝ 有害事象発現日 － 治験薬服薬開始日 ＋1.
d　持続期間 (日)＝ 転帰確認日 － 有害事象発現日 ＋1．転帰が回復の場合のみ算出.
e　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
f　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

浜コメント⇒下痢の記載はないが、下痢に伴う腸管のバリア機能低下でウイルスが血中に移行し、髄膜炎を起こした可能性は否定できない。関連がありうる。

試験（１）重篤有害事象の詳細　2例目　[17]

鼠経ヘルニア嵌頓により、入院・手術した例

投与群	患者 ID	性別/ 年齢 (歳) [a]	基本語 (報告名)[b]	発現日 [c]/ 持続期間 [d]	重症度/ 重篤区分/ 因果関係	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰
S-033188 40 mg	180102 White	男 48	嵌頓単径ヘルニア (Non-reducible inguinal hernia)	8 日 1 日	Grade 3 重篤 関連なし	該当せず あり 回復
[身長] [a] 179.0 cm, [体重] [a] 71.7 kg						
[既往歴] なし [合併症] なし						
[併用薬・併用療法] [e] なし						
[経過] [f] 1 日目　同意取得. 1 日目朝～5 日目夕　治験薬投与. 2 日目　単径ヘルニアの嵌頓がみられた (CTCAE, Grade 3).						

ゾフルーザ申請資料概要、臨床概要p159より

	(スクリーニング時，被験者から臍径ヘルニアの報告はなかったが，病歴を踏まえると，嵌頓臍径ヘルニアは突発的に起きた症状ではないと考えられる．)
8 日目	外来にて，嵌頓臍径ヘルニアに対する処置が行われた．薬物治療として，オキシコドン塩酸塩/アセトアミノフェン合剤，及びアモキシリンが投与された．同日中に回復し，退院した．
[治験担当医師のコメント] 外科手術は計画していなかった．被験者より，ヘルニアが嵌頓したとの報告があり治療を希望され，外科手術を薦めた．被験者から外来手術が順調であったことを確認している．	
[治験依頼者の見解] 嵌頓臍径ヘルニアは治験薬概要書には記載されていない事象である．治験薬と本事象の間に考えられるメカニズムは存在しないため，本事象と治験薬又は治験手順に因果関係はない．以前からあった臍径ヘルニアによるものと考えられる．	

a　ベースライン時点 (年齢は同意取得時).
b　MedDRA Version 19.1 の基本語 (症例報告書記載名).
c　発現日 (日)= 有害事象発現日 − 治験薬服薬開始日 +1．投与前の検査で検出された場合は「-」.
d　持続期間 (日)= 転帰確認日 − 有害事象発現日 +1．転帰が回復の場合のみ算出.
e　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.
f　投与開始日を 1 日としたときの経過日数.

浜コメント⇒下痢気味で腸管が浮腫状になると、嵌頓しやすくなるので、関連がありうる。

バロキサビル入院報告試験（２）　　文献[10]

Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial

Ison MG et al. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):1204-1214. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.

Abstract

Background: Baloxavir marboxil (hereafter baloxavir), a selective inhibitor of influenza cap-dependent endonuclease, was approved in 2018 in the USA and Japan for the treatment of uncomplicated influenza in otherwise healthy individuals aged 12 years and older. We aimed to study the efficacy of baloxavir in outpatients at high risk of developing influenza-associated complications.

Methods: We did a double-blind, placebo-controlled and oseltamivir-controlled trial in outpatients aged 12 years and older in 551 sites in 17 countries and territories. Eligible patients had clinically diagnosed influenza-like illness, at least one risk factor for influenza-associated complications (eg, age older than 65 years), and a symptom duration of less than 48 h. Patients were stratified by baseline symptom score (≤14 vs ≥15), pre-existing and worsened symptoms at onset of illness compared with pre-influenza (yes or no), region (Asia, North America and Europe, or southern hemisphere), and weight (<80 kg vs ≥80 kg), and randomly assigned (1:1:1) via an interactive web-response system to either a single weight-based dose of baloxavir (40 mg for patients weighing <80 kg and 80 mg for patients weighing ≥80 kg; baloxavir group), oseltamivir 75 mg twice daily for 5 days (oseltamivir group), or matching placebo (placebo group). All patients, investigators, study personnel, and data analysts were masked to treatment assignment until database lock. The primary endpoint was time to improvement of influenza symptoms (TTIIS) in the modified intention-to-treat population, which included all patients who received at least one dose of study drug and had RT-PCR-confirmed influenza virus infection. Safety was assessed in all patients who received at least one dose of study drug. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02949011.

Findings: 2184 patients were enrolled from Jan 11, 2017, to March 30, 2018, and randomly assigned to receive baloxavir (n=730), placebo (n=729), or oseltamivir (n=725). The modified intention-to-treat population included 1163 patients: 388 in the baloxavir group, 386 in the placebo group, and 389 in the oseltamivir group. 557 (48%) of 1163 patients had influenza A H3N2, 484 (42%) had influenza B, 80 (7%) had influenza A H1N1, 14 patients had a mixed infection, and 28 had infections with non-typable viruses. The median TTIIS was shorter in the baloxavir group (73·2 h [95% CI 67·2 to 85·1]) than in the placebo group (102·3 h [92·7 to 113·1]; difference 29·1 h [95% CI 14·6 to 42·8]; p<0·0001). The median TTIIS in the oseltamivir group was 81·0 h (95% CI 69·4 to 91·5), with a difference from the baloxavir group of 7·7 h (-7·9 to 22·7). Adverse events were reported in 183 (25%) of 730 patients in the baloxavir group, 216 (30%) of 727 in the placebo group, and 202 (28%) of 721 in the oseltamivir group. Serious adverse events were noted in five patients in the baloxavir group, nine patients in the placebo group, and eight patients in the oseltamivir group; one case each of hypertension and nausea in the placebo group and two cases of transaminase elevation in the oseltamivir group were considered to be treatment related. Polymerase acidic protein variants with Ile38Thr, Ile38Met, or Ile38Asn substitutions conferring reduced baloxavir susceptibility emerged in 15 (5%) of 290 baloxavir recipients assessed for amino acid substitutions in the virus.

Interpretation: Single-dose baloxavir has superior efficacy to placebo and similar efficacy to oseltamivir for ameliorating influenza symptoms in high-risk outpatients. The safety of baloxavir was comparable to placebo. This study supports early therapy for patients at high risk of complications of influenza to speed clinical recovery and reduce complications.

Funding: Shionogi.

試験（２）[10]

	Baloxavir group (n=730)	Placebo group (n=727)	Oseltamivir group (n=721)
Adverse events			
Any	183 (25%)	216 (30%)	202 (28%)
Reported in ≥2% of participants in any treatment group			
Bronchitis	21 (3%)	33 (5%)	30 (4%)
Sinusitis	14 (2%)	21 (3%)	22 (3%)
Diarrhoea	20.(3%)	21 (3%)	23 (3%)
Nausea	20 (3%)	29 (4%)	34 (5%)
Leading to withdrawal of study drug	5 (1%)	5 (1%)	4 (1%)
Serious adverse events (excluding death)	5 (1%) *a	9 (1%)	8 (1%)
Death*	0 *b	0	1 (<1%)

インフルエンザ入院例

Three (<1%) of 388 patients in the baloxavir group, five (1%) of 386 in the placebo group, and four (1%) of 389 in the oseltamivir group were admitted to hospital (baloxavir vs placebo, p=0.50; baloxavir vs oseltamivir, p=l .00).

バロキサビル群388人例中3人(1%未満),プラセボ群の386人中5人(1%),オセルタミビル群の389人中4人(1%)が入院した(バロキサビル群対プラセボ群：p=0.50,バロキサビル群対オセルタミビル群：p=1.00)。

***a：**重篤有害事象は、入院相当の有害事象であり、FDAの資料ではすべて入院例であった。*bに示す死亡例と合計すると全原因による入院（相当）例は6人対9人である。

***b**：この報告ではバロキサビル群に死亡例は報告されていないが、FDAの分析ではバロキサビル群でも１人が死亡した。因果関係はなしとされたが、関連は否定できない。

試験（２）　FDA資料[14]より、死亡

- **8.5.1.1 Deaths**
- No deaths were reported in the original NDA submission for baloxavir marboxil. A single death in a subject who received baloxavir marboxil was reported in the Safety Update Report (SUR).
- The SUR included high level safety results for a Phase 3 trial (Trial 1602T0832) comparing baloxavir marboxil, placebo, and oseltamivir in the treatment of influenza in subjects at high risk of influenza complications.
- The study design for the Phase 3 study in high risk subjects is almost identical to that of the Phase 3 trial, 1601T0831, which is included in the NDA. A total of 2178 subjects were randomized in a 1:1:1 ratio to receive a single dose of baloxavir (N=730), placebo (N=727), or oseltamivir (N=721).
- There was one death in the baloxavir arm and one death in the oseltamivir arm. The death of the subject in the baloxavir arm was judged as not related to baloxavir because the subject's symptoms began before he was given study drug.
- This subject, a 66 year old male, had a 12-lead ECG prior to receipt of baloxavir. His ECG was abnormal but was not read prior to dosing with baloxavir. He was referred to a cardiologist and underwent a coronary artery bypass graft. After surgery, he developed severe hypotension and right ventricular failure. His condition was further complicated by *Pseudomonas* bacteremia and pneumonia, and he died on Day 24. This reviewer

試験（２）　FDA資料[14]、8.5.1.1 死亡

- バロキサビル マルボキシルの当初のNDA（新薬承認申請）提出時には、死亡例は報告されなかった。**安全性更新報告書（SUR）において、バロキサビル マルボキシルの投与を受けた被験者1例の死亡が報告された。**
- SURには、インフルエンザ合併症のリスクが高い被験者を対象としたインフルエンザ治療におけるバロキサビル マルボキシル、プラセボ、およびオセルタミビルの比較第III相試験（試験1602T0832）の安全性に関する概要結果が含まれていた。この高リスク被験者を対象とした第III相試験の試験デザインは、NDAに含まれる第III相試験（1601T0831）とほぼ同一である。合計2,178例の対象者が1:1:1の比率で無作為に割り付けられ、バロキサビル（N=730）の単回使用、プラセボ群（N=727）、オセルタミビル群（N=721）が比較された。
- バロキサビル群で1例、オセルタミビル群で1例の死亡が認められた。バロキサビル群の被験者の死亡については、治験薬の投与前に症状が発現していたことから、バロキサビルとの関連性はないと判断された。
- この被験者（66歳男性）は、バロキサビルが使用される前に12誘導心電図検査を受けていた。心電図に異常が認められたものの、バロキサビル使用前にはその所見は確認されていなかった。同被験者は循環器専門医に紹介され、冠動脈バイパス術を受けた。術後、重度の低血圧および**右心不全**を発症した。さらに**緑膿菌による菌血症**および**肺炎を併発し、24日目に死亡**した。本審査担当者は、本死亡例がバロキサビルマルボキシルに関連するものでないという判断に同意する。

浜コメント⇒心筋梗塞で冠動脈バイパス術を受けた場合に菌血症が生じうる可能性は否定できない。一方、下痢は記載されていないが、菌血症は、バロキサビルの腸管内の濃度上昇で

試験（２） FDA資料[14]より重篤な有害事象　試験1602T0832

- 安全性更新報告書において、試験1602T0832における重篤な有害事象が報告された。インフルエンザ合併症のリスクを有する被験者を対象に、バロキサビルをプラセボおよびオセルタミビルと比較したこの第3相試験において、SAEは、バロキサビル群で5例（1%）、プラセボ群で9例（1%）、オセルタミビル群で8例（1%）に報告された。

１．病的肥満を有する36歳女性が、1日目にバロキサビル マルボキシル80 mgを単回投与された。8日目、右上腹部痛を主訴として救急外来を受診した。超音波検査で複数の胆管結石が認められ、**内視鏡的胆管ステント留置術が施行**された。術後、疼痛は消失した。

２．喘息、肥満、高血圧を有する**37歳男性**が、バロキサビル マルボキシル80 mgの単回投与による治療を受けた。**14日目に腹痛**を呈し、超音波検査で**多発胆石**が認められた。慢性胆嚢炎のため、15日目に**腹腔鏡下胆嚢摘出術**が施行された。当該重篤な有害事象は17日目までに消失した

試験（２） FDA資料[14]より重篤な有害事象　試験1602T0832

３．糖尿病を有する74歳男性に対し、B型インフルエンザの治療としてバロキサビル マルボキシルを単回投与した。15日目に**気胸を呈して救急外来を受診し、入院した。**その後、追跡不能となり、転帰は不明である。

浜コメント⇒入院しているのに追跡不能とは、なぜか？？？

４．喘息および糖尿病の既往歴を有する**26歳白人男性**が試験1602T0832に登録され、1日目にバロキサビル マルボキシルを単回投与された。**同日中に呼吸困難**を呈し、救急外来へ搬送された。胸部X線検査で左下葉肺炎が認められ、インフルエンザ迅速検査は陰性であった。**入院し、抗菌薬およびオセルタミビルによる治療**を受けた。

５．糖尿病の既往歴を有する62歳白人女性に対し、1日目にバロキサビル マルボキシルを単回投与した。ベースライン時のRT-PCR検査ではB型インフルエンザ陽性であった。3日目に咳嗽が認められ、診察時に肺の捻髪音（クラックル）および粗い呼吸音が確認された。**インフルエンザ肺炎と診断**され、入院した。抗菌薬およびオセルタミビルによる治療を受け、8日目に退院した。

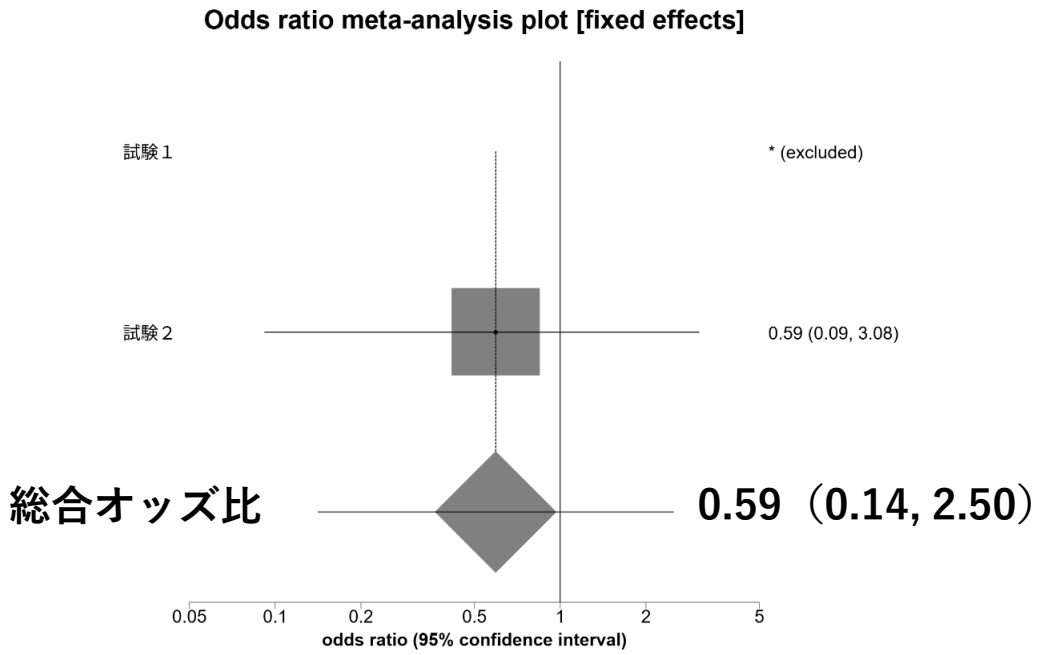
- これらの重篤な有害事象はいずれも、バロキサビル マルボキシルに起因するものではなかった。本審査官の判断としても、これらの重篤な有害事象はバロキサビル マルボキシルとは関連していなかった。

浜コメント⇒3～5の例は、呼吸器症状による入院であり、これらが入院例（バロキサビル群３例対プラセボ群５例）として扱われたと考えられる。

表と図：呼吸器疾患入院（A)と重篤有害事象（B)の危険度

A：呼吸器疾患入院

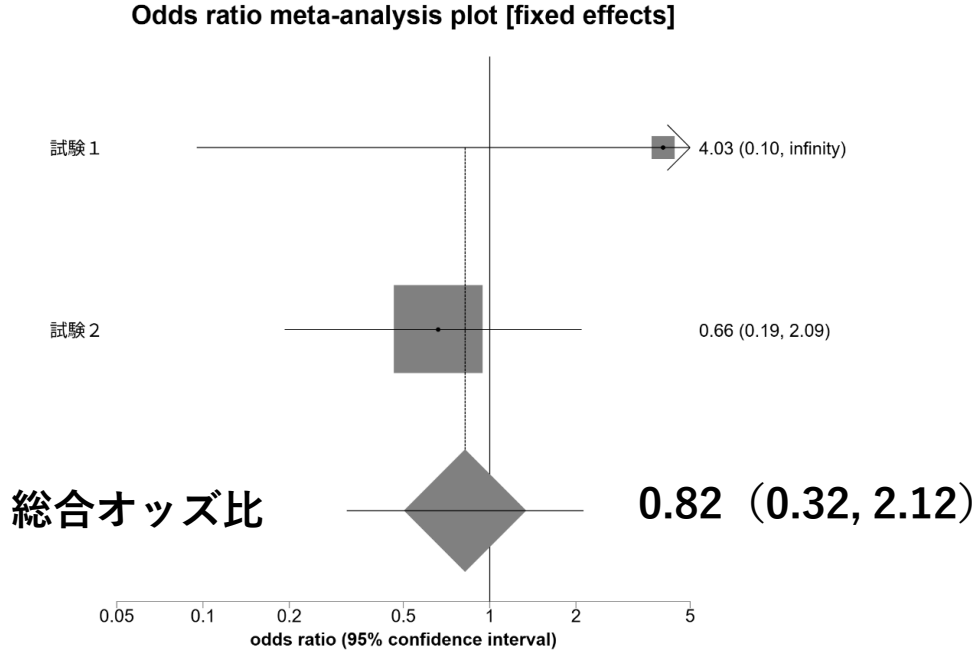
入院例（呼吸器疾患）	バロキサビル N	入院	プラセボ N	入院
試験１	610	0	309	0
試験２	388	3	386	5



P = 0.717

B：重篤有害事象（死亡を含む）

重篤有害事象（死亡を含む）	バロキサビル N	入院	プラセボ N	入院
試験１	610	2	309	0
試験２	730	6	727	9



P = 0.8665

I^2 = 0%

（2019.12.15号）

『薬のチェック』速報No181

タミフルもゾフルーザも死亡リスクが重大
ゾフルーザは高齢者が特に危険

NPO法人医薬ビジランスセンター（薬のチェック）　浜　六郎

まとめ

- 安全対策調査会（2019.10.29）の資料を詳しく検討した結果、死亡例の報告は、リレンザやイナビルなど吸入剤では294万人中０件でしたが、タミフルは257万人中14件、ゾフルーザは427万人中37件でした。タミフルは18万人に１人（10代では３万人に１人）、ゾフルーザは12万人に１人の死亡でした。
- 死亡の危険を吸入剤と比較すると、タミフルは33倍、ゾフルーザが52倍でした。
- タミフルによる死亡に至る機序としては、突然死や異常行動後の死亡、敗血症などですが、ゾフルーザでは敗血症など感染症や突然死が多く、特に高齢者で多いことが目立ちます。
- タミフルは、脳中に移行して脳を興奮させることによる異常行動と、脳機能を抑制して呼吸停止させる突然死と、生体のノイラミニダーゼ阻害による敗血症など、薬物の性質そのものが害反応（副作用）と関係しています。
- 一方ゾフルーザは、生体の細胞増殖や修復に必須の物質エンドヌクレアーゼの働きを阻害している可能性が強く疑われます。その結果、ゾフルーザの濃度が高い腸管内で、腸の細胞機能や再生が阻害され、下痢、消化管出血、敗血症、多臓器不全を起こす可能性があります。ゾフルーザの害も薬物の性質そのものが関係しているでしょう。
- インフルエンザは自然治癒する感染症です。基本的に抗ウイルス剤は不要で、十分な休養と水分補給が最善の治療方法です。高齢者などハイリスクの人ではゾフルーザやタミフルの害による死亡の危険が大きいため、ゾフルーザもタミフルも使い道がありません。使うべきではありません。

はじめに

抗インフルエンザ剤タミフルの害については、機会あるごとに、速報版[1]も含めて薬のチェック[2]などで詳しく扱ってきました。またゾフルーザの効果（治癒を半日くらい早める）はタミフルと差はなく、新規薬剤としての価値はないこと[3]、害は出血[4]、耐性と細菌性肺炎、下血、致死性不整脈[5]などがあることを報告しました。

前回（速報180）のタミフルによる異常行動後の死亡の危険[6]に引き続き、厚生労働省（厚労省）「医薬品安全対策調査会」の情報[7]を分析しました。今回は、タミフルとともに、
特にゾフルーザによる死亡の害に焦点を当てて報告します。ゾフルーザ服用後の副作用死亡例を公表情報[7]をもとに紹介し、その因果関係について考えてみましょう。

症例１:菌血症をともなう敗血症・多臓器不全の例

普段健康な40代男性。インフルエンザ症状を発症して6時間後に受診した。インフルエンザの検査は陰性であったが、高熱・悪寒などインフルエンザの代表的な症状のためインフルエンザと診断され、処方されたゾフルーザ40mgを服用した。翌日、翌々日も解熱せず臥床のまま過ごしたが、救急搬送されて入院となった。肺炎像はなかったが、血液培養で肺炎球菌が検出された。敗血症を起こしており、DIC（播種性血管内凝固症候群）と横紋筋融解症を合併し、多臓器不全を起こした。人工呼吸器を装着したが、３日後に死亡した。特にインフルエンザ以外で薬剤を服用する合併症はなかった人である。報告医により、ゾフルーザと死亡との因果関係は、「有り」と評価されている。

症例２:敗血症・多臓器不全の例

90代の女性。ARB系降圧剤（ニューロタン）、認知症用剤（アリセプトD）、利尿剤（ラシックス、アルダクトンA）、合成女性ホルモン系製剤（エビスタ）、ビタミンD製剤（エディロール）が処方されていたので、高血圧と認知症、骨粗しょう症などがあった人と考えられる。37.8℃の発熱のために受診してインフルエンザA型と診断され、処方されたゾフルーザ40mgを服用。服用２日後に解熱していたが、夜間呼吸数が増加して再受診し、肺炎または心不全が疑われ、別の病院を受診し、レントゲンで肺炎が認められたために入院。入院時に肝不全や腎不全があったが翌日悪化し、DICも合併し、多臓器不全のために服用9日後に死亡した。報告医により、ゾフルーザと死亡との因果関係は「あり」と評価されている。

タミフル18万人に１人、ゾフルーザ12万人に１人の死亡報告

2018/19のインフルエンザのシーズンには、イナビルやリレンザといった吸入剤の抗ウイルス剤が処方された294万人中から、死亡例の報告は全くありませんでした。

ところが、タミフルが処方された257万人中14件の死亡例の報告がありました。また、ゾフルーザは427万人中37件の死亡例の報告がありました。

タミフルは18万人に１人の死亡報告、ゾフルーザは12万人に１人の死亡報告ということになります。

副作用が疑われた全例が副作用として報告されるわけではありません。報告漏れを考慮すると、タミフルの18万人に１人、ゾフルーザの12万人に１人という死亡報告は、まだまだ少なめであると考えるべきです。

タミフルは吸入剤の33倍、ゾフルーザは52倍の死亡危険

吸入剤の死亡危険度に対するタミフルとゾフルーザの危険度を計算すると、タミフルは33倍、ゾフルーザは52倍、死亡の危険度が大きいと推定されます。

タミフル 対 吸入剤 ：オッズ比33.18（95%信頼区間：1.98, 556.2、p=0.0001）

ゾフルーザ 対 吸入剤：オッズ比51.64（95%信頼区間：3.17, 841.0、p<0.0001）

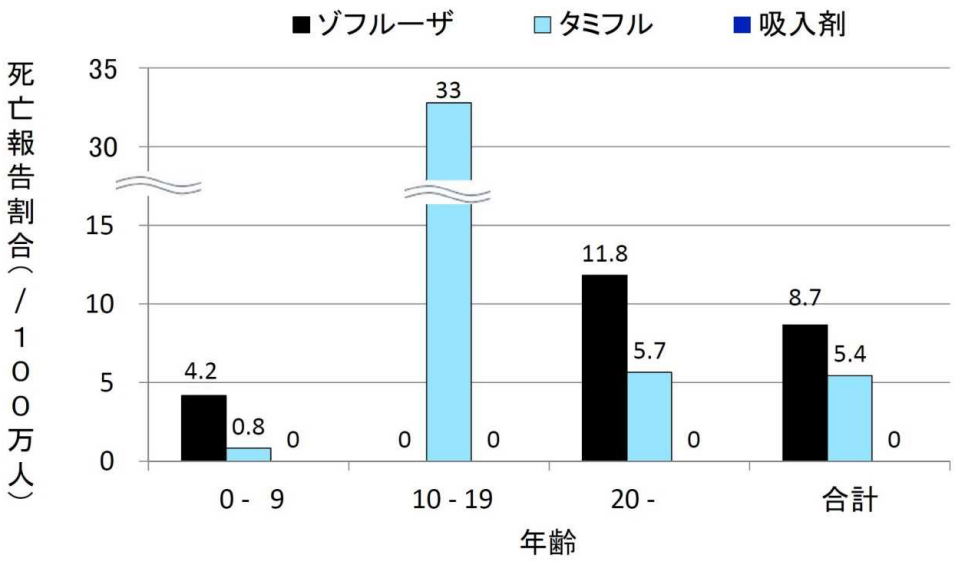
タミフルは10代、ゾフルーザは高齢者で危険大

死亡の危険度は年齢によって大きく異なります。タミフルでは10代で突出して死亡報告が多かったのですが、ゾフルーザでは成人、特に高齢者の死亡が多く報告されました（図）。

ゾフルーザによる2017/18シーズンの死亡報告２例も加えて、ゾフルーザの死亡報告39例の年齢をみると、10歳未満が２人、10代は０人でした。他の37人はすべて20歳以上で、そのうち３分の２の25人が70歳以上の高齢者でした。20代に１人、30代には０人でしたが、40代では5人、50代でも４人いましたから、決して高齢者だけが死亡する危険性がある、というわけではなさそうです。

図　副作用死亡報告割合

（処方100万人あたり、 2018/19シーズン）



10代ではタミフルによる死亡が著しく多く（3万人に１人）、20歳以上の成人ではゾフルーザによる死亡が多い。10歳未満では、ゾフルーザ2人、タミフル１人で、統計学的には有意でない。タミフルによる乳幼児の突然死との因果関係を国が否定したために、仮に突然死があっても報告されなくなっている可能性がある。

ゾフルーザでは敗血症・多臓器不全と、突然死が多い

ゾフルーザの死亡報告中、死因が判定できたのは33例でした。肺炎や敗血症など重症感染症が14人（先述の症例１と２）、突然意識がなくなったり呼吸停止したりした突然死例が16例（症例３）と、ほぼ半数ずつを占めていました。突然死に分類した中にも、敗血症が疑われる例もありました。年齢別にみても、ほとんどこの傾向に差はありませんでした。

ゾフルーザでは細菌性肺炎の合併が多い

2018/19シーズンの救急患者の分析から、山岸ら[8]は、二次性細菌性肺炎の罹患率は、オセルタミビル（タミフル）群が2.0％に対し、ゾフルーザ群が33.3％と有意差を認めた（P＜0.001）とされています。また、入院率も、17.1％ 対 42.9％（P＝0.028）とゾフルーザ群に有意に高率でした（山岸利暢ら、第47回日本救急医学会総会・学術集会10月2～4日における発表スライドより）。細菌性肺炎に罹る危険度は、ゾフルーザがタミフルの約25倍でした。

ゾフルーザもヒトの酵素を阻害しうる

インフルエンザウイルスは、キャップ依存性エンドヌクレアーゼという酵素によって、ヒトのmRNAの「キャップ構造」という部分を切断して「拉致し」、自身のmRNAの転写反応に利用して増殖します[11]。ゾフルーザは、このキャップ依存性エンドヌクレアーゼを阻害することで、インフルエンザウイルスのmRNAやたんぱく質を作らせなくして増殖を阻害するとされています[11]。

しかしながら、ヒトが組織を正常に保つためには、常に細胞を分裂させ増殖させる必要があり、また、組織が傷ついたらその修復が必要です。その際に、遺伝子情報であるDNAを一旦分解して作り替えるための酵素「エンドヌクレアーゼ」の働きが必須です[12]。ゾフルーザはこの酵素を阻害する可能性があります。

ゾフルーザは腸管内で集積しやすいので、腸管上皮細胞のエンドヌクレアーゼが阻害されると、腸管上皮の水を吸収する作用が阻害され、水が腸管内にたまり下痢を起こすことになります。そして盛んに分裂増殖している腸管上皮の再生が阻害されると、腸管上皮が損傷されて、消化管出血（下血）を起こす可能性があります。

実際、薬のチェックNo83[4]で紹介したゾフルーザによる出血例（22歳女性）は、ゾフルーザ服用当日夜間から30分毎の下痢を発症し、しばらくして血便が混じり下血し、翌日に受診して血便が確認されています。

さらに、多数の細菌が存在しても腸管粘膜が正常である限り、細菌は血中にはほとんど移行しません。たとえ多少移行しても血中で白血球が貪食して殺してしまい、敗血症になることはありません。しかし、腸管粘膜上皮の再生が阻害されて損傷すると、容易に細菌が血中に移行すると同時に、白血球の働きも障害されていると、血中に移行した細菌を殺すことができず、菌血症を伴う敗血症を起こし、容易に多臓器不全に陥ります。当然、肺炎をも起こします。

ゾフルーザは、このような機序で、タミフルよりもさらに重篤な感染症・敗血症・多臓器不全を起こす可能性があると考えられます。

スライド21以降の参考文献

1)薬のチェック速報版

2)薬のチェック

3)新型インフルエンザ用剤ゾフルーザ:価値なし、薬のチェック2018：18(80）：132-133.

4)中西剛明、浜六郎、抗インフルエンザ剤ゾフルーザによる出血、薬のチェック2019：19(83)：56-57

5)浜六郎、抗インフルエンザ剤ゾフルーザの害：耐性・肺炎・突然死・出血、薬のチェック2019：19（86)：131

6)浜六郎、薬のチェック速報版No180(2019.11.15）

7)薬事・食品衛生審議会 医薬品安全対策部会、安全対策調査会　2019.10.29安全対策調査会資料

8)山岸利暢ら. 第47回日本救急医学会総会・学術集会 （2019.10.2～4）発表スライドより

9)Hama R, Bennet C. The mechanisms of sudden - onset type adverse reactions to oseltamivir. Acta Neurol Scand. 2017;135(2):148-160. (Free access)

10)Hama R. The mechanisms of delayed-onset type adverse reactions to oseltamivir. Infect Dis (Lond). 2016;48(9):651-60. (Free access)

11)古市安広、RNA Japan 会報　（https://www.rnaj.org/images/bulletin/pdf/kaiho_38.pdf）

12)清成信一,5th Endonuclease、バイオミディア、2013年第9号（https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9109/9109_biomedia_4.pdf）

バロキサビルの菌血症をともなう敗血症と多臓器不全発症の機序に関する2019年以降の検討

1)バロキサビル マルボキシル（BXM）の活性体バロキサビル酸（BXA）は、ウイルスのcap依存性エンドヌクレアーゼを阻害するが、ヒト細胞に対してもμM濃度で細胞毒性を示す[1]。

2)増殖中の細胞がBXAにより感受性が高いことが示唆される[1]

3)増殖中のヒト骨肉腫由来U2OS細胞では、BXA 1〜10 μMによりミトコンドリア形態異常が濃度依存的に生じ、10 μMでは曝露後わずか2時間から異常が認められた[2]

4)ヒトに[^14C]-BXM 40 mgを単回投与したmass-balance studyでは、投与放射能の80.1%が糞便中に排泄され、その48.7%相当が活性体BXAとして同定された[3]。

5)臨床的にも、FAERSのdisproportionality analysisでは、baloxavirについてdiarrhoea（下痢）の RORが2.67、enterocolitis（腸炎）が 14.8、melaena（血便）が 19.97、colitis ischaemic（虚血性大腸炎）が 53.57と、明瞭な消化管シグナルが検出されている[4]。他でも同様の報告がある[5]

6) baloxavir 40 mg単回服用の翌日から腹痛・下痢を生じ、翌々日に血便を来した虚血性大腸炎例が報告されている[6]。さらに別の症例では服用2日後に下痢・血便を発症し、病理組織学的にcrypt epithelial（陰窩上皮）のdetachment（剥離）、degeneration（変性）およびatrophy（萎縮）が確認されている[7]。

7)市販後個別症例にはbaloxavir服用後に菌血症をともなう敗血症（bacteremia/sepsis）、DICを経て多臓器不全で死亡した例も存在する[8]。

8)したがって、バロキサビル使用後に生じたこれら重篤感染例において、**BXAによる腸上皮傷害 → バリア機能不全（barrier dysfunction） → 腸内細菌のtranslocation （血中移行） → bacteremia/sepsis**（菌血症をともなう敗血症） → **DIC → multiple organ failure（多臓器不全）**という経路は、今後検証すべき重篤有害反応の機序仮説と考える。

スライド27の参考文献

1)FDA. *Virology Review, NDA 210854: Baloxavir Marboxil (Xofluza).* Study S-033188-EF-232-N. 2018. FDA審査資料。増殖条件下ではJurkat 2.2 μMなどのCC50が報告され、比較可能な細胞では非増殖条件でCC50が上昇しています。 各種細胞へのCC50濃度（μM）

2)Zhan P, Ren Y, Han K, et al. Baloxavir Acid-Induced Mitochondrial Toxicity and Cell Cycle Arrest Contribute to Its Adverse Effects. *Int J Mol Sci.* 2026;27(7):2967. DOI: 10.3390/ijms27072967. PMID: **41977157**. BXAによる急速なミトコンドリア異常からcell-cycle arrest、apoptosisへの進展を報告しています。PubMed

3)FDA. *Clinical Pharmacology Review, NDA 210854: Baloxavir Marboxil.* Study 1532T0817. 2018. ヒト[^14C]-BXM mass-balance study。糞便中ではBXAが主要成分で、投与放射能の**48.7%**を占めました。PubMed収載論文ではなくFDA審査資料です。FDA Access Data

4)Zhou Y, Jin L, Lai X, et al. Adverse events associated with oseltamivir and baloxavir marboxil in against influenza virus therapy: A pharmacovigilance study using the FAERS database. *PLoS One.* 2024;19(11):e0308998. DOI: 10.1371/journal.pone.0308998. PMID: 39536015. PubMed

5) Sarker J, Carkovic E, Ptaszek K, et al. Antiviral influenza treatments and hemorrhage-related adverse events in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Pharmacotherapy.* 2024;44(5):383–393. DOI: 10.1002/phar.2920. PMID: 38656741. American College of Clinical Pharmacy

6) Kanai N, Hashimoto T, Fukuda M, et al. Acute ischemic colitis with hematochezia related to baloxavir marboxil treatment for influenza A. *J Infect Chemother.* 2019;25(12):1040–1042. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.05.009. PMID: 31176533. 服用翌日に腹痛・下痢、Day 3にhematochezia を発症しています。PubMed

7) Tanaka S. Ischemic Colitis Following Baloxavir Marboxil Administration. *Intern Med.* 2026;65(8):1129–1132. DOI: 10.2169/internalmedicine.6049-25. PMID: 40903231. 服用2日後に腹痛・下痢・血便を発症し、組織学的にcrypt epithelial detachment, degeneration and atrophyを確認しています。

8) 浜六郎、タミフルもゾフルーザも死亡リスクが重大、薬のチェック速報No181（2019/12/15）

https://www.npojip.org/sokuho/191215.html