

**キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬
バロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ®）の使用についての提言
2025/26 シーズンに向けて**

はじめに

2020 年以降、COVID-19 パンデミック発生に伴い流行を認めなかったインフルエンザは、2022/23 シーズンに A (H3N2)による季節性インフルエンザとして再燃し、翌シーズンは AH1、AH3、B のいずれの型もほぼ等しく流行しました。2024 年第 52 週には定点報告数が感染症法にもとづく現行の報告体制となった 1999 年以降では最大の 64.39 に達し、全国的な流行拡大を呈しました。これら直近シーズンの発生動向について国立健康危機管理研究機構は、“過去のシーズンとは異なる動きを示すことから、今後の定点当たりの報告数や入院サーベイランスにおけるインフルエンザによる入院患者数の動きやインフルエンザ脳症の動向に注視する必要がある”、と注意を喚起しています¹⁾。

本委員会では、2009 年の A(H1N1)pdm09 によるパンデミックにおいて、「わが国での新型インフルエンザ感染による被害が少ないのは、患者の早期受診と早期治療開始によるものと考えられ、今後の蔓延期においても可能な限り全例に対する発病早期からの抗インフルエンザ薬による治療開始が最も重要である」と緊急提言²⁾を行い、以降、特にハイリスク群については積極的に抗インフルエンザ薬による治療を行うことの重要性を述べてきました。

抗インフルエンザ薬として 2018 年に承認されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬であるバロキサビル マルボキシル（以下、バロキサビル）は優れた抗ウイルス活性を発揮します。その一方、本剤内服治療後の患者さんからエンドヌクレアーゼにアミノ酸変異を来したウイルスが時に分離されることから、2018 年 10 月の本委員会としての提言以降、新たな臨床研究の知見を基に、効果と安全性の両面から本剤の使用に関する提言を慎重に改訂してきました^{3,4)}。

今回、2025/26 シーズンに更に大きな感染拡大がもたらされることも想定し、前回の提言以降、国内外で集積している新たな知見を参照し、バロキサビルの使用に関する提言を再度改訂することにいたしました。

1. 12 歳～19 歳、および成人の外来患者におけるバロキサビルの投与について

12 歳～19 歳、および成人の外来患者のインフルエンザの治療に際し、バロキサビルは抗ウイルス効果、臨床症状改善の双方においてノイラミニダーゼ阻害薬（NAI）に優ります（同等、あるいはそれ以上）。

【ハイライト】

前回の提言⁴⁾では、バロキサビルは1) ウイルス排出量低減効果において NAI よりも優れている^{5,6,7)}、2) B型での臨床効果は NAI より優れている⁶⁾、3) 合併症としての副鼻腔炎や気管支炎の発生を低減する^{6,8)}、4) バロキサビルの予防内服は家族内伝播を抑制する⁹⁾、という特性について述べました。今回は下記を新たに追記します。

- バロキサビルによる治療効果は NAI に優ります。
- B 型インフルエンザウイルス感染症に対してはバロキサビルによる治療を推奨します。
- バロキサビルの治療投与で家族内伝播が抑制されることが期待されます。
- バロキサビルの標的酵素(キャップ依存性エンドヌクレアーゼ)にアミノ酸変異を生じたウイルスが分離されても治療効果が無効になることはありません。

1) 抗ウイルス効果と臨床効果(症状緩和までの時間)について

健康成人が罹患したインフルエンザの治療に関する二つのメタ解析では、バロキサビルはオセルタミビルと比較して、ウイルスの力価と RNA 量の有意な低下、有害事象の減少を認め、罹病期間が短い傾向にあることが示されています^{10,11)}。

2022/23 シーズンの主流行型であった A (H3N2)型の感染者 73 名(12 歳未満 43 名)を対象として、日本臨床内科医会による臨床研究が実施されました¹²⁾。バロキサビル群 36 名(12 歳未満 15 名を含む)のウイルス検出率は 5 日目 11.1% (12 歳未満と以上が各 2 名)/10 日目 0%であったのに対し、オセルタミビル群 20 名(12 歳未満 18 名を含む)、およびその他の NAI 群 17 名(12 歳未満 10 名を含む)では、60%/16.7%、および 52.9%/6.3%であり、バロキサビル群においてウイルス排出期間は明らかに短縮されました。加えて、これら 3 群の発熱期間の中央値は、有意差はないものの 27.0 時間、38.0 時間、36.0 時間と、バロキサビル群において短い結果でした。

続いて同グループは、インフルエンザの各型がほぼ等しい割合で流行した 2023/24 シーズンに、A (H1N1) pdm09 25 例(12 歳未満 11 例/12 歳以上 14 例)、A (H3N2) 36 例(同 13/23 例)および B 65 例(同 37/28 例)を対象として、バロキサビル群 70 例、NAI 群 56 例のコホートについてアミノ酸変異ウイルスの解析を含む観察研究を実施しました¹³⁾。この結果、バロキサビル群の発熱持続時間(中央値)は、B 型感染群では 24 時間、その他の型(H1N1/ H3N2)でも 18.5 時間/23 時間であり、ウイルスの型別で発熱に対する治療効果の差は認めていません。ラニナミビル治療群でも同様の結果(34 時間、56 時間/32 時間)でした。一方、オセルタミビル群では B 型に対する治療効果がその他の型に比較して減弱する傾向が認められ(解熱までの時間: B 型-58.5 時間 vs AH1-18 時間/AH3-31 時間、 $p=0.029$)、治療 5 日目に野生株ウイルスが 4/9 例において認められ、平均発熱持続時間は 144 時間と、野生株検出のない 5 例(70 時間)に比べ遷延する傾向を認めています。本研究では、抗ウイルス薬投与前の全例 126 検体からは PA 変異は検出されませんでした。また、バロキサビルで治療された 70 例のうち 3 例において 5 日目に検出されたアミノ酸変異

ウイルス [A(H1N1) I38F 1 例 (7.1%、1/14)、A(H3N2) I38T 2 例(11.1%、2/18)] も、10 日目には検出されていません。なお、これらの事例は治療経過中にウイルス分離を認めなかった事例、および、野生株 (変異なし) を分離した事例と比較しても臨床症状の遷延は確認されませんでした。

B 型インフルエンザウイルス感染症のみを抽出した健康保険データベースの解析では、バロキサビル群(4,822 名)の重症化予防効果をオセルタミビル群(10,523 名)と比較し IPTW 補正 (propensity score の逆数を用いて処方の有無の背景を揃える) を行った結果、主要評価項目である「入院率(2~14 日目まで)」はバロキサビル群で低く (0.15% vs 0.37%; リスク比 2.48)、副次評価項目としての「追加の抗インフルエンザ薬の併用率:0.22% vs. 0.57%」、および「肺炎発症率: 0.16% vs. 0.57%」はバロキサビル群の頻度が低い状況でした(リスク比 それぞれ 2.47, 3.57)¹⁴⁾。これらの結果は、前回の改訂に参照した、重症化ハイリスク群を含む 2,184 名 (12~65 歳: B 型 42%) を対象とした RCT⁶⁾ のサブグループ解析で認められたバロキサビルの B 型インフルエンザウイルス感染に対するオセルタミビルに優る症状改善効果を再確認するものです。米国の Johns Hopkins Health System Network による研究では 2024/25 シーズンの終盤に認められた B 型インフルエンザウイルス (C.3re 4:4) は異なる clade (C3, C.5.1, C.5.7 を含む) の reassortant (遺伝子再集合体) であり、① 抗原性の drift のためワクチン効果が減弱し、② オセルタミビルへの感受性が変化する可能性について言及されています¹⁵⁾。このようなウイルスが 2025/26 シーズンに流行する可能性も視野に入れ、B 型インフルエンザにはバロキサビルを第一選択とすることを推奨します。

合併症のないインフルエンザを対象としたバロキサビル群 (330 名) とオセルタミビル群 (179 名) の臨床効果を傾向スコアマッチングで補正した中国における多施設共同・観察研究でも、症状消失までの時間、および解熱までの時間 (中央値) は、バロキサビル群で 28 時間および 18 時間であり、オセルタミビル群 (48 時間および 30 時間) に比べ明らかに短い結果であることが報告されています (ハザード比 1.35 および 1.95)¹⁶⁾。

抗インフルエンザ薬の費用対効果分析を行った研究も複数あります。自国の医療事情に照合したオランダ国内での増分費用対効果 (ICER: 治療に要する医療費を治療効果で除した係数) を指標とした解析では、60 歳以上、および合併症リスクの高い成人においてはバロキサビルによる治療が有益であることが、大学の健康科学、経済学、科学マネジメント部門の共同研究により報告されています¹⁷⁾。バロキサビルを活用した場合の同様の研究は、製薬企業の主導ではありますが、日本¹⁸⁾、および米国¹⁹⁾ からの報告も認められます。

以上の研究結果は、抗ウイルス効果に加え、臨床症状改善においてもバロキサビルの治療効果が NAI に優ることを示しています。しかしながら、自覚症状の消退は治験患者個人の主観的、定性的な評価であり、科学的手法を用いた臨床研究であっても臨床効果に関する解析結果は再現性があるとは限らず、今後の研究でもコホートによって異なる結果となり得ます。従って、ここに引用した知見を以て普遍的なエビデンス (universal proof) と位置付

けることはできませんが、少なくとも、バロキサビルの臨床的効果は NAI に優る（同等、あるいはそれ以上）ものであると考えます。

2) 治療的投与がもたらす伝播抑制効果について

これまでに、バロキサビルを含む抗インフルエンザ薬の曝露後予防投与（PEP: postexposure prophylaxis）が二次感染者の発生を抑える効果、および医療資源の節約に繋がる可能性が報告されています^{9,20,21)}。一方、既に 2011 年には、2009 年のパンデミックインフルエンザの国内事例の解析により、早期に抗ウイルス薬で治療することが家庭内伝播を抑制することを Nishiura 等が報告しています²²⁾。以来、多くの臨床研究や動物実験モデルの知見に基づき、診断後早期の抗インフルエンザ薬の治療的投与自体がもたらす家庭内伝播の抑制、および疫学的効果は“potential value of antiviral treatment”として着目されています²³⁾。

今回新たに、日本を含む国際共同二重盲検無作為化比較試験（米国、英国、スペイン、ギリシャ、ハンガリー、インド、イスラエル、など全 15 か国）により、インフルエンザに罹患後 48 時間以内にバロキサビルにより index case を治療することで同居家族へのインフルエンザウイルスの感染伝播がプラセボ投与に比べて約 30%抑制されるということが報告されました²⁴⁾。この研究では、同居家族を 1 名以上持つ 5-64 歳の index case 1,457 名を対象に、バロキサビルもしくはプラセボを投与し、5 日間における同居家族 2,681 名のインフルエンザ陽性率（RT-PCR あるいは迅速抗原検査）を評価しています。その結果、陽性率はプラセボ群が 13.4%であるのに対し、バロキサビル群は 9.5%（調整オッズ比：0.68）と有意に伝播を抑制することが確認されました。

バロキサビル予防投与の発症予防効果（プラセボとの調整リスク比 0.14）を確認した BLOCKSTONE 試験⁹⁾の事後解析として、バロキサビル治療投与を受けていた index case 116 例とオセルタミビル治療投与同 69 名の二群について、年齢、ワクチン接種歴、同居人数等の因子を調整した多変量解析を行った結果、バロキサビル治療群はオセルタミビル治療群の二次感染症発症率を 41.8%減じる結果でした（95% CI 0.01- 0.65）²⁵⁾。

米国では、18 歳以上を対象とした CVS pharmacy による患者アンケートに基づく前向きサーベイランス研究がなされ（2022 年 10 月～2023 年 5 月）、バロキサビル治療群 90 名とオセルタミビル治療群 196 名の家庭内感染率はそれぞれ 17.8%、26.5%であり（相対リスク =0.67; 95%CI 0.41-1.11）、医療資源の利用率、特に救急外来受診率(0.0% vs 4.6%)がバロキサビル治療群で低い結果でした²⁶⁾。

また、テキサス大学とエール大学の共同研究において、抗ウイルス薬の体内ウイルス抑制の数理モデル、およびヒト-ヒト間のウイルス伝播モデルを、臨床治験データおよび季節性インフルエンザのサーベイランスデータに適合させ、抗ウイルス薬の処方がインフルエンザの流行拡大に及ぼす効果を検討しています。その結果、バロキサビルおよびオセルタミビルが感染者の 30%において発症後 48 時間以内に投与された場合、そのシーズンを通して

の感染者数が、それぞれ 38%、26%減少することが推察されています。また、発症後 24 時間以内に感染者の 30%、あるいは 50%をバロキサビルで治療した場合、それぞれ約 2,300 万人、および 4,000 万人の感染者数の減少が推定されています²⁷⁾。

これまで、バングラデシュにおいてオセルタミビルが同居家族への伝播を 23%抑制するという研究報告がありましたが²⁸⁾、居住密度や社会経済的背景が異なる地域でもその知見が適応されるのかが明確ではありませんでした。しかし、上に紹介した臨床研究/数理モデル研究の結果は、社会情勢を問わず、バロキサビルの積極的な早期投与が、人流制限やマスク着用など、non-pharmaceutical intervention と相乗的に、市中レベルあるいは施設等において、次のパンデミックインフルエンザも視野に入れた流行拡大の早期の緩和効果をもたらす可能性を示唆していると考えられます。

3) PA/I38X 等、アミノ酸変異について：

バロキサビルは 2018 年の承認直後から、投与後にアミノ酸変異ウイルスが分離され、耐性ウイルスの出現を誘導するリスクについて学会内外で様々に注目を浴びました。本委員会でもその使用について慎重な姿勢で提言を行って来ましたが、これまでの臨床研究で、アミノ酸変異を有する僅かな量のウイルスが治療経過中に分離されても、それがインフルエンザの病勢を再燃させることはなく、改善の経過に及ぼす影響は極めて小さいことがあらためて明らかになりました。また、当初懸念されたような、変異ウイルスが野生株に取って替わる現象も認められていません。ここでは、インフルエンザウイルスの変異とバロキサビルとの関連についての要点を記載いたします。

① RNA ウイルスは進化が速く自律的に変異しています

微生物の変異の速度を、「1 回の細胞 (cell) への感染において、nucleotide の塩基置換 (substitution) が何回起きるか」という単位 (s/n/c) で定量を試みた研究があります。それによると、一本鎖 RNA ウイルスであるインフルエンザウイルス、およびコロナウイルスは、バクテリアに比べて 10^{4-5} 倍の頻度で自律的に変異していると考えられています。これには RNA ウイルスの複製時間が短いことに加え、遺伝子複製過程での塩基配列のエラーを修正する能力を有しないことも関係していると考えられます^{29, 30)}。COVID-19 のパンデミック当初、2020 年から 2 年間で野生株、Alpha、Delta、BA.1、BA.2、BA.5、BQ.1 と、これらの亜種も含め多くの変異株が生まれましたが、これらはその都度、それぞれ異なる抗ウイルス薬に曝露されて生まれた訳ではありません。RNA ウイルスは、1) spontaneous mutation を繰り返しており、2) 変異の速度は DNA ウイルスが 1 複製あたり 10^{-8-11} であるのに対し、RNA ウイルスは 10^{-3-6} と 100 倍～1000 万倍高い頻度で変異し、3) 厳密には quasispecies (準種：単一の遺伝子型ではなく、多様な遺伝子変異を持つ複数の clone が平衡状態にある集団) として環境に存在しています^{31, 32)}。即ち、RNA ウイルスの変異は、遺伝子複製過程で自律的に起きており、抗菌薬への曝露が耐性変異の端緒となるバクテリ

アとは異なるものです。キャップ依存性エンドヌクレアーゼのアミノ酸置換には、A 型(H1N1)では E23G/K/R、A36V、A37A、E119D/G、E198K、E199D が、A 型(H3N2)では E23K、A36V、A37T、E119D/G が、B 型では E23K、A36V、E119G、G199R など、枚挙に暇の無い程の種類の変異が報告されて来ました^{34, 35)}。これはインフルエンザウイルスが RNA ウイルスに特有な quasispecies として生態系に存在していることを示すものですが、臨床的意義は明らかではありません。

② アミノ酸変異と臨床経過が直結する訳ではありません。

バロキサビル低感受性の機序として最も代表的なものが PA の 38 番目のアミノ酸であるイソロイシン (I) がフェニルアラニン (F)、ロイシン (L)、メチオニン (M)、セリン (S)、スレオニン (T) のいずれかに置換 (I38F/L/M/S/T: 総称して I38X と記載) されたアミノ酸変異です。しかし、これらの遺伝子型 (genotype) を有する変異ウイルスの phenotype としての薬剤感受性や複製能は一様ではありません。例えば、A 型 I38T は細胞内での複製能が極度に低下するとの報告³⁵⁾、あるいは保たれているとする報告³³⁾ があります。一方、A 型の I38L や E199D、あるいは B 型の I38T のアミノ酸置換を有するウイルスは複製能が低下すると報告されています。E199G のアミノ酸変異を有し、バロキサビル低感受性のウイルスが分離された 3 名の cluster が報告されていますが、臨床的意義は不明と記載されています³⁶⁾。加えて、薬剤感受性低下を発現する変異であっても、感染個体内でバロキサビル低感受性としての phenotype 発現の一条件としての野生株との比率は 10%~92% と様々であり³³⁾、このような知見からも、ウイルスのアミノ酸変異がどのような臨床的影響を及ぼすかについて、一律に推察を加えることは困難です。

バロキサビルでの治療経過中、数日目にアミノ酸変異を有するウイルスがごく少量 (感染初期の $10^{-4} \sim 5$ のウイルス量) 検出されても、その後の臨床経過に支障がなかった臨床研究³⁸⁾ が示しているように、変異を有するウイルスが分離されることが治療失敗を示す訳ではありません。先に述べた日本臨床内科医会での 2022/23 シーズンの研究では¹²⁾、バロキサビルでの治療 5 日後に 36 名中 4 名からウイルスが分離されていますが、その症状持続期間 (中央値) は 4 名のうち 2 名の野生株分離例で 141.5 時間、他の 2 名の I38X 変異分離例で 94 時間でした。5 日後にウイルスが分離されなかった 32 名での 68.5 時間に比較すると遷延していますが、アミノ酸変異がない事例でも遷延が認められることは、野生型、変異型を問わず、治療経過にはホストの感染免疫能が影響を及ぼしていることを示します。

また、同グループによる 2023/24 シーズンの A (H1N1)pdm09 25 名、A (H3N2) 36 名、B 56 名を対象とした観察研究では、抗ウイルス薬 (バロキサビル 70 名、NAI 56 名) 投与前の検体では I38X 変異は検出されていません。この結果は、市中株の 100% が示すアマンダジン耐性とは異なり、インフルエンザウイルスは I38X 変異によるバロキサビルへの耐性を恒常的に発現する可能性は現時点では低いことを示唆しています。本研究では、バロキサビル投与例のうち 5 日目に 3 例よりアミノ酸変異ウイルス [A(H1N1) I38F 1 例 (7.1%、

1/14)、A(H3N2) I38T 2 例(11.1%、2/18)]が検出されましたが 10 日目には検出されず、また、これらの事例は治療経過中にウイルス分離を認めなかった事例、および、野生株を分離した事例と比較しても臨床症状の遷延は確認されておらず¹³⁾、同グループの 2018/19 シーズンの先行研究での知見と同じ結果でした³⁸⁾。

③ 薬剤耐性株サーベイランスの結果に経年的変化はありません。

東南アジア、中東、アフリカ、ヨーロッパ、北米大陸、西太平洋を跨ぐ世界 80 か国・800 機関で構成される WHO Collaborating Centers によるインフルエンザ薬剤耐性サーベイランス 2025 年の報告によれば、2020/21、2021/22、2022/23 のシーズンにおけるインフルエンザウイルスのバロキサビル低感受性株の割合は、0.07% (1/1,376)、0.05% (9/18,380)、および 0.12% (48/39,945)であり、“low global frequencies”と報告されています。この傾向は 4 種類の NAI についても、0.09% (2/2,224)、0.12% (27/23,465)、および 0.23% (124/53,917)と、同様の結果でした³⁹⁾。また、これまで国内ではオセルタミビルやバロキサビルが広く活用されているなかで、我が国の 2025 年 9 月時点における同サーベイランスの結果では、A (H1N1)、A (H3N2)、および B について、バロキサビルでは 0.4% (3/792)、0.9% (2/221)、0% (0/148)、オセルタミビルでは 0.8% (16/2042)、0% (0/156)、0% (0/113)であり、いずれも低感受性株の分離率は低いままです⁴⁰⁾。2007/08 年には欧州でオセルタミビルに低感受性を示す A (H1N1) H275Y 変異株が薬剤使用と関係なく最大で 68% (ノルウェー) の割合で分離されました⁴¹⁾。これらの知見を総合すると、抗インフルエンザ薬の投与が薬剤感受性低下をもたらすとは限らないと考えられます。

インフルエンザウイルスの薬剤感受性サーベイランスは今後も継続される必要がありますが、この事が、抗ウイルス薬の臨床的活用を制限すべき理由にはなりません。ウイルスのアミノ酸変異はランダムかつ頻回に起きており、加えて、現時点ではこれらが実際の診療においてバロキサビルや NAI の治療を等しく無効にするものではないからです。

以上より、バロキサビルは 12 歳以上の青年～成人における A 型インフルエンザウイルス感染事例への治療効果は NAI よりも優っており、B 型については本薬を第一選択して使用することが推奨されます。PA/I38X 変異株によって臨床効果が損なわれる可能性は低く、現時点で PA/I38X 変異株の市中伝播は認められていません。これらを総合的に勘案し、12～19 歳および成人のインフルエンザに対し、バロキサビルは NAI に優る薬剤として位置付けることが可能です。

2. 重症患者および免疫不全患者におけるバロキサビルの投与

重症患者および免疫不全患者のインフルエンザの治療においても、バロキサビルによる治療は有効です。

【ハイライト】

- 重症患者、免疫抑制患者においてもバロキサビルは有効であり、治療経過が遷延する傾向は認められていません。
- 免疫能が低下した患者においては、薬剤耐性変異の有無に関わらず、ウイルスの排出が遷延することがあります。
- 重症入院患者ではバロキサビルと NAI の併用は、NAI 単剤治療よりも致死率を低下させる可能性があります。

2019 年の本委員会の提言⁴²⁾では、重症患者および免疫不全の患者群についてはアミノ酸変異を有するウイルスがインフルエンザを再燃させる可能性を考慮し、「免疫不全患者や重症患者では、単独での積極的な投与は推奨しない」と提言し、一方で、バロキサビルの抗ウイルス効果は NAI よりも優れているため、“免疫不全患者や重症者にこそ使用すべきである”とする考え方があることを付記しました。この当時、当該患者を対象としたバロキサビルについての臨床的知見が乏しかったのがその理由です。

その後、入院を要するインフルエンザ（重症患者として解釈）ではバロキサビルとオセルタミビル治療群の両方で致死率に差はなく、低酸素血症からの回復時間はバロキサビル群の方が有意に短かったとする報告（中央値 52 時間 vs. 72 時間、 $p < 0.001$ ）がありました⁴³⁾。また、重症度の定量化に基づく入院インフルエンザ患者（A 型が 87%）を対象とした、NAI とバロキサビルの併用群 241 例と NAI 単剤治療群 125 例の比較研究（2019 年 1 月～2020 年 3 月）で“臨床的改善を認めるまでに要する時間が両群ではほぼ同等（97.5 時間 vs 100.2 時間; $p=0.47$ ）で、併用による有害事象は認めなかった”との報告が続きました⁴⁴⁾。これらを参照し、2023 年の提言改訂では「重症患者における薬剤併用の臨床的意義は不明であるが、バロキサビルを単剤治療薬として使用することは可能」と記載しました。その後の、新たな臨床的知見を以下に紹介します。

1) 重症患者における有効性について

ハイリスク患者あるいは入院患者を対象として二つの RCT（一部小児を含む）^{6,7)}と二つの後方視的研究^{43,45)}にメタ解析を行った結果、バロキサビルはオセルタミビルに比較して、統計的に有意ではないものの、インフルエンザで入院した患者の致死率を低下させ（3.3% vs 6.0 %, OR 0.53; CI 0.27 – 1.04）、入院期間を短縮させる傾向にあることが示されています。また、治療開始後 2 日目のウイルスの力価および RNA 量はバロキサビル治療群において著明に減少することが検証されています¹⁰⁾。

2019 年 1 月から 2019 年 4 月までバロキサビル（52 名）、または 2018 年 1 月から 2018 年 4 月までオセルタミビル（43 名）を投与された A 型インフルエンザで入院した免疫不全の成人患者（固形臓器移植、骨髄移植、過去 1 年以内の抗がん化学療法、血液悪性腫瘍な

ど、両群でほぼ均等に分布)を対象に後方視的コホート研究が実施されています⁴⁶⁾。その結果、抗ウイルス薬の投与開始から低酸素症の解消までの時間の中央値(59.9 時間 vs 42.5 時間)および発熱の解消までの同値(21.6 時間 vs 26.6 時間)に有意差は認めず、バロキサビル治療により症状改善までの時間が遷延するような現象は認められていません。一方、COVID-19 感染症では免疫能低下のある成人、および発症から入院までに時間を要した事例においてウイルスを排出する期間が長引く傾向にあり^{47, 48)}、インフルエンザについても同様の留意は必要と思われます。

NAI にバロキサビルを併用することの臨床的有用性が確認されなかった先の研究報告 (Flagstone trial)⁴⁴⁾ のサブグループ解析の結果が 2025 年に新たに報告されました⁴⁹⁾。この解析では、trial 組み込み時に免疫抑制状態にあった患者 (固形臓器あるいは血液幹細胞の移植後で免疫抑制薬を服用している患者、血液悪性腫瘍罹患患者、HIV 感染者で過去 6 カ月以内の直近 CD4 陽性リンパ球が 500/ μ L 未満の者、免疫抑制薬を過去 12 週間にわたり内服している者)、糖尿病、あるいは慢性肺疾患を有する患者が対象となりました。その結果、バロキサビル併用患者 92 名と NAI 単剤治療患者 51 名では、症状快復までの時間には差がないものの、7 日および 28 日以内の致死率はバロキサビル併用群において有意に低減され (0% vs 5.88%、および 2.17% vs 11.76%)、ウイルスの排出量および RNA 量はいずれも 2 日目に有意に減少していたことが確認されています。

以上の臨床的知見を総合的に考察すると、現時点では、重症患者、および免疫抑制状態にある患者のインフルエンザの治療には、健康成人の外来インフルエンザ診療と同等、もしくはそれ以上に、バロキサビルによる治療を行うことが推奨されます。

3. 12 歳未満の小児に対するバロキサビル投与について

12 歳未満の小児に対するバロキサビルの投与については、必要性を慎重に検討した上でオセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルと同様に外来治療薬として選択できます。

【ハイライト】

- 2025 年 9 月にバロキサビル顆粒製剤の発売が承認されましたので、発売後は体重 10 kg 未満の小児に対してもバロキサビルを治療薬として投与することができるようになりました。
- 12 歳未満の A 型ウイルス感染例 (PA/I38X 変異株検出例は除く) におけるバロキサビルの臨床効果は、オセルタミビルと同等であることが示唆されています。
- 12 歳未満の B 型ウイルス感染例におけるバロキサビルの臨床効果は、オセルタミビルと同等かそれ以上であることが示唆されています。

- バロキサビルは、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビルよりも重症化抑制に寄与することが示唆されています。
- 12 歳未満の A 型ウイルス感染例では、バロキサビル投与後に PA/I38X 変異株が検出される割合が高く、特に H3N2 感染例では、約 20%～60% の患者で PA/I38X 変異株が検出されることが報告され、6 歳未満での頻度が高いことが示唆されています。
- 12 歳未満の小児では、バロキサビル投与後に PA/I38X 変異株が検出されると、非検出例と比較し、発熱以外の症状が改善するまでに要する時間と感染性ウイルス排出時間は遷延するとの報告がありますが、最近では臨床的な影響は少ないとする報告もあります。

1) バロキサビルの臨床的効果について

① A 型ウイルス感染例での効果

1 歳から 12 歳未満の小児を対象とし、バロキサビル投与群とオセルタミビル投与群とを比較したランダム化二重盲検試験 (miniSTONE-2)⁷⁾ では、対象者のほとんどが A 型ウイルス感染例で、有熱時間 (41.2 時間 vs 46.8 時間) と発熱以外の症状が改善するまでに要する時間 (138.1 時間 vs 150.0 時間) について、両薬剤投与群の間で有意差は確認されていません。6 歳から 10 歳までの患者を対象とした観察研究⁵⁰⁾ では、バロキサビル投与群とオセルタミビル投与群の有熱時間は 24 時間程度で有意差はありません。非盲検ランダム化試験⁵¹⁾ では、バロキサビル投与群の有症状期間はオセルタミビル投与群と比較して同等か短い傾向にあります。

一方、5 歳から 12 歳までの日本人小児における健康保険請求データベース資料をもとにした後ろ向きコホート研究⁵²⁾ では、バロキサビル投与群における入院率は、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル投与群よりも有意に低いことが示されています。

メタアナリシス論文^{53, 54)} では、ウイルスの型別や亜型別の解析はできておらず、12 歳以上の小児も対象の研究も含めて解析されていますが、バロキサビル投与群はオセルタミビル投与群と比較して、有熱期間や有症状期間は同等あるいは短縮するとされています。安全性については、重篤な有害事象に両薬剤で差異は無いが、投与後の嘔吐がバロキサビルの方が少ないとされています^{53, 54)}。

② B 型ウイルス感染例での効果

0 歳から 7 歳未満の小児を対象としバロキサビル顆粒製剤を用いたオープンラベル第Ⅲ相臨床試験⁵⁵⁾ では、有熱時間は 30.7 時間、発熱以外の症状が改善するまでに要する時間は 41.7 時間でした。同試験⁵⁵⁾ では、ほとんどの症例で投与 4 日目以降に感染性ウイルス量が再増加すること、また、約 60% の症例で再発熱することが報告されています。12 歳未満の小児を対象とした 2 つの臨床試験結果^{37, 55)} を統合解析した結果⁵⁷⁾ において、B 型感染例で

のバロキサビル投与後有熱時間は、6歳未満では32.2時間、6歳から12歳未満では20.6時間でした。

5歳から18歳の日本人を対象とし、バロキサビル投与群とオセルタミビル投与群とを比較した観察研究⁵⁷⁾では、バロキサビル投与群における有熱期間がオセルタミビル投与群よりも有意に短縮することが報告されています(20.0時間 vs 50.0時間、 $P < 0.001$)。

【小括】

バロキサビルの臨床効果は、オセルタミビルと比較し、A型ウイルス感染例では同等であるとの報告の他に重症化予防の効果も報告されています。B型ウイルス感染例でバロキサビルの臨床効果はオセルタミビルと同等かそれ以上であることが示唆されています(ただし、A型ウイルスPA/I38X変異株検出例に関しては下記を参照下さい)。

2) 小児におけるPA/I38X変異株について

① バロキサビル投与後のPA/I38X変異株検出

上述のminiSTONE-2試験⁷⁾では、19.3%の患者でバロキサビル投与後にPA/I38X変異株が検出されており、特に1歳から5歳未満の小児での検出率が31.3%と高いことが報告されています。同様に、6歳から12歳までの小児と比較し、6歳未満の小児でバロキサビル投与後にPA/I38X変異株が検出される割合が高くなることも報告されています(H1N1; 0.0% vs 20.0%、H3N2; 18.9% vs 52.2%)⁵⁶⁾。一方、6歳から10歳までの小児であっても、H1N1感染例の25.0%、H3N2感染例の66.7%で、バロキサビル投与後にPA/I38X変異株が検出されたとの報告もあります⁵⁰⁾。

なお、小児³⁷⁾および成人で⁵⁸⁾PA/I38X変異株が検出される要因のひとつとして、発症時の血清抗体価が低いことが指摘されています。

② PA/I38X変異株の臨床的影響

6歳から10歳までの小児を対象とした観察研究⁵⁰⁾と1歳から12歳未満の小児のみを対象とした研究³⁷⁾では、PA/I38X変異株検出例と非検出例との間で有熱時間に有意差はないものの、発熱以外の症状が改善するまでに要する時間(35.8時間 vs 69.5時間、 $p < 0.05$ ⁵⁰⁾、42.8時間 vs 79.6時間³⁷⁾)については約2倍、感染性ウイルス排出時間(3日間 vs 6日間、 $p < 0.01$ ⁵⁰⁾、24.0時間 vs 180.0時間³⁷⁾)については、PA/I38X変異株検出例で非検出例よりも明らかに遷延することが報告されています。一方で、4シーズンの結果をまとめた小児以外に18歳までの者も対象とした報告⁵⁹⁾では、PA/I38X変異株検出例の症状が改善するまでに要する時間は非検出例と同様であったとの報告もあります。

なお、添付文書には、「低年齢になるほど低感受性株の出現頻度が高くなる傾向が示されており、本剤の投与が拡大した場合に、低感受性株が地域社会に伝播拡大する可能性が否定

できないことを踏まえ、体重 20kg 未満の小児に対しては、他の抗インフルエンザウイルス薬の使用を考慮した上で、本剤の投与の必要性を特に慎重に検討すること」と記載が加わりました。

【小括】

小児 A 型ウイルス感染例において、バロキサビル投与後に PA/I38X 変異株が検出される割合が高いことが報告されています。バロキサビル投与後に検出される PA/I38X 変異株が臨床経過に与える影響は少ないとする報告もされるようになっていますが、今後も、症例数を蓄積した検討が必要です。

【総括】

2025/26 シーズンからバロキサビル顆粒製剤の発売が承認され、体重が 10 kg 未満の小児に対しても治療薬として投与することができるようになりました。

バロキサビルは重症化抑制に寄与する可能性が報告されています。一方、今後は、血清抗体価が低いより低年齢の小児に対して、バロキサビルが投与される機会が増える結果、バロキサビル投与後に PA/I38X 変異株が検出される割合も高くなることが予想されます。そのため、今後は、薬剤使用量の動向や薬剤投与前後での薬剤低感受性ウイルス検出モニタリングに注視する必要があります。また、臨床の現場では、患者年齢や服薬アドヒアランスなど患者背景を考慮した上で、バロキサビル投与の必要性を慎重に検討することが大切です。

引用文献

1. 国立健康危機管理機構. IDWR 2024 年第 52 号<注目すべき感染症> インフルエンザ
<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/idwr/2024/52/article/index.html>
2. 社団法人日本感染症学会・新型インフルエンザ対策ワーキンググループ. 日本感染症学会緊急提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」.
https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=29
3. 一般社団法人日本感染症学会 インフルエンザ委員会. キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬 (Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor) Baloxavir marboxil (ゾフルーザ®) について.
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/1810_endonuclease.pdf
4. 一般社団法人日本感染症学会 インフルエンザ委員会. キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬 バロキサビル マルボキシル (ゾフルーザ®) の使用についての新たな提言 (2023.11.27 改訂).
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/teigen_231130_nashi.pdf
5. Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, *et al.*: Baloxavir for uncomplicated influenza in adults and adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379: 913–23. doi:10.1056/NEJMoa1716197.
6. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Mitchener M, Tsuchiya K, *et al.*: Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1204–14. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30004-9.
7. Baker J, Block SL, Matharu B, Macutkiewicz LB, Wildum S, Dimonaco S, *et al.*: Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children. A randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 700–5. doi: 10.1097/INF.0000000000002747.
8. Tejada S, Tejo AM, Peña-López Y, Forero CG, Corbella X, Rello J: Neuraminidase inhibitors and single dose baloxavir are effective and safe in uncomplicated influenza: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2021; 14: 901–18. doi: 10.1080/17512433.2021.1917378.
9. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, Kinoshita M, de Jong MD, Lee N, *et al.*: Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. *New Engl J Med* 2020; 383: 309–20. doi:10.1056/NEJMoa1915341.
10. Shiraishi C, Kato H, Hagihara M, Asai N, Iwamoto T, Mikamo H: Comparison of clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil versus oseltamivir as the treatment for influenza virus infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2024; 30: 242–49. doi: 10.1016/j.jiac.2023.10.017.

11. Kuo YC, Lai CC, Wang YH, Chen CH, Wang CY: Clinical efficacy and safety of baloxavir marboxil in the treatment of influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54: 856-75. doi:10.1016/j.ji.2021.04.002.
12. Goto T, Kawai N, Bando T, Takasaki Y, Shindo S, Tani N, *et al.*: Virological and clinical outcomes in outpatients treated with baloxavir or neuraminidase inhibitors for A(H3N2) influenza: A multicenter study of the 2022-2023 season. *Antiviral Res.* 2024; 224:105853. doi.org/10.1016/j.antiviral.2024.105853.
13. Goto T, Kawai N, Bando T, Takasaki Y, Shindo S, Sato T, *et al.*: Virological and clinical outcomes of influenza outpatients treated with baloxavir, oseltamivir, or laninamivir in the 2023–2024 season. *Influenza Other Respi Viruses* 2024;18: e70024. doi.org/10.1111/irv.70042.
14. Takazono T, Ito G, Hosogaya N, Iwanaga N, Komeda T, Kobayashi M, *et al.*: Comparison of the effectiveness of Baloxavir and Oseltamivir in outpatients with influenza B. *Influenza Other Respi Viruses* 2024;18: e13302. doi.org/10.1111/irv.70002.
15. Akin E, Villafuerte DA, Werner AP, Pinsley M, Fall A, Abdullah O, *et al.*: Emergence of an antigenically drifted and reassorted influenza B virus at the end of the 2024- 25 influenza season. *bioRxiv[Preprint]* 2025 Jul 24:2025.07.24.666632. doi: 10.1101/2025.07.24.666632.
16. Cai J, Wang H, Ye X, Lu S, Tan Z, Li Z, *et al.*: Real-world effectiveness and safety of Baloxavir Marboxil or Oseltamivir in outpatients with uncomplicated influenza A: an ambispective, observational, multi-center study. *Front Microbiol* 2024; 15:1428095. doi: 10.3389/fmicb.2024.1428095.
17. van del Pol S, Postma MJ, Boersma C: Antivirals to prepare for surges in influenza cases: an economic evaluation of baloxavir marboxil for the Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2024 ;25 :1557-67. doi.org/10.1007/s10198-024-01683-1.
18. Igarashi A, Takazono T, Hosogaya N, Itsumura N, Miyazawa S, Fujita S, *et al.*: Cost-effectiveness analysis of influenza treatments in Japan using a transmission model: The impact of Baloxavir and Oseltamivir shares. *Infect Dis Ther* 2025; 14: 2277-98. doi.org/10.1007/s40121-025-01203-5.
19. Kommandantvold SA, Chan SC, Surinach A, Yau V, Best JH, Zaraket H, *et al.*: Cost-effectiveness of Baloxavir Marboxil versus Oseltamivir or no treatment for the management of influenza in the United States. *Infect Dis Ther* (2024) 13:2071–87. doi.org/10.1007/s40121-024-01027-9.

20. Nakagawa N, Ono R, Odanaka K, Ohara H, Kisara S, Ito K: A pharmacoeconomic study of post-exposure prophylaxis strategies for influenza virus infections in Japan. *Adv Ther* 2025; 42:772-87. doi.org/10.1007/s12325-024-02988-6
21. Zhao Y, Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, Liu P, Liu M, *et al.*: Antivirals for post-exposure prophylaxis of influenza: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2024; 404:764-72. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01357-6.
22. Nishiura H, Oshitani H: Household transmission of influenza (H1N1-2009) in Japan: Age-specificity and reduction of household transmission risk by zanamivir. *J Int Med Res* 2011; 39:619–28.
23. Heyden FG, Asher J, Cowling BJ, Hurt AC, Ikematsu H, Kuhlbusch K, *et al.*: Reducing influenza virus transmission: The potential value of antiviral treatment, *Clin Infect Dis* 2022; 74:532-40. doi: 10.1093/cid/ciab625.
24. Monto AS, Kuhlbusch K, Bernasconi C, Cao B, Cohen HA, Graham E, *et al.*: Efficacy of baloxavir treatment in preventing transmission influenza. *N. Engl J Med* 2025; 392: 1582- 93. doi:10.1056/NEJMoa2413156.
25. Ikematsu H, Baba T, Saito MM, Kinoshita M, Miyazawa S, Hata A, *et al.*: Comparative effectiveness of baloxavir marboxil and oseltamivir treatment in reducing household transmission of influenza: A post hoc analysis of the BLOCKSTONE trial. *Influenza Other Respi Viruses*. 2024;18: e13302. doi.org/10.1111/irv.13302.
26. Best JH, Sadeghi M, Sun X, Seetasith A, Albensi L, Joshi S, *et al.*: Household influenza transmission and healthcare resource utilization among patients treated with baloxavir vs oseltamivir: A United States outpatient prospective survey. *Infect Dis Ther* 2024; 13:685-97. doi: 10.1007/s40121-024-00937-y.
27. Du Z, Nugent C, Galvani AP, Krug RM, Meyers LA: Modeling mitigation of influenza epidemics by baloxavir. *Nat Commun* 2020; 11: 2750. doi.org/10.1038/s41467-020-16585-y.
28. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva M, *et al.*: Effects of oseltamivir treatment of index patients with influenza on secondary household illness in an urban setting in Bangladesh: secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 654 – 62. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70041-1
29. Sanjuán R, Nebot MR, Chirico N, Mansky ML, Belshaw R: Viral mutation rates. *J Virol* 2010; 84: 9733-48. doi:10.1128/JVI.00694-10.
30. Peck KM, Luring AS: Complexities of viral mutation rates. *J Virol* 2018, 92: e01031-17. doi.org/10.1128/JVI.01031-17.
31. Pfeiffer JK, Condit RC, Schoggins JW: Principles of Virology. In *Fields Virology* 7th ed, Knipe DM, Howley PM (ed), 2022, Volume 4 Fundamentals, 2. Principles of Virology,

- Study of mutations and mutants, Spontaneous Mutation.
<https://read.amazon.co.jp/sample/B0BVWK228L?clientId=share> 2822/6637.
32. 大橋誠一: 用語解説「準種」. 畜産技術 2023 年 3 月号 48.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/livestocktechnology/2023/814-Mar./2023_48/_pdf/-char/ja
 33. Hickerson BT, Petrovskaya SN, Dickensheets H, Donnelly RP, Ince WL, Ilyushina NA: Impact of baloxavir resistance-associated substitutions on influenza virus growth and drug susceptibility. J Virol 97: e00154-23. doi.10.1128/jvi.00154-23.
 34. Hickerson BT, Huang BK, Petrovskaya SN, Ilyushina NA: Genomic analysis of influenza A and B viruses carrying baloxavir resistance-associated substitutions serially passaged in human epithelial cells. Viruses 2023; 15: 2446. doi. Org/10.3390/v15122446.
 35. Omoto S, Speranzini V, Hashimoto T, Noshi T, Yamaguchi H, Kawai M, *et al.*: Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxyl. Sci Rep 2018; 8: 9633. doi:10.1038/s41598-018-27890-4.
 36. Takashita E, Fujisaki S, Morita H, Nagata S, Miura H, Matsuura Y, *et al.*: A community cluster of influenza A (H3N2) virus infection with reduced susceptibility to baloxavir due to a PA E199G substitution in Japan, February to March 2023. Euro Surveill. 2023; 28: pii=2300501. doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.39.2300501.
 37. Hirotsu N, Sakaguchi H, Sato C, Ishibashi T, Baba K, Omoto S, *et al.*: Baloxavir marboxil in Japanese pediatric patients with influenza: Safety and clinical and virologic outcomes. Clin Infect Dis 2020; 71: 971-81. doi:10.1093/cid/ciz908.
 38. Ikematsu H, Kawai N, Tani N, Chong Y, Iwaki N, Bando T, *et al.*: Duration of fever and PA/I38X-substituted virus emergence in patients treated with baloxavir in the 2018 – 2019 influenza season. J Infect Chemother 2020; 26: 400-2. doi: 10.1016/j.jiac.2019.12.002.
 39. Hussain S, Meijer A, Govorkova EA, Daput C, Gubareva LV, Barr IG, *et al.*: Global update on the susceptibilities of influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2020–2023. Antivir Res 2025; 241: 106217. doi.org/10.1016/j.antiviral.2025.106217.
 40. 国立健康危機管理研究機構「抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス 2025 年 9 月 3 日」<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/inful/report/2025/0903/index.html>
 41. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van der Werf S, Schweiger B *et al.*: Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. Emerg Infect Dis 2009; 15: 552-60. doi.org/10.3201/eid1504.081280.
 42. 日本感染症学会提言「～抗インフルエンザ薬の使用について～」
https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=37

43. Shah S, McManus D, Bejou N, Tirmizi S, Rouse GE, Lemieux SM, *et al.*: Clinical outcomes of baloxavir versus oseltamivir in patients hospitalized with influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 3015-22. doi:10.1093/jac/dkaa252.
44. Kumar D, Ison MG, Mira JP, Welte T, Ha JH, Hui DS, *et al.*: Combining baloxavir marboxil with standard-of-care neuraminidase inhibitor in patients hospitalised with severe influenza (FLAGSTONE): a randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: 718-30. doi:10.1016/S1473-3099(21)00469-2.
45. Goto K, Toriyama A, Nomizo M, Hasegawa K, Fukada H, Nakamura Y, *et al.*: Medical treatment for influenza inpatients and evaluation of anti-influenza agents at Takatsuki Red Cross Hospital (Abstract in English). *Ann Jpn Respirat Soci* 2020;9(4):239–44.
46. Ringer M, Malinis M, McManus D, Davis M, Shah S, Trubin P, *et al.*: Clinical outcomes of baloxavir versus oseltamivir in immunocompromised patients. *Transpl Infect dis* 2024; 26: e14249. doi:10.1111/tid.14249.
47. Maruyama S, Wada D, Kanayama S, Shimazu H, Miyano Y, Inoue A, *et al.*: The evaluation of risk factors for prolonged viral shedding during anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies and long term administration of antivirals in COVID-19 patients with B-cell lymphoma treated by anti-CD20 antibody. *BMC Infect Dis* 2024; 24:715. doi.org/10.1186/s12879-024-09631-3.
48. Xu K, Chen Y, Yuan J, Ding C, Wu W, Li Y, *et al.*: Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71: 799-806. doi: 10.1093/cid/ciaa351.
49. Yan M, Gu X, Wang Y, Cao B: Effects of baloxavir marboxil plus neuraminidase inhibitor vs neuraminidase inhibitor in high-risk patients hospitalized with severe influenza: A post hoc analysis of the Flagstone trial. *Open Forum Infect Dis.*2025; 12: ofaf439. doi.org/10.1093/ofid/ofaf439.
50. Sato M, Takashita E, Katayose M, Nemoto K, Sakai N, Hashimoto K, *et al.*: Detection of variants with reduced baloxavir marboxil susceptibility after treatment of children with influenza A during the 2018 – 2019 influenza season. *J Infect Dis* 2020; 222: 121-5. doi: 10.1093/infdis/jiaa061.
51. Ishiguro N, Morioka I, Nakano T, Manabe A, Kawaguchi K, Tanaka S, *et al.*: Clinical and Virologic Outcomes of Baloxavir Compared with Oseltamivir in Pediatric Patients with Influenza in Japan. *Infect Dis Ther* 2025; 14: 833-46. doi: 10.1007/s40121-025-01131-4.
52. Miyairi I, Miyazawa S, Takahashi Y, Kojima S, Kitanishi Y, Ogura E.: Incidence of severe illness in pediatric influenza outpatients treated with baloxavir or neuraminidase inhibitors. *J Infect Chemother* 2025; 31: 102606. doi: 10.1016/j.jiac.2025.102606.

53. Manuel J, Barot KS, Mayow AH, Modi D, Tariq M, Hussain J, Waheed MD, Kutiyana S. Comparison of Efficacy and Safety of Baloxavir and Oseltamivir in Children With Influenza: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Oct 12;16(10):e71289. doi: 10.7759/cureus.71289. PMID: 39529764; PMCID: PMC11551791.
54. Zhu L, Zhong L, Huang G. Clinical efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil compared with Oseltamivir against influenza virus in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025 Jun 23;20(6):e0326777. doi: 10.1371/journal.pone.0326777. PMID: 40549724; PMCID: PMC12185026.
55. Yokoyama T, Sakaguchi H, Ishibashi T, Shishido T, Piedra PA, Sato C, et al.: Baloxavir marboxil 2% granules in Japanese children with influenza: an open-label phase 3 study. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 706-12. doi: 10.1097/INF.0000000000002748.
56. Hirotsu N, Sakaguchi H, Fukao K, Kojima S, Piedra PA, Tsuchiya K, et al.: Baloxavir safety and clinical and virologic outcomes in influenza virus-infected pediatric patients by age group: age-based pooled analysis of two pediatric studies conducted in Japan. *BMC Pediatr* 2023; 23:35. doi: 10.1186/s12887-023-03841-5.
57. Kakuya F, Okubo H, Fujiyasu H, Kurisawa MJ, Kinebuchi T.: Clinical effectiveness of baloxavir marboxil against influenza in three seasons. *Pediatr Int* 2022; 64: e15169. doi: 10.1111/ped.15169.
58. Uehara T, Hayden FG, Kawaguchi K, Omoto S, Hurt AC, de Jong MD, et al.: Treatment emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza. *J Infect Dis* 2020; 221: 346-55. doi: 10.1093/infdis/jiz244.
59. Saito R, Chon I, Sato I, Kawashima T, Kakuya F, Saito T, et al.: Impact of polymerase acidic subunit (PA) substitutions on fever and symptoms in pediatric influenza A patients treated with baloxavir: A pooled four-season analysis. *J Infect* 2025; 91: 106555. doi: 10.1016/j.jinf.2025.106555.

2025 年 11 月 10 日

一般社団法人日本感染症学会 インフルエンザ委員会

青木洋介、石田 直、國島広之、佐藤晶論、新庄正宜、関 雅文、田村大輔、永井英明、藤田次郎、三鴨廣繁、中野貴司（委員長）

利益相反自己申告（2022～2024 年）

- 青木洋介は MSD（株）、塩野義製薬（株）、ファイザー（株）から講演料を受けている。
- 青木洋介は塩野義製薬（株）から奨学（奨励）寄附金を受けている。
- 石田直はアストラゼネカ（株）、杏林製薬（株）から講演料を受けている。

- ・ 國島広之は MSD 株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、ミヤリサン製薬株式会社より講演料を受けている。
- ・ 國島広之はミヤリサン製薬株式会社より研究費を受けている。
- ・ 関 雅文は、MSD 株式会社、杏林製薬株式会社、サノフィ株式会社、塩野義製薬株式会社、第一三共株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、モデルナ・ジャパン株式会社から講演料を受けている。
- ・ 田村大輔はアボット ダイアグノスティクス メディカル（株）、積水メディカル（株）から研究費を受けている。
- ・ 永井英明は、MSD 株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、サノフィ株式会社、塩野義製薬株式会社、モデルナ・ジャパン株式会社から講演料を受けている。
- ・ 藤田次郎は、MSD 株式会社、杏林製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、塩野義製薬株式会社から講演料を受けている。
- ・ 三嶋廣繁は旭化成ファーマ株式会社、MSD 株式会社、杏林製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、興和株式会社、サラヤ株式会社、塩野義製薬株式会社、住友ファーマ株式会社、第一三共株式会社、株式会社ツムラ、ニプロ株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、ファイザー株式会社、ファイザーR&D 合同会社、株式会社フコク、富士フイルム富山化学株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社より講演料を受けている。
- ・ 三嶋廣繁は杏林製薬株式会社、ファイザー株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社より研究費を受けている。
- ・ 三嶋廣繁は旭化成ファーマ株式会社、塩野義製薬株式会社、住友ファーマ株式会社、株式会社テックインターナショナル、ニプロ株式会社、株式会社フコク、富士フイルム富山化学株式会社より奨学寄付金を受けている。
- ・ 中野貴司は、KM バイオロジクス株式会社、サノフィ株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、モデルナ・ジャパン株式会社から講演料を受けている。
- ・ 佐藤晶論、新庄正宜については申告すべきものなし。