

**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）**

はじめに

バロキサビル マルボキシル（以下、バロキサビル）はインフルエンザウイルスの mRNA 転写の初期段階を阻害することにより、優れた抗ウイルス効果を発揮します¹⁾。しかし、治療経過中に、本薬の標的分子であり、ウイルスの mRNA 転写に不可欠な RNA ポリメラーゼ PA サブユニット上にあるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの 38 番目のアミノ酸・イソロイシンがメチオニン、スレオニン、あるいはアスパラギン酸等に置換された変異ウイルス（低感受性であることを示唆：以下、PA/I38X 変異と記載）が分離される事例が認められます。この点を含め、本委員会ではバロキサビルの使用について慎重な姿勢で提言を行って来ました²⁻⁴⁾。

今回、3 シーズンぶりにインフルエンザの流行が再燃し、2023 年第 44 週には、定点当たりの報告数が 20 を超えました。秋から冬に向けて早期診断と迅速な治療が必要となる患者さんが増加しています。そこで 2023 年 3 月に、2019 年以降にバロキサビルについて発表された臨床・疫学的知見を参照し、前回の提言を改訂しましたが、その後の状況や新たなエビデンスを加えて更新いたします。

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おいて、バロキサビルをオセルタミビルと同等の推奨度で活用することが可能です。

【ハイライト】

- バロキサビルのウイルス排出量低減効果はノイラミニダーゼ阻害薬（NAI）よりも優れています。
- バロキサビルの臨床的効果は NAI と同等ですが、B 型では NAI より優れているとみられます。
- バロキサビルの安全性に問題はみられません。
- バロキサビルによる治療は合併症としての副鼻腔炎や気管支炎の発生を低減します。
- バロキサビルの予防内服は家族内伝播を抑制します。
- バロキサビルの投与後に PA/I38X 変異を有するウイルスが一定頻度で分離されます。変異を有する場合、ウイルス排泄期間が延長し、初期症状の改善が遅れますが、その後の臨床経過は変異の無いウイルスと同様です。

1) 臨床効果 (症状緩和までの時間) と抗ウイルス効果について

インフルエンザ重症化ハイリスク群を含む 12 歳～65 歳以上の 2184 名 (H3N2 48%、H1N1 7%、B 42%、混合型/未同定 3%) を対象としたランダム化比較試験 (RCT) では、*placebo* に比較し、バロキサビルによる治療は、症状緩和までの時間は全被検者、および A(H3N2) の患者解析においてオセルタミビルと同等の効果を認めました。B 型ウイルス感染のサブ解析では、オセルタミビルと比較してバロキサビル治療群において有意な短縮 (中央値 74.6 時間 vs 101.6 時間) が認められました⁵⁾。

国内の 3094 名を解析対象とした *post marketing surveillance* (12 歳以上の患者層が 2198 名) では、年齢層およびウイルスの型を問わず、バロキサビル投与で臨床症状の速やかな改善と、安全性が確認されています⁶⁾。その他にも、バロキサビルは NAI による治療と比較して解熱までの時間や臨床症状の改善が早かったとの国内の報告があります^{7,8)}。

3 編の RCT^{1,5,9)} に含まれる総数 3771 例 (12 歳未満の小児 173 名を含む RCT1 編を含む) のメタ解析では、年齢層を問わずバロキサビルはオセルタミビルと比較し、有症状時間を短縮し (有意差無し)、投与直後のウイルス力価および RNA 量を有意に減少させることが確認されました。また、青年/成人層における有害事象はバロキサビル投与群でより低い (OR 0.82、95%CI: 0.69–0.98) 結果となっています¹⁰⁾。

高リスク群、および合併疾患の無い低リスク患者群の双方を対象とした *network meta-analysis* (NMA: 直接比較試験が無い場合に、複数の試験結果の相対的効果評価により、二つの薬剤間比較を間接的に解析する手法) において、バロキサビルの臨床効果はオセルタミビルを含む全 NAI と同等であり、ウイルス力価低減効果はハイリスク群においてもいずれの NAI よりも優れていました¹¹⁾。

1 回投与で治療が終了するバロキサビル、ペラミビル、ラニナミビルの治療効果を 12 の RCT の NMA により解析した結果では、症状改善まで、および解熱に至るまでの時間は、それぞれペラミビル、バロキサビルが最も短く、投与後 24 および 48 時間後のウイルス排出量の減少効果はバロキサビルが最も優れていました¹²⁾。

最近、わが国から報告されたシステミックレビューとメタ解析では、外来患者を対象とした 2 つの RCT において、バロキサビルはオセルタミビルと比較して、有意にウイルスの titer と RNA 量の低下、有害事象の減少を認め、罹病期間が短い傾向にあったとしています¹³⁾。

2) 曝露後予防効果、および NAI 低感受性ウイルスの伝播抑制について

545 例の *index case* に曝露された同居家族 752 名への予防投薬の効果を検討した多施設共同二重盲検試験では、曝露後 10 日目までにおけるインフルエンザ発症割合はバロキサビル投与群で 1.9% であり、*placebo* (13.6%) と対比して顕著な予防効果 (86% の発症防止効果) を認めました¹⁴⁾。

要介護小児医療病棟で起きた、オセルタミビル予防投与中に連続発症した A (H1N1)pdm09 NA/H275Y 変異ウイルスによるインフルエンザ集団感染例 25 名 (年齢中央値 13 歳: 1 歳~25 歳) において、バロキサビルによる治療に切り替えた後に集団感染が収束し、投与を受けた患者 13 名において速やかな解熱効果が認められています¹⁵⁾。

3) 関連合併症の発症抑制効果

ハイリスク群を対象とした先述の RCT⁵⁾、および 21 編の RCT のメタ解析¹⁶⁾ において、バロキサビルは placebo に比較して副鼻腔炎と気管支炎の合併を有意に抑制しています。入院および肺炎の合併は、いずれの解析でも有意差のない範囲で低減されています。

4) PA/I38X について:

当初の解析では、バロキサビル治療後に PA/I38X 変異を有するウイルスが確認される割合は健康成人で 9.7%¹⁾、小児では 23.4%~38.8% と高率に認められました^{17,18)}。12 歳~64 歳の健康人での先行研究 (CAPSTONE-1 試験)¹⁾ における、バロキサビル投与後に PA/I38X 変異の認められた症例のサブ解析¹⁹⁾ では、ウイルス消失までの時間の中間値は PA/I38X 変異のあった群では、変異のなかった群やプラセボ投与群に比して延長していました。症状緩和までの時間の中間値は、変異群は非変異群より 12 時間の延長が見られましたが、day5 以降については臨床症状に差はなかったとしています。

また、同じく CAPSTONE-1 試験のうち、12 歳~17 歳の 117 名を対象としたサブ解析では²⁰⁾、PA/I38X 変異株を認めた事例は、明らかな臨床症状回復への影響はなかったが、ウイルス排出が延長したとしています。

我が国の臨床内科医会による 2018/19 シーズンのバロキサビル投与例 (9 歳~87 歳の 81 例) の解析でも、A/H3N2 症例の 6.2 % の患者で投与 3~4 日後に PA/I38X 変異が検出されましたが、この変異の有無で解熱までの時間に差はありませんでした²¹⁾。

2019 年には、バロキサビル治療歴のない入院中の小児から I38X 変異を有する A (H3N2) ウイルスが検出され²²⁾、さらに PA/I38X 変異ウイルスの兄弟間伝播事例が報告されました²³⁾。また、バロキサビル投与患者から分離された I38X は、野生型ウイルスと同等の病原性、増殖能を持つことも報告されました²⁴⁾。国立感染症研究所のサーベイランスでも、2018/2019 サーベイランスで A (H1N1) の全 395 株のうち 3 株、A (H3N2) の全 424 株のうち 5 株は薬剤未投与例から分離された同変異ウイルスであったことから²⁵⁾、PA/I38X 変異ウイルスの市中における拡大が懸念されました。

しかし、その後のサーベイランスでは、PA/I38X 変異株の 2018/19 ⇒ 2019/20 シーズン同変異ウイルスの割合は、A (H1N1)pdm09 で 9/395 株 ⇒ 1/949 株、A (H3N2) で 34/424 株 ⇒ 0/89 株、B 型は 0/44 株 ⇒ 0/160 株であることが報告されています²⁵⁾。2022/23 シーズンは、A (H1N1)pdm09 で 0/59 株、A (H3N2) で 9/518 株 (1.7%)、B 型で 0/50 株でした。A (H3N2) の変異株のうち 3 例は、薬剤投与後に認められたものでした²⁵⁾。バロ

キサビルの使用量が減少した背景はありますが、国立感染症研究所での現行の解析法で見
る限り、PA/I38X 変異を有するウイルスの増加は確認されていません。しかし、先に紹介
した家族内伝播予防効果が確認された臨床研究でも、placebo 群でバロキサビルを rescue 投
与した患者 2 名、および 374 例のバロキサビル群の 10 例から PA/I38X が検出されていま
すので¹⁴⁾、予防投与も含め、今後のバロキサビル使用量の増加に並行して薬剤感受性の動
向をフォローすることは NAI と同様に必要と考えられます。

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 型ウイルス感染事例への治
療効果は NAI と同等であり、B 型については本薬の治療効果が優っている可能性が高く、
検討された全ての研究で NAI よりも優れた抗ウイルス活性を有します。PA/I38X 変異株に
よって、大きく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 歳～19 歳および成人のインフルエンザに対し、バロキサビ
ルはオセルタミビルと同等の推奨度で治療薬として位置付けることが可能と考えます。

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、バロキサビルを選択する
ことが可能ですが、推奨/非推奨を論じることのできるエビデンスは現時点では、まだ不十分
です。重度の免疫抑制状態ではウイルス排出期間の遷延に留意することが必要です。

*委員会オブザーバーの 1 名は、成人においても、耐性変異 I38X の影響が懸念されるの
で、バロキサビルの使用は基礎疾患のない健康な外来患者に限るべきで、入院患者と免疫抑
制状態の患者には使用すべきではないという意見でした。

【ハイライト】

- バロキサビルを、治療薬の 1 つとすることが可能です。
- 重度の細胞性免疫抑制状態ではウイルス排出期間が遷延する可能性があります。
- PA/I38X 変異株については、今後もサーベイランスが必要です。

前回の提言では、この患者群については PA/I38X 変異を有するウイルスの影響を考慮し、
「単独での積極的な投与は推奨しない」と提言しました。しかし、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
の意見も委員会の中で聞かれました。今回、提言を改訂する背景となる臨床研究の知見を紹
介します。

1) 重症患者における有効性について

入院加療を要するインフルエンザAによる感染症 790 名についての後方視的研究では、バロキサビル群 359 名とオセルタミビル群 431 名の比較において、30 日死亡率には差がないものの (3.3% vs 6.0%、 $p=0.079$)、治療開始後の低酸素血症からの回復に要する時間はバロキサビル群の方が短い結果でした (中央値 52 時間 vs. 72 時間、 $p<0.001$)²⁶⁾ が、I38X など耐性変異の影響は触れられていません。

入院を要する重症インフルエンザ患者を対象 (A 型が 87%) として、オセルタミビルとバロキサビルの併用群 241 例と、オセルタミビル単独治療群 125 例の治療効果を比較した研究²⁷⁾ では、臨床的改善を認めるまでに要する時間は両群間ではほぼ同等 (97.5 時間 vs 100.2 時間; $p=0.47$) でした。なお、併用することによる新たな有害事象は認められていませんが、バロキサビルと NAI を併用した抗がん剤患者において、両者に耐性が出現したことが報告されています。この論文では、抗ウイルス薬の併用は適応外としていますが、重症インフルエンザにおける薬剤併用の臨床的意義については、更なる検討が望まれます。

また、前述のわが国からの報告では、入院患者を対象とした 2 つの後ろ向き研究の解析で、バロキサビルはオセルタミビルと比較して、死亡率を低下させ、有意に入院期間を短縮させました¹³⁾。

これらの知見より、推奨/非推奨を現時点でまだ論じることはできませんが、内服薬の薬力学・薬効動態が不安定となる患者 (血液透析患者、ショック、等) を除き、バロキサビルを重症患者の治療に単独で投与することは可能と考えます。

2) 免疫抑制患者における有効性について

① 臨床研究サブ解析からの知見

前回の提言以降、免疫抑制患者を対象としたバロキサビルの臨床効果および抗ウイルス効果を検討した臨床研究の報告は見当たりません。

上に述べた重症患者を対象とした研究²⁶⁾において、免疫抑制状態 (がん化学療法、HIV/AIDS、白血病/リンパ腫、骨髄移植、臓器移植、SLE、プレドニゾロン $>20\text{mg/日}$ 、tacrolimus 内服、等) と判断されたサブグループ 103 名の解析では、臨床的効果指標の改善においてオセルタミビルとの間に差は認められませんでした。

② 症例報告から得られる知見

ウイルス感染症に防御的に働く細胞性免疫が障害された患者のインフルエンザ治療について参照できる症例報告が数編あります。

同種造血幹細胞移植を受け、GVHD 予防目的に細胞性免疫を抑制する薬剤を投与された患者に発生した NAI 低感受性株によるインフルエンザに対しバロキサビルによる治療でウイルス排除に至った複数の事例報告があります^{28,29)}。一方で、薬剤の種類を問わず、重度の免疫抑制状態においてはウイルス排出が遷延するのみならず、薬剤低感受性ウイルスが

排出され得ることが知られていますので^{30,31)}、バロキサビルについてもこの点に留意することが必要です。

免疫抑制患者のインフルエンザの治療はオセルタミビルが主軸となっていますが、上記のような臨床研究サブ解析や症例報告などの知見でバロキサビルによる治療について一定の有用性が示されています。従って、免疫抑制患者においても、バロキサビルが治療薬の一つとなる可能性があります。治療効果や薬剤耐性については今後の更なる知見集積が必要です^{32,33)}

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、今後も慎重な投与適応判断が必要です

【ハイライト】

- 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）および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、オセルタミビルに対し非劣性であ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ようです。
- 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、今後も症例数を蓄積した検討が必要です。

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）⁹⁾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時間対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時間対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¹⁸⁾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。また、1歳から12歳未満のバロキサビル投与例での有熱時間は21.4時間であったとの報告もあります¹⁷⁾。なお、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三相臨床試験³⁴⁾では、H1N1感染例とH3N2感染例での有熱時間はそれぞれ45.3時間と26.8

時間、発熱以外の症状が改善するまでに要する時間は 58.9 時間と 26.8 時間でした。12 歳未満の小児を対象とした 2 つの臨床試験結果^{17,34)}を統合解析した結果³⁵⁾において、H1N1 感染例および H3N2 感染例でのバロキサビル投薬後発熱時間は、6 歳未満で 45.7 時間と 29.8 時間、6 歳から 12 歳未満で 33.7 時間と 20.6 時間でした。

②. B 型ウイルス感染例での効果

上述の 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三相臨床試験³⁴⁾では、発熱時間は 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³⁴⁾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^{17,34)}を統合解析した結果³⁵⁾において、B 型感染例でのバロキサビル投薬後発熱時間は、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。

【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 型ウイルス感染例および B 型ウイルス感染例で非劣性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⁹⁾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%対 20.0%、H3N2; 18.9%対 52.2%)³⁵⁾。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¹⁸⁾。

なお、小児¹⁷⁾および成人で¹⁹⁾ 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¹⁸⁾と 1 歳から 12 歳未満の小児のみを対象とした研究¹⁷⁾では、PA/I38X 変異株検出例と非検出例との間で発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 時間対 69.5 時間、 $p<0.0518$)、

42.8 時間対 79.6 時間¹⁷⁾) については約 2 倍、感染性ウイルス排出時間 (3 日間対 6 日間、 $p < 0.0118$)、24.0 時間対 180.0 時間¹⁷⁾) 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、症例数は限られますが、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³⁶⁾ もあります。

【小括】

実際の小児科診療の現場では、診察時に、バロキサビル投与後に PA/I38X 変異株が検出されるかどうかを見極めることは困難です。さらに、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について、12 歳未満の小児では注視すべき結果が報告されていますが、今後、症例数を蓄積した検討が必要です。

3) その他

2023 年 3 月に当委員会より「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」という提言を発出しましたが、それ以降に発表された論文では、ウイルスの型や対象年齢群の区分けおよび評価方法が論文によって異なるものの、オセルタミビル投与群との比較で、バロキサビル投与群で発熱期間が短い傾向があるという報告³⁷⁾があります。

【総括】

12 歳未満の小児に対するバロキサビルの投与経験は少なく、本剤の推奨について考察する臨床的・ウイルス学的データも十分ではないため、今後も慎重な投与適応判断が必要です。さらに、薬剤投与前後での薬剤感受性サーベイランスの体制強化が望まれます。

引用文献

1. 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.
2. 日本感染症学会インフルエンザ委員会 statement ～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/modules/guidelines/index.php?content_id=14
3. 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
4. 日本感染症学会提言 ～今冬のインフルエンザに備えて. 治療編：前回の提言以降の新しいエビデンス～
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/211221_teigen.pdf
5. 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.
6. Nakazawa M, Hara K, Komeda T, Ogura E: Safety and effectiveness of baloxavir marboxil for the treatment of influenza in Japanese clinical practice: A post marketing surveillance of more than 3000 patients. *J Infect Chemother* 2020; 26: 729-35. doi: 10.1016/j.jiac.2020.04.014
7. Yoshii N, Tochino Y, Fujioka M, Sakazaki H, Maruyama N, Asai K, *et al.*: The comparison of the efficacy of baloxavir and neuraminidase inhibitors for patients with influenza A in clinical practice. *Intern Med* 2020; 59: 1509-13. doi: 10.2169/internalmedicine.4117-19.
8. Yoshino Y, Kitazawa T, Ota Y: Clinical efficacy of baloxavir marboxil in the treatment of seasonal influenza in adult patients: a prospective observational study. *Int J Gen Med* 2020; 13: 735-41. doi:10.2147/IJGM.S273266.
9. 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.
10. Kuo Y, 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.j.ji.2021.04.002.
11. Taieb V, Ikeoka H, Wojciechowski P, Jablonska K, Aballea S, Hill M, *et al.*: Efficacy and

- safety of baloxavir marboxil versus neuraminidase inhibitors in the treatment of influenza virus infection in high-risk and uncomplicated patients - A Bayesian network meta-analysis. *Cur Med Res Opin* 2021; 37: 225-44. doi:10.1080/03007995.2020.1839400.
12. Zhao Y, Huang G, He W, Sun Q, Zhao X, Li D, *et al.*: Efficacy and safety of single-dose antiviral drugs for influenza treatment: A systematic review and network meta-analysis. *J Med Virol* 2022; 94: 3270-302 doi:10.1002/jmv.27729.
 13. 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* 2023 Oct 20:S1341-321X(23)00262-3. doi: 10.1016/j.jiac.2023.10.017.
 14. 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.
 15. Fujita M, Matsumoto H, Inafuku Y, Toyama J, Fujita J: A retrospective observational study of the treatment of a nosocomial infection caused by oseltamivir-resistant influenza virus A with baloxavir marboxil. *Resp Investig* 2020; 58: 403-8. doi: 10.1016/ j.resinv. 2020. 05.002.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Portsmouth S, Hayden FG, Kawaguchi K, Ishibashi T, Kinoshita M, Shishido T, *et al.*: Baloxavir treatment in adolescents with acute influenza: Subgroup analysis from CASTONE-1 trial. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 477-84. doi: 10.1093/ jpidis/ piaa145.

21. 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.
22. Takashita E, Kawakami C, Ogawa R, Morita H, Fujisaki S, Shirakura M, *et al.*: Influenza A (H3N2) virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a polymerase acidic subunit I38T substitution detected from a hospitalized child without prior baloxavir treatment, Japan, January 2019. *Eur Surveill* 2019; 24: 1900170. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.12.1900170.
23. Takashita E, Ichikawa M, Morita H, Ogawa R, Fujisaki S, Shirakura M, *et al.*: Human-to-human transmission of influenza A (H3N2) virus with reduced susceptibility to baloxavir, Japan, February 2019. *Emerg Infect Dis* 2019; 25: 2108-11. doi:10.3201/eid2511.190757.
24. Imai M, Yamashita M, Sakai-Tagawa Y, Iwatsuki-Horimoto K, Kiso M, Murakami J, *et al.*: Influenza A variants with reduced susceptibility to baloxavir isolated from Japanese patients are fit and transmit through respiratory droplets. *Nat Microbiol* 2020; 5: 27-33. doi: 10.1038/s41564-019-0609-0.
25. 国立感染症研究所 抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>
26. 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.
27. 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.
28. Harada N, Shibata W, Koh H, Takashita E, Fujisaki S, Okamura H, *et al.*: Successful treatment with baloxavir marboxil of a patient with peramivir-resistant influenza A/H3N2 with a dual E119D/R292K substitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case report. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 478. doi.org/10.1186/s12879-020-05205-1
29. Salvatore M, Laplante JM, Soave R, Orfali N, Plate M, van Besien K, *et al.*: Baloxavir for the treatment of influenza in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients previously treated with oseltamivir. *Transpl Infect Dis* 2020; 22: e13336. doi:10.1111/tid.13336.

30. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG: Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006; 193: 760-4. doi: 10.1086/500465.
31. Macesic N, Laplante JM, Arron JG, DiMango EA, Miko BA, Pereira MR, *et al.*: Baloxavir treatment of oseltamivir-resistant influenza A/H1pdm09 in two immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis* 2021; 5: e13542. doi: 10.1111/tid.13542.
32. Marinelli TM, Kumar D: Influenza virus infection and transplantation. *Transplantation* 2021; 105: 968-78. doi:10.1097/TP.0000000000003486.
33. Koszalka P, Subbarao K, Baz M: Preclinical and clinical developments of combination treatment of influenza. *PLoS Pathog* 2022; 18: e1010481. doi: 10.1371/journal.ppat.1010481.
34. 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.
35. 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.
36. Chong Y, Kawai N, Tani N, Bando T, Takasaki Y, Shindo S, *et al.*: Virological and clinical outcomes in outpatients treated with baloxavir or oseltamivir: A Japanese multicenter study in the 2019-2020 influenza season. *Antiviral Res.* 2021; 192: 105092. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105092.
37. Nezu K, Hayashida S, Nagano N, Udagawa S, Morioka I: Early Fever Resolution in Early Childhood Influenza Treated with Baloxavir Marboxil: A Retrospective Study Compared to Those with Oseltamivir. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59: 1543. doi: 10.3390/medicina59091543.

修正履歴

2023年3月20日 作成

2023年11月27日 修正

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、川名明彦、國島広之、佐藤晶論、新庄正宜、関 雅文、田村大輔、永井英明、中野貴司、藤田次郎、三嶋廣繁、石田 直（委員長）

オブザーバー 菅谷憲夫、廣津伸夫

利益相反自己申告

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。

國島広之はアステラス製薬 (株)、MSD (株)、塩野義製薬 (株)、ミヤリサン製薬 (株) から講演料を受けている。

関雅文は MSD (株)、杏林製薬 (株)、サノフィ (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、大正製薬 (株)、大日本住友製薬 (株)、ファイザー (株)、Meiji Seika ファルマ (株) 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)、グラクソ・スミスクライン (株)、塩野義製薬 (株) から講演料を受けている。

中野貴司はアステラス製薬 (株)、アストラゼネカ (株)、サノフィ (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、田辺三菱製薬 (株)、デンカ (株)、(一財) 阪大微生物病研究会、Meiji Seika ファルマ (株) から講演料を受けている。

中野貴司は富士フイルム富山化学 (株) より奨学 (奨励) 寄附金を受けている。藤田次郎は杏林製薬 (株)、ギリアド・サイエンシズ (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、日本ベーリンガーインゲルハイム (株)、ファイザー (株) から講演料を受けている。

藤田次郎は大塚製薬 (株) より奨学 (奨励) 寄附金を受けている。

三嶋廣繁はアステラス製薬 (株)、MSD (株)、杏林製薬 (株)、ギリアド・サイエンシズ (株)、グラクソ・スミスクライン (株)、興和 (株)、サノフィ (株)、サラヤ (株)、塩野義製薬 (株)、住友ファーマ (株)、第一三共 (株)、大日本住友製薬 (株)、(株) ツムラ、日本ベクトン・ディッキンソン (株)、ファイザー (株)、ファイザー R&D 合同会社、(株) フコク、富士フイルム富山化学 (株)、ミヤリサン製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、より講演料を受けている。

三嶋廣繁はあすか製薬 (株)、アボットダイアグノスティクスメディカル (株)、オーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス (株)、杏林製薬 (株)、サラヤ (株)、東ソー (株)、Pfizer Inc.、ファイザー (株)、(株) フコク、ブルカージャパン (株)、ミヤリサン製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、ロシュ・ダイアグノスティクス (株)、より研究費を受けている。

三嶋廣繁は旭化成ファーマ (株)、塩野義製薬 (株)、住友ファーマ (株)、第一三共 (株)、大日本住友製薬 (株)、(株) テックインターナショナル、ニプロ (株)、(株) フコク、富士フイルム富山化学 (株)、(株) モリイより奨学 (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)、塩野義製薬 (株) から講演料を受けている。

廣津伸夫は塩野義製薬 (株) より講演料を受けている。

川名明彦、佐藤晶論、新庄正宜、菅谷憲夫については申告すべきものなし。