



青島周一の「医療・健康情報を読み解く」

バロキサビルは“革新的”な新薬なのか？

2018/11/29

抗インフルエンザ薬として、2018年3月に発売された**バロキサビルマルボキシル**（商品名ゾフルーザ）。2018/19シーズンが本格的なデビューとなるためか、インフルエンザ流行シーズンに突入する前からインターネット上でも多くの情報が飛び交い、関心が高まっているようだ。



「インフルエンザ治療薬に革命！」といった見出しで、「飲み薬として世界で初めて1回飲むだけで治療が完了」「効き目が強い」といった内容を記載した記事や、「たった1回の服用で、1日でウイルスが消える」などの情報が一般メディアでも散見される。専門知識のない人からすれば、“**革新的な新薬**”という印象に映るのかもしれない。

オセルタミビルリン酸塩（タミフル他）をはじめ、従来から用いられてきた抗インフルエンザ薬は、ノイラミニダーゼを阻害することで、インフルエンザウイルスが細胞表面から放出されるのを抑制し、ウイルスの増殖を抑える薬剤であった。他方、バロキサビルは、インフルエンザウイルス特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、ウイルスのmRNA合成を阻害することでインフルエンザウイルスの増殖を抑制する、新しい作用機序を有する薬剤である。

今回は、医療者のみならず、一般の人からも注目されているバロキサビルの有効性・安全性について、検証していきたい。

バロキサビルの特徴は？

バロキサビルに関心や期待が高まっている理由の1つに、単回経口投与で治療が終了するという用法用量上の特徴が挙げられる（表1）。

1) 通常、成人および 12 歳以上の小児には、20mg 錠 2 錠または顆粒 4 包（バロキサビルマルボキシルとして 40mg）を単回経口投与する。ただし、体重 80kg 以上の患者には 20mg 錠 4 錠または顆粒 8 包（バロキサビルマルボキシルとして 80mg）を単回経口投与する。

2) 通常、12 歳未満の小児には、以下の用量を単回経口投与する。

体重	用量
40kg 以上	20mg 錠 2 錠または顆粒 4 包（バロキサビルマルボキシルとして 40mg）
20kg 以上 40kg 未満	20mg 錠 1 錠または顆粒 2 包（バロキサビルマルボキシルとして 20mg）
10kg 以上 20kg 未満	10mg 錠 1 錠（バロキサビルマルボキシルとして 10mg）

表1 バロキサビルの用法用量 （添付文書より引用）

確かに、用法用量上のアドバンテージはありそうだ。単回投与で治療が完了する抗インフルエンザ薬は、これまでラニナミビルオクタン酸エステル水和物（イナビル）だけであった。しかし、吸入製剤であり、小児をはじめ吸入が困難な患者では、同薬の服薬アドヒアランスは不良である。

では、バロキサビルの小児に対する有効性・安全性については、どうだろうか。

バロキサビルがインフルエンザ流行シーズンに処方されることを踏まえれば、2018年3月に発売された同薬の使用実績は、従来の抗インフルエンザ薬と比較して極めて少ない。さらに、PubMedで「Baloxavir」と検索しても、18年11月16日現在、10文献しか表示されず、有効性・安全性に関するエビデンスは限定的である。特に、バロキサビルには小児の適用があるが、小児における有効性・安全性を裏付けるエビデンスは、インタビューフォームに記載のある小児患者対象第3相臨床試験のみである。同研究の概要は表2の通りである。

小児患者対象第3相臨床試験											
対象患者	6カ月以上12歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者 107人（平均7.4歳、体重25.51kg）										
介入方法	スクリーニング時の体重に基づきバロキサビルを5~40mg、単回経口投与										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>スクリーニング時の体重</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5kg 以上 10kg 未満</td> <td>5mg</td> </tr> <tr> <td>10kg 以上 20kg 未満</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上 40kg 未満</td> <td>20mg</td> </tr> <tr> <td>40kg 以上</td> <td>40mg</td> </tr> </tbody> </table>	スクリーニング時の体重	投与量	5kg 以上 10kg 未満	5mg	10kg 以上 20kg 未満	10mg	20kg 以上 40kg 未満	20mg	40kg 以上	40mg
スクリーニング時の体重	投与量										
5kg 以上 10kg 未満	5mg										
10kg 以上 20kg 未満	10mg										
20kg 以上 40kg 未満	20mg										
40kg 以上	40mg										
評価項目	インフルエンザ罹病期間中央値（時間）										

表2 小児患者対象第3相臨床試験の概要（インタビューフォームより筆者作成）

6カ月以上12歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者107人のうち、評価可能例103人を解析した結果、インフルエンザ罹病期間中央値は、**44.6時間【95%信頼区間38.9-62.5】**であった。

本研究は、非盲検化、非対照試験である。プラセボと比較して、バロキサビルにどの程度、罹病期間短縮効果が期待できるのかについては、検証不可能な研究デザインとなっている。一般的に、時間経過とともにインフルエンザの症状は軽快するため、本研究結果が示している数値が、薬剤によるものか、自然治癒によるものか判別不能であり、薬剤の有効性・安全性評価は困難である。

また、副作用については、107人中4人（3.7%）に4件認められ、下痢2人（1.9%）、軟便1人（0.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加1人（0.9%）と報告されている。死亡および重篤な副作用についての報告はない。

しかし、この研究結果をもって、バロキサビルの安全性が高いとは言えない。そもそも発症頻度の少ない有害事象を、100例程度の症例解析で評価することは極めて困難である。以上を踏まえれば、現時点で、**小児に対するバロキサビルの使用実績およびエビデンスは極めて限定的であり、その有効性・安全性について確かなことは不明である**と言える。

成人における有効性・安全性は？

一方、成人に対する有効性・安全性については、第2相および第3相試験の結果がインタビューフォームに掲載されている。各試験の概要を表3に、第2相臨床試験の結果を表4、第3相試験の結果を、表5、6にそれぞれまとめた。

	第2相臨床試験	第3相臨床試験
研究デザイン	多施設プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験	多施設プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
対象患者	20歳以上65歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者400例	12歳以上65歳未満のインフルエンザウイルス感染症患者1432例
介入群	① バロキサビル 10mg ② バロキサビル 20mg ③ バロキサビル 40mg	① バロキサビル 40mg もしくは 80mg * ② オセルタミビル 75mg (20歳以上) * 体重 80kg 未満 40mg, 80kg 以上 80mg
対照群	プラセボ	プラセボ
評価項目	インフルエンザ罹病期間	インフルエンザ罹病期間

表3 バロキサビルの第2相、第3相臨床試験概要（インタビューフォームより筆者作成）

	10mg 群 (n=100)	20mg 群 (n=100)	40mg 群 (n=100)	プラセボ群 (n=100)
罹病期間中央値 [95%信頼区間]	54.2 時間 [47.7-66.8]	51.0 時間 [44.5-62.4]	49.5 時間 [44.5-64.4]	77.7 時間 [67.6-88.7]
群間差 (時間)	-23.4	-26.6	-28.2	(基準)
p 値 ^{*1}	0.1650	0.1650	0.1650	(基準)
p 値 ^{*2}	0.0085	0.0182	0.0046	(基準)

*1 : Cox 比例ハザードモデル *2 : 層別一般化 Wilcoxon 検定

表4 第2相臨床試験の結果 (インタビューフォームより筆者作成)

	パロキサビル群 (n=455)	プラセボ群 (n=230)	群間差 (時間) [95%信頼区間]
罹病期間中央値 (時間) [95%信頼区間] 《一次アウトカム》	53.7 [49.5-58.5]	80.2 [72.6-87.1]	-26.5 [-35.8--17.8]
ウイルスカ値に基づく排出 停止までの時間 [95%信頼区間] 《二次アウトカム》	パロキサビル群 (n=426) 24.0 [24.0-48.0]	プラセボ群 (n=209) 96.0 [-]	群間差 (時間) [95%信頼区間] -72.0 時間 [-72.0--48.0]

※解析対象は 12 歳以上 65 歳未満患者

表5 第3相臨床試験の結果 : プラセボとの比較 (インタビューフォームより筆者作成)

	パロキサビル群 (n=375)	オセルタミビル群 (n=377)	群間差 (時間) [95%信頼区間]
罹病期間中央値 (時間) [95%信頼区間] 《一次アウトカム》	53.5 [48.0-58.5]	53.8 [50.2-56.4]	-0.3 [-6.6-6.6]
ウイルスカ値に基づく排出 停止までの時間 [95%信頼区間] 《二次アウトカム》	パロキサビル群 (n=351) 24.0 [24.0-48.0]	オセルタミビル群 (n=357) 72.0 [72.0-96.0]	群間差 (時間) [95%信頼区間] -48.0 [-72.0--24.0]

※解析対象は 20 歳以上 65 歳未満患者

表6 第3相臨床試験の結果 : オセルタミビルとの比較 (インタビューフォームより筆者作成)

第2相臨床試験は用量探索的試験であり、薬剤効果検証型の試験ではない。Cox比
例ハザードモデルを用いた主要解析において、パロキサビル各用量群とプラセボ群
で、罹病期間に統計学的有意差は認めなかったが、層別一般化Wilcoxon検定を用い

た副次解析においては、プラセボ群と比較して、インフルエンザ罹病期間は、統計学的にも意味のある水準で低下することが示されている（表4）。

第3相臨床試験では、プラセボとの比較だけでなく、既存の抗インフルエンザ薬であるオセルタミビルでも群間比較を行っている。罹病期間中央値は、プラセボと比較して1日程度（26.5時間）早いことが示されているが（表5）、オセルタミビルとの比較ではほぼ同等である（表6）。平熱に回復するまでの時間についても、バロキサビル群とオセルタミビル群との間で有意差は認められていない。オセルタミビルとの比較は主解析ではないものの、バロキサビルが既存の薬剤と比較して即効性に優れるという根拠は現時点で存在しない。

なお、バロキサビル群は、オセルタミビル群と比較して、ウイルスカ価に基づくウイルス排出停止までの時間が有意に短いことが示されたと報告されており、こうしたデータを根拠に、「バロキサビルに即効性がある」「周囲に対する感染リスクを低下させる」などと言われているようである。

しかし、本研究の一次アウトカムはあくまで罹病期間中央値であり、ウイルスカ価に基づくウイルス排出停止までの時間については、二次アウトカムである。ウイルス排出停止という評価項目については、検証された仮説ではなく、あくまで仮説の段階にすぎないことに注意すべきである¹⁾。そもそも、罹病期間や平熱に回復するまでの時間について、オセルタミビルに対するバロキサビルの優越性は示されておらず、既存の抗インフルエンザ薬と比較して即効性があると主張することには無理があろう。

表3に示した第2相、第3相臨床試験については、18年7月にThe New England Journal of Medicine誌に掲載された。

【論文1】 Hayden FG, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med.* 2018;379:913-23. PMID : 30184455

抄録だけならば日本語でも読めるので、英語が苦手な読者は以下のウェブサイトを確認すると良いだろう。

■ 成人・思春期児の合併症のないインフルエンザに対するバロキサビルマルボキシ ル

なお、有害事象については、第3相試験において、バロキサビル群で20.7%、オセルタミビル群で24.8%、プラセボ群で24.6%と報告されており、バロキサビルで少ない傾向が示されている。しかし、同薬の半減期は90時間以上と長く、仮に未知

の重篤な副作用が発現した場合、その対応は困難であろう。

耐性ウイルス出現の懸念も

バロキサビルに限らず、抗ウイルス薬や抗菌薬で懸念すべきは耐性株の発現である。耐性ウイルスについては【論文1】にも記載があるが、ゾフルーザの添付文書にも詳しくまとめられている。

バロキサビルの結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域のI38アミノ酸変異を来した低感受性ウイルスの発現は、12歳以上を対象とした第3相試験の参加者のうち投与前後で塩基配列解析が可能であった370例中、36例（9.7%）で認められている。また、12歳未満の小児においては、第3相臨床試験の参加者のうち投与前後で塩基配列解析が可能であった77例中、18例（23%）で低感受性ウイルスが確認されている。

図1は、ゾフルーザの添付文書に記載されているウイルス力価の推移である。I38アミノ酸変異に関わらず投与2日目まではウイルス力価の低下が示されているが、3日目よりI38アミノ酸変異ウイルスの力価が上昇し始め、4日目以降ではプラセボを超えている。バロキサビルがオセルタミビルと比較して、ウイルス力価に基づくウイルス排出停止までの時間を短縮するとはいっても、低感受性ウイルスの力価はむしろ投与後に上昇しているのだ。

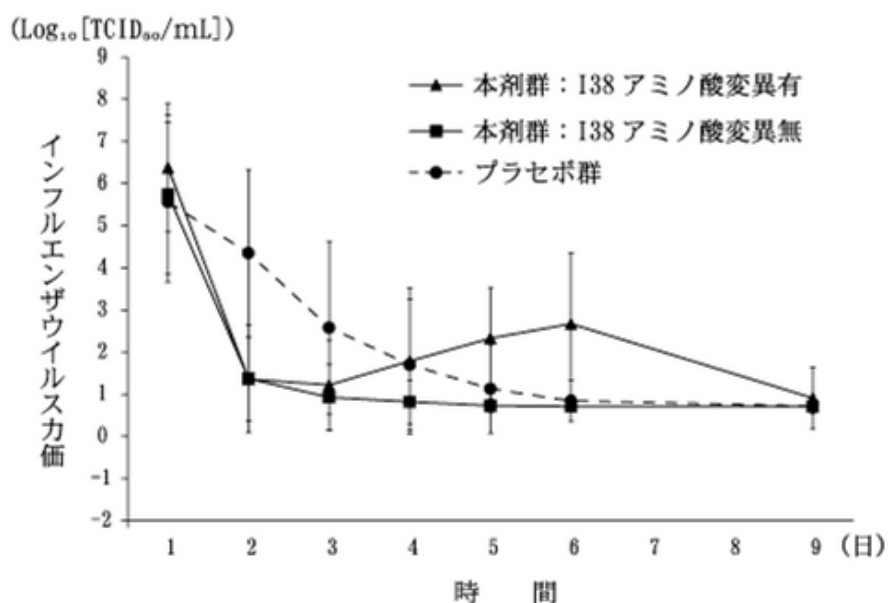


図1 第3相試験におけるウイルス力価の推移（ゾフルーザの添付文書より引用）

従って、バロキサビル服用後に伝播、拡散され得るインフルエンザウイルスは、たとえ微量であっても耐性を獲得したウイルスである可能性は決して低くない。バロキサビルを積極的に使用することは、我々が想像しているよりも早いスピードで耐性ウイルス蔓延を招く可能性も考えられるだろう。

論文情報を生かす薬剤師の視点

重症化および合併症を起こしやすいリスク要因を持つインフルエンザ患者を対象としたバロキサビルの臨床試験（CAPSTONE-2）が、18年10月に米国サンフランシスコにて開催された米国感染症学会週間（Infectious Disease Week2018）にて公表された。主な結果を表7、8にまとめる。

【CAPSTONE-2研究プロトコル】

Study of S-033188 (Baloxavir Marboxil) Compared With Placebo or Oseltamivir in Patients With Influenza at High Risk of Influenza Complications (CAPSTONE-2)

【CAPSTONE-2の主要な結果】

Phase3 Trial of Baloxavir Marboxil in High Risk Influenza Patients (CAPSTONE-2 Study)

【塩野義製薬プレスリリース】

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

	バロキサビル	プラセボ	P 値
インフルエンザ罹病期間	73.2 時間	102.3 時間	p<0.0001
インフルエンザ関連合併症	2.8%	10.4%	p<0.05

表7 CAPSTONE-2の結果（プラセボ比較）

	バロキサビル	オセルタミビル	P 値
インフルエンザ罹病期間	73.2 時間	81.0 時間	統計学的な差なし
インフルエンザ関連合併症	2.8%	4.6%	統計学的な差なし

表8 CAPSTONE-2の結果（オセルタミビル比較）

本研究結果でも【論文1】と同様、罹病期間やインフルエンザ関連合併症に関して、バロキサビルとオセルタミビルとの間に統計学的な有意差が認められていない。ハイリスク患者だからといってバロキサビルを積極的に選択すべき根拠もないことになる。

以上を整理すると、使用実績やエビデンスに関しては、ノイラミニダーゼ阻害薬（特にオセルタミビル）の方が多く、また安全性への懸念も少ないといえる（ちなみにラニナミビルの有効性については議論の余地がある²⁾）。耐性ウイルスの懸念も踏まえれば、バロキサビルを積極的に使用すべき強い理由は今のところ見当たらない。

もちろん、バロキサビルに有効性が期待できないわけではない。オセルタミビルと同等程度に効果があるとは言えるが、その効果を実際の臨床でどう考えればよいかについては議論の余地があるだろう。抗インフルエンザ薬の有効性については、そもそも薬剤を使うべきかどうかも含めて、本連載第4回「『抗インフルエンザ薬が効く』とはどういうことか」でも考察しているので参考にしてほしい。

現時点で言えることは、以下のように添付文書に記載されている「効能・効果に関連する使用上の注意」を熟慮した上で用いるということに尽きる。

効能・効果に関連する使用上の注意

- 1) 抗ウイルス薬の投与がA型またはB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、本剤の投与の必要性を慎重に検討すること。
- 2) 本剤の予防投与における有効性および安全性は確立していない。
- 3) 本剤は細菌感染症には効果がない。

もちろん、このことはバロキサビルに限った話ではなく、抗インフルエンザ薬全てに共通する留意事項である。インフルエンザウイルス感染症の症状の程度は個人差が大きく、典型的な症状を呈する場合もあれば、症状が軽微あるいは全く出ない場合もある。また、基礎疾患のない患者の多くは、約1週間で自然治癒する。従って、患者の状態や他の対症的な治療なども考慮し、抗インフルエンザ薬の必要性を慎重に検討することが大前提である。

【参考文献】

1) 症例から学ぶ 薬剤師のためのEBM 第5回「論文検索の基本とサンプルサイズについて」

※一次アウトカムと統計的妥当性について詳しく知りたい場合に、参考にしていただきたい。

2) Efficacy and Safety Study of Laninamivir Octanoate TwinCaps Dry Powder Inhaler in Adults With Influenza (Igloo)

※ラニナミビルとプラセボを比較したランダム化比較試験Igloo trialにおいて、症状緩和までの時間はラニナミビルとプラセボでほぼ同等という結果であった。

© 2006-2018 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.