

医薬品リスク管理計画  
(RMP)

本資料は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資料です

医療従事者の皆様へ

**ゾフルーザ低感受性アミノ酸変異  
検出頻度及び薬剤感受性**

**～2024/25 シーズンに実施した特定使用成績調査  
及び臨床試験における情報～**

塩野義製薬株式会社

## 目 次

I.	特定使用成績調査結果 .....	1
1.	調査の概要 .....	1
2.	実施状況 .....	2
3.	収集株構成 .....	2
4.	ダイレクトシーケンス解析の結果 .....	3
5.	薬剤感受性の結果 .....	6
II.	臨床試験 .....	7
III.	「抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス」の最新情報 .....	8
1.	国立健康危機管理研究機構（旧国立感染症研究所） .....	8
2.	新潟大学 .....	8

## I. 特定使用成績調査結果

### 1. 調査の概要

調査目的	<p>本剤活性体の市中感染インフルエンザウイルス株に対する <i>in vitro</i> 抗ウイルス効果を、50%有効濃度 (EC<sub>50</sub>) を指標として評価する。加えてインフルエンザ患者の検体（スワブ）中のインフルエンザウイルスの遺伝子配列をサンガーシーケンス解析することにより、本剤活性体の感受性に関わる既報の PA のアミノ酸変異を持つインフルエンザウイルスの流行や出現状況について調査する。</p> <p>これらの結果を流行シーズンごとに比較することで、感受性の低下及び耐性化傾向の有無を確認する。</p>
調査実施機関	新潟大学大学院 医歯学総合研究科 国際保健学分野（以下、新潟大学） メディフォード株式会社（以下、メディフォード社）
調査対象	<p>新潟大学が全国の各医療施設より収集したウイルス株すべてあるいは一部を、本調査の対象ウイルス株とする。</p> <p>なお、ベースライン時（初診）ウイルス（流行株）に加え、可能な限り、本剤投与後 4～6 日目に再診した患者から得られた投与後ウイルス（再診）も収集し、合わせて患者の臨床経過に関する情報（再診理由：熱発等）を付加情報として得る。</p> <p>また、協力を依頼する医療施設の選定においては、再診する患者が見込まれるかを考慮する。</p>
調査方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>PA のアミノ酸変異及び <i>in vitro</i> 抗ウイルス効果の評価</li> </ul> <p>(1) 材料</p> <p>インフルエンザ患者の検体：鼻腔・咽頭ぬぐい液、鼻汁など 臨床分離株：患者から採取した検体をメディフォード株式会社にて培養細胞に添加し、インフルエンザウイルスを分離培養した上清 培養細胞：MDCK 細胞もしくはそれに類する培養細胞</p> <p>(2) 試験方法：メディフォード社で実施する</p> <p>PA のアミノ酸変異の評価は、患者の検体中のインフルエンザウイルスを分離培養せずに、ウイルスの遺伝子配列をサンガーシーケンスする方法で実施する。 <i>In vitro</i> 抗ウイルス効果の評価は、培養細胞に臨床分離株を感染させることにより形成されるplaques数を測定する方法（plaques reduction assay）で実施する。概略としては、臨床分離株を培養細胞に感染させ、段階希釈した化合物の存在下で培養し、形成されたplaques数を測定する。</p> <p>(3) 評価方法</p> <p>PA のアミノ酸変異は、患者検体中のインフルエンザウイルスの PA の塩基配列をダイレクトサンガーシーケンス解析することにより、本剤活性体の感受性に関わる既報のアミノ酸変異を検出する。</p> <p><i>In vitro</i> 抗ウイルス効果は、臨床分離株に対する本剤活性体の 50% 有効濃度 (EC<sub>50</sub>) を算出し、感受性評価の指標とする。</p> <p>本剤活性体に対して閾値を超えて感受性が低下（コントロール株に対して 3 倍以上の fold-change）した臨床分離株について、PA、PB1 及び PB2 のシーケンス解析を行い、アミノ酸変異の出現状況について検討する。</p> <p>初年度は、治験時と比較検証し、実施 2 年目以降は前年のデータと比較検証する。</p>
調査予定株数	年間 100 株を最低調査目標とする。
調査実施予定期間	2019 年 1 月～2025 年 5 月※ (6 年 5 カ月間)      ※検体採取期間

## 2. 実施状況

新潟大学と塩野義製薬㈱が契約を締結し、7都道府県・8医療機関（北海道、新潟県、群馬県、京都府、山口県、長崎県、沖縄県）で収集されたウイルスを対象に2024/25シーズンの調査を行った。本調査の対象となった収集株数、ウイルス採取期間、ウイルス採取被験者の年齢等を表1に示す。

表1 ウイルス収集状況

収集株数	合計	110
	流行株（初診）	97
	投与後株（再診）	13
	（うち本剤投与株）	(9)
ウイルス採取期間	2024年10月～2025年5月	
年齢（歳）	平均	18.9
	中央値	9.9 (0.3 - 99.2)

## 3. 収集株構成

流行株（初診）検体構成の内訳を図1に、本剤投与後株（再診）検体構成を図2に示す。

図1 流行株（初診）検体における解析対象株の内訳

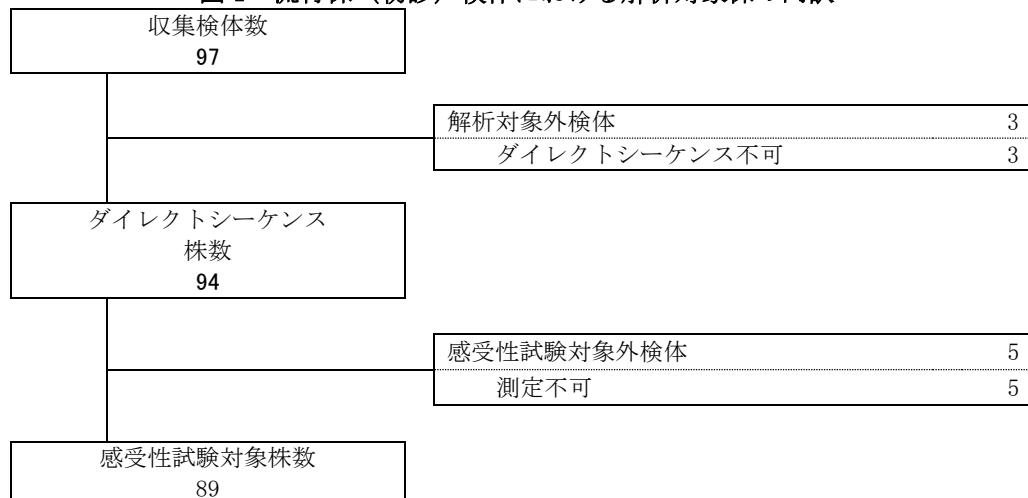
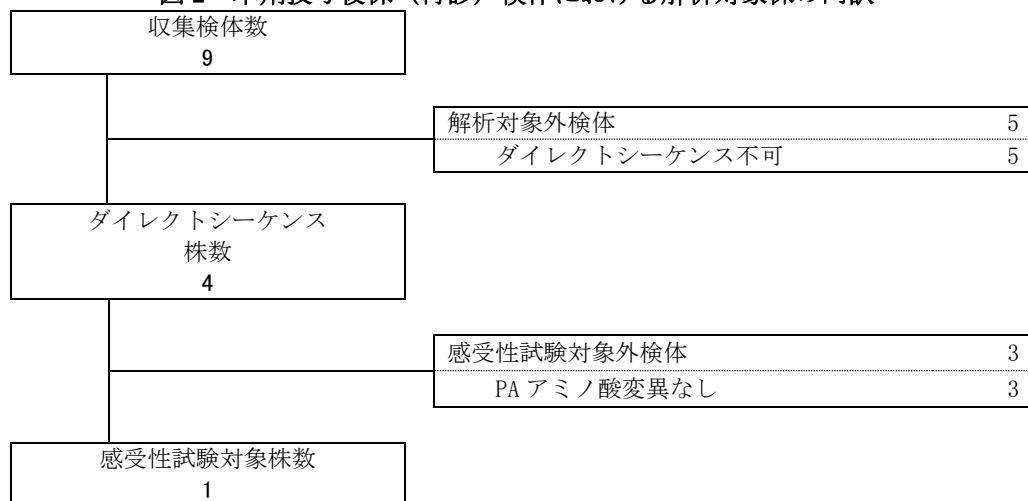


図2 本剤投与後株（再診）検体における解析対象株の内訳



#### 4. ダイレクトシーケンス解析の結果

患者から採取した検体のうち、ダイレクトシーケンス解析可能であった流行株 94 例、初診時と再診時の両方で検体採取が可能（ペア検体採取）な本剤投与後株のうち亜型が特定できた 5 例、このうちダイレクトシーケンス解析可能であった 4 例の PA のアミノ酸変異検出率を表 2 に示す。

流行株での PA のアミノ酸変異の検出はなく、本剤投与後株の A/H1N1pdm09 亜型で 1 株 (20.0%) に I38I/F PA アミノ酸変異 (Wild Type との Mix) が確認された。これまでのシーズンと比較すると、PA アミノ酸変異検出率は同程度であり（表 3、4、5 参照）、当該シーズンでも PA アミノ酸変異ウイルスの明らかな増加や検出頻度の増加は認めなかった。

臨床試験における PA アミノ酸変異検出率は比較的小児で高い傾向にあったことから、年齢別の PA アミノ酸変異検出率を確認した。当該シーズンの結果を表 6 に示す。低年齢層の 6 歳未満の患者 26 例 (A/H1N1pdm09 亜型 14 例、A/H3N2 亜型 10 例、B 型 2 例) から初診時検体を採取したが、いずれの患者からも PA アミノ酸変異は認めなかった。本剤投与後株の年齢別の集計は症例数が少ないので十分に評価できないが、参考として示した過去シーズンと比べて小児における PA アミノ酸変異ウイルスの明らかな増加や検出頻度の増加は認めなかった（表 7、8）。

表 2 ダイレクトシーケンス解析による PA のアミノ酸変異<sup>1)</sup>検出率

対象集団 亜型	流行株 <sup>2)</sup>	本剤投与後株 <sup>3)</sup>	
		母集団①： 全本剤投与患者	母集団②： 塩基配列解析可能患者
A/H1N1pdm09	0% (0/62)	20.0% (1/5)	25.0% (1/4)
A/H3N2	0% (0/18)	—	—
B	0% (0/14)	—	—
total	0% (0/94)	20.0% (1/5)	25.0% (1/4)

1) CDC の文献\*より感受性低下率が 3 倍以上と報告された PA のアミノ酸変異を集計：E23G/K/R、A36V (F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D (E120 of type B)、E199G

2) 抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者（塩基配列解析不能を除く）

3) 本剤投与前後で検体が採取された患者。原則投与後 3～7 日目に採取。

\* Larisa V Gubareva, et all., Euro Surveill., 2019 Jan;24 (3)

表 3 【参考】2023/24 シーズンのダイレクトシーケンス解析による PA のアミノ酸変異<sup>1)</sup>検出率

対象集団 亜型	流行株 <sup>2)</sup>	本剤投与後株 <sup>3)</sup>	
		母集団①： 全本剤投与患者	母集団②： 塩基配列解析可能患者
A/H1N1pdm09	0% (0/83)	5.9% (1/17)	16.7% (1/6)
A/H3N2	0% (0/77)	7.7% (1/13)	25.0% (1/4)
B	0% (0/37)	25.0% (1/4)	33.3% (1/3)
total	0% (0/197)	8.8% (3/34)	23.1% (3/13)

1) CDC の文献\*より感受性低下率が 3 倍以上と報告された PA のアミノ酸変異を集計：E23G/K/R、A36V (F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D (E120 of type B)、E199G

2) 抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者（塩基配列解析不能を除く）

3) 本剤投与前後で検体が採取された患者。原則投与後 3～7 日目に採取。

\* Larisa V Gubareva, et all., Euro Surveill., 2019 Jan;24 (3)

表4 【参考】2022/23シーズンのダイレクトシーケンス解析によるPAのアミノ酸変異<sup>1)</sup>検出率

対象集団 亜型	流行株 <sup>2)</sup>	本剤投与後株 <sup>3)</sup>	
		母集団①： 全本剤投与患者	母集団②： 塩基配列解析可能患者
A/H1N1pdm09	0% (0/21)	- (0/1)	- (0/1)
A/H3N2	0.8% (2/254 <sup>4)</sup> )	13.7% (7/51)	24.1% (7/29)
合計	0.7% (2/275)	13.5% (7/52)	23.3% (7/30)

2) CDCの文献<sup>\*</sup>より感受性低下率が3倍以上と報告されたPAのアミノ酸変異を集計：E23G/K/R、A36V(F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D(E120 of type B)、E199G

2) 抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者（塩基配列解析不能を除く）

3) 本剤投与前後で検体が採取された患者。原則投与後3～7日目に採取。また、新潟大学で同じサンガーフラスティクス社のアミノ酸変異を再確認したところ他に2株（計9株）が確認された。

4) B型混合感染1例を含む。

\* Larisa V Gubareva, et all., Euro Surveill., 2019 Jan;24 (3)

表5 【参考】2018/19シーズンのダイレクトシーケンス解析によるPAのアミノ酸変異<sup>1)</sup>検出率

対象集団 亜型	流行株 <sup>2)</sup>	本剤投与後株 <sup>3)</sup>	
		母集団①： 全本剤投与患者	母集団②： 塩基配列解析可能患者
A/H1N1pdm09	0% (0/134)	12.1% (4/33)	50.0% (4/8)
A/H3N2	2.1% (5/236)	12.0% (10/83)	33.3% (10/30)
B	0% (0/27)	—	—
合計	1.26% (5/397*)	12.1% (14/116)	36.8% (14/38)

\*：初診検体を採取出来ていないオセルタミビル投与症例の再診検体よりPA/I38Tが検出されたため、初診時に変異ウイルスが検出されていたとみなし、流行株として集計に加えた。

1) CDCの文献<sup>\*</sup>より感受性低下率が3倍以上と報告されたPAのアミノ酸変異を集計：E23G/K/R、A36V(F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D(E120 of type B)、E199G

2) 抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者（塩基配列解析不能を除く）

3) 本剤投与前後で検体が採取された患者。原則投与後3～7日目に採取

4) 116例のうちウイルス検出不可或いはウイルス量が少なかった患者はシーケンス解析不可であったため、解析可能症例数は38例であった。なお、リアルタイムPCRで解析するとA/H1N1pdmで22.2% (2/9)、A/H3N2で44.4% (8/18)にPA/I38T変異が確認された。

\* Larisa V Gubareva, et all., Euro Surveill., 2019 Jan;24 (3)

表6 【年代別】ダイレクトシーケンス解析によるPAのアミノ酸変異<sup>1)</sup>検出率

対象 集団 年齢	流行株 <sup>2)</sup>			本剤投与後株 <sup>3)</sup>					
				母集団①： 全本剤投与患者			母集団②： 塩基配列解析可能患者		
	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B
6歳未満	0% (0/14)	0% (0/10)	0% (0/2)	—	—	—	—	—	—
6歳以上 12歳未満	0% (0/16)	0% (0/5)	0% (0/4)	0% (0/3)	—	—	0% (0/2)	—	—
12歳以上 20歳未満	0% (0/10)	0% (0/3)	0% (0/7)	50.0% (1/2)	—	—	50.0% (1/2)	—	—
20歳以上 65歳未満	0% (0/14)	—	0% (0/1)	—	—	—	—	—	—
65歳以上	0% (0/8)	—	—	—	—	—	—	—	—
合計	0% (0/62)	0% (0/18)	0% (0/14)	20.0% (1/5)	—	—	25.0% (1/4)	—	—

1) CDC の文献<sup>\*</sup>より感受性低下率が3倍以上と報告されたPAのアミノ酸変異を集計：E23G/K/R、A36V(F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D(E120 of type B)、E199G

2) 抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者(塩基配列解析不能を除く)

3) 本剤投与前後で検体が採取された患者。原則投与後3~7日目に採取。

\* Larisa V Gubareva, et all., Euro Surveill., 2019 Jan;24 (3)

表7 【参考】【年代別】2023/24シーズンのダイレクトシーケンス解析によるPAのアミノ酸変異<sup>1)</sup>検出率

対象 集団 年齢	流行株 <sup>2)</sup>			本剤投与後株 <sup>3)</sup>					
				母集団①： 全本剤投与患者			母集団②： 塩基配列解析可能患者		
	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	B
6歳未満	0% (0/25)	0% (0/18)	0% (0/6)	—	—	—	—	—	—
6歳以上 12歳未満	0% (0/36)	0% (0/23)	0% (0/21)	7.7% (1/13)	11.1% (1/9)	0% (0/3)	16.7% (1/6)	100% (1/1)	0% (0/2)
12歳以上 20歳未満	0% (0/13)	0% (0/18)	0% (0/8)	0% (0/4)	0% (0/4)	100% (1/1)	—	0% (0/3)	100% (1/1)
20歳以上 65歳未満	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/1)	—	—	—	—	—	—
65歳以上	—	0% (0/4)	—	—	—	—	—	—	—
合計	0% (0/81)	0% (0/74)	0% (0/36)	5.9% (1/17)	7.7% (1/13)	25.0% (1/4)	16.7% (1/6)	25.0% (1/4)	33.3% (1/3)

1) CDC の文献<sup>\*</sup>より感受性低下率が3倍以上と報告されたPAのアミノ酸変異を集計：E23G/K/R、A36V(F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D(E120 of type B)、E199G

2) 抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者(塩基配列解析不能を除く)

3) 本剤投与前後で検体が採取された患者。原則投与後3~7日目に採取。

\* Larisa V Gubareva, et all., Euro Surveill., 2019 Jan;24 (3)

表8 【参考】【年代別】2022/23シーズンのダイレクトシーケンス解析によるPAのアミノ酸変異<sup>1)</sup>検出率

対象集団 年齢	流行株 <sup>2)</sup>		本剤投与後株 <sup>3)</sup>			
			母集団①： 全本剤投与患者		母集団②： 塩基配列解析可能患者	
	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	A/H1N1 pdm09	A/H3N2	A/H1N1 pdm09	A/H3N2
6歳未満	0% (0/9)	1.5% (1/68)	- (0/1)	16.7% (1/6)	- (0/1)	20.0% (1/5)
6歳以上 12歳未満	0% (0/7)	0% (0/82 <sup>4)</sup> )	—	17.9% (5/28)	—	25.0% (5/20)
12歳以上 20歳未満	0% (0/5)	0% (0/66)	—	5.9% (1/17)	—	25.0% (1/4)
20歳以上 65歳未満	—	2.9% (1/35)	—	—	—	—
65歳以上	—	0% (0/3)	—	—	—	—
合計	0% (0/21)	0.8% (2/254)	- (0/1)	13.7% (7/51)	- (0/1)	24.1% (7/29)

1) CDC の文献<sup>\*</sup>より感受性低下率が3倍以上と報告されたPAのアミノ酸変異を集計：E23G/K/R、

A36V (F36V of type B)、A37T、I38F/L/M/T、E119D (E120 of type B)、E199G

2) 抗インフルエンザ薬の種類に関わらず全ての患者（塩基配列解析不能を除く）

3) 本剤投与前後で検体が採取された患者。原則投与後3~7日目に採取。また、新潟大学で同じサンガーフ法により本剤投与後株のPAアミノ酸変異を再確認したところ他に2株（計9株）が確認された。

4) B型混合感染1例を含む。

※ Larisa V Gubareva, et all., Euro Surveill., 2019 Jan;24 (3)

## 5. 薬剤感受性の結果

本剤に対する薬剤感受性について、初診時に患者から採取した検体（流行株）を基にMDCK細胞で分離培養されたウイルスにおける結果を表9に示す。各型・亜型の薬剤感受性/EC<sub>50</sub>（中央値）は、A/H1N1pdm09亜型（60株）で1.60nM、A/H3N2亜型（16株）で0.98nM、B型（13株）で4.30nMであり、本剤に対する薬剤感受性の低下傾向は認められなかった。

次に、本剤投与後に患者から採取した検体からPAのアミノ酸変異が検出された患者1例のEC<sub>50</sub>及び臨床経過に関する情報を表10に示す。薬剤感受性が3倍以上低下した株は認めなかった。また、解熱時間は48.0時間で遷延は認めなかった。

表9 流行株の本剤に対する薬剤感受性 (EC<sub>50</sub>)

亜型	症例数	EC <sub>50</sub> (nM)			
		中央値	平均±SD	最小	最大
A/H1N1pdm09	60	1.60	1.88±0.84	0.53	3.30
A/H3N2	16	0.98	1.23±0.58	0.53	2.50
B	13	4.30	4.00±1.44	0.80	6.00
合計	89				

表10 本剤投与後PAアミノ酸変異検出患者における本剤の薬剤感受性 (EC<sub>50</sub>) 及び臨床経過に関する情報

患者	年齢	亜型	EC <sub>50</sub> (nM)	感受性低下倍率 (Fold change)	PA/変異	患者の臨床経過に関する情報	
						初診～再診（日目） ／再診理由	解熱時間*（時間）
1	14.42	A/H1N1pdm09	3.5	2.50	I38I/F	4／本調査のため	48.0

\*:解熱時間とは、37.5°C以上を最後に記録した時までとした。

## II. 臨床試験

成人及び 12 歳以上的小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（錠）、12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（顆粒）、12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（顆粒、高用量<sup>注1</sup>）、の各臨床試験において、本剤が投与され、投与前後に塩基配列解析が可能であった被験者のうち、バロキサビルマルボキシル活性体の結合標的部位であるポリメラーゼ酸性蛋白質領域（PA）の I38 のアミノ酸変異が認められた被験者の割合は表 11 のとおりであった。

注 1) 体重 20kg 未満の小児において承認された用法・用量より高用量（バロキサビル マルボキシルとして体重 10kg 以上 20kg 未満の患者は 20mg、体重 10kg 未満の患者は 2mg/kg）が投与された。12 歳未満の小児における承認された用法・用量は、バロキサビルマルボキシルとして、体重 10kg 以上 20kg 未満の患者は 10mg、体重 10kg 未満の患者は 1mg/kg である。

表 11 第Ⅲ相試験別、型/亜型別、体重別の PA/I38 アミノ酸変異の発現状況

	全集団 <sup>※1</sup>	A/H1N1pdm 型 <sup>※2</sup>	A/H3 型 <sup>※2</sup>	B 型 <sup>※2</sup>
成人及び 12 歳以上的小児を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験				
体重 40kg 以上	9.7% (36/370)	0.0% (0/4)	10.9% (36/330) <sup>※3</sup>	2.7% (1/37) <sup>※3</sup>
ハイリスク因子を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験				
体重 40kg 以上	5.2% (15/290)	5.6% (1/18)	9.2% (13/141)	0.8% (1/131)
12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（錠）				
全区分 <sup>※4</sup>	23.4% (18/77)	0.0% (0/2)	25.7% (18/70)	0.0% (0/6)
体重 40kg 以上	16.7% (1/6)	---	16.7% (1/6)	---
体重 20kg 以上 40kg 未満	18.4% (9/49)	0.0% (0/2)	20.0% (9/45)	0.0% (0/3)
体重 10kg 以上 20kg 未満	38.1% (8/21)	---	42.1% (8/19)	0.0% (0/2)
体重 5kg 以上 10kg 未満 <sup>※4</sup>	0.0% (0/1)	---	---	0.0% (0/1)
12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（顆粒）				
全区分	19.2% (5/26)	16.7% (1/6)	44.4% (4/9)	0.0% (0/11)
体重 10kg 以上 20kg 未満	20.0% (3/15)	0.0% (0/4)	60.0% (3/5)	0.0% (0/6)
体重 10kg 未満	18.2% (2/11)	50.0% (1/2)	25.0% (1/4)	0.0% (0/5)
12 歳未満の小児を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（顆粒、高用量 <sup>※5</sup> ）				
全区分	41.0% (16/39)	22.2% (2/9)	70.0% (14/20)	0.0% (0/10)
体重 10kg 以上 20kg 未満	40.6% (13/32)	25.0% (2/8)	78.6% (11/14)	0.0% (0/10)
体重 10kg 未満	42.9% (3/7)	0.0% (0/1)	50.0% (3/6)	---

%（発現例数/対象例数）

※1：全集団の集計において、重複感染例は 1 例として計上した。

※2：ウイルス型/亜型別の集計において、重複感染例は投与前後の塩基配列解析が可能であったウイルスの型・亜型でそれぞれ 1 例として計上した。

※3：1 例は A/H3 型及び B 型インフルエンザウイルスの重複感染患者で、両型において I38 のアミノ酸変異が認められた。

※4：体重 10kg 未満の錠剤 5mg 投与（承認外用量）の 1 例を含む。錠剤では、治療に関しては体重 10kg 以上的小児の用法・用量が承認されている。

※5：承認された用法・用量より高用量（バロキサビル マルボキシルとして体重 10kg 以上 20kg 未満の患者は 20mg、体重 10kg 未満の患者は 2mg/kg）が投与された。12 歳未満の小児における承認された用法・用量は、体重 10kg 以上 20kg 未満の患者は 10mg、体重 10kg 未満の患者は 1mg/kg である。

III. 「抗インフルエンザ薬耐性株サーベイランス」の最新情報

1. 国立健康危機管理研究機構（旧国立感染症研究所）

Web サイト <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/infl/report/index.html>

2. 新潟大学

Web サイト [抗インフルエンザ剤感受性低下株調査 | Antiviral Susceptibility – 新潟大学大学院医歯学総合研究科 国際保健学分野（公衆衛生）](https://www.tohoku.ac.jp/medicinal-chemistry/antiviral-susceptibility/)