75 歳以上のインフルエンザ患者に対するバロキサビル マルボキシルの有効性、安全性：CAPSTONE-2 部分集団分析

¹⁾ 長崎大学大学病院呼吸器内科, ²⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学, ³⁾ 塩野義製薬株式会社,

⁴⁾ 長崎大学病院臨床研究センター, ⁵⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学

高園 貴弘¹⁾²⁾ 宮崎 泰可¹⁾²⁾ 吉田 祐樹³⁾
小嶋 悟史³⁾ 細萱 直希¹⁾⁴⁾ 迎 寛¹⁾⁵⁾

(令和 2 年 7 月 29 日受付)

(令和 2 年 10 月 19 日受理)

Key words: baloxavir marboxil, influenza, elderly patients, patients at high risk of influenza complication

要 旨

背景：後期高齢者がインフルエンザを発症した場合、若年層と比較し重症化しやすい。重症化を抑制するためにも抗インフルエンザ薬による治療介入が後期高齢者ではより一層必要であると考えられる。

目的：75 歳以上の患者において、baloxavir marboxil の有効性・安全性を placebo, oseltamivir と比較した。

方法：インフルエンザ合併症の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 相試験 (CAPSTONE-2) で得られたランダム化された 2,184 例のデータについて、75 歳以上の部分集団 156 例に対する追加解析を行った。主要評価項目は、インフルエンザ症状改善までの時間とした。臨床的副次評価項目は、解熱までの時間、ウイルス学的副次評価項目は、ウイルス力価の推移とした。安全性評価項目として、有害事象を確認した。

結果：インフルエンザ症状改善までの時間において、baloxavir marboxil (baloxavir) 群は placebo 群に比べ有意な短縮を示し (中央値: 65.1 時間 vs. 115.8 時間, $p=0.0346$)、oseltamivir 群に比べ短縮は見られたものの有意差は認められなかった (中央値: vs. 79.7, $p=0.0846$)。治療開始後のウイルス力価の減少量において、baloxavir 群は、placebo 群、oseltamivir 群に比べ、2 日目、3 日目に有意な減少を示した。有害事象については、各群に顕著な違いはなかった。

結論：CAPSTONE-2 の 75 歳以上の患者における、baloxavir の placebo に対する有効性が確認された。また、ウイルス力価の早期減少から、oseltamivir と比較しても、baloxavir の有用性が示唆された。

[感染症誌 95: 1~8, 2021]

序 文

日本ではインフルエンザは冬季に流行し、毎年 1,000 万人以上が感染する急性呼吸器疾患である¹⁾。2018/19 シーズンの累積推計受診患者数は約 1,200.5 万人であり、2019 年第 13 週までの年齢群別の内訳で、70 歳以上は 7.8% であった¹⁾。一方、基幹定点医療機関の報告で、入院患者のうち過半数が 70 歳以上であった¹⁾。

75 歳以上の後期高齢者がインフルエンザを発症し

た場合、若年層と比較して重症化しやすく、死亡率も高いとされている²⁾³⁾。さらに、慢性呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病などの基礎疾患を持つ患者も、肺炎などのインフルエンザ合併症を発症しやすいことが報告され⁴⁾、高齢者ほど基礎疾患を有することから、重症化リスクが高い可能性も指摘されている⁵⁾。

Baloxavir marboxil (baloxavir) は、A 型及び B 型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活性を選択的に阻害し、ウイルス mRNA の合成を阻害することにより、ウイルス増殖抑制作用を発揮する⁶⁾。健常な成人及び青少年患者を対象とした

責任著者：〒852-8501 長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学
高園 貴弘
E-mail: takahiro-takazono@nagasaki-u.ac.jp

令和 3 年 1 月 20 日

国際共同第 III 相試験 (CAPSTONE-1) において, baloxavir のインフルエンザ罹病期間は placebo と比較して有意に短縮することが検証され, 併せて早期のウイルス減少効果が確認された⁷⁾. また, 小児患者を対象とした国内第 III 相試験においても, baloxavir の安全性と臨床効果が確認された⁸⁾.

インフルエンザ合併症の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 相試験 (CAPSTONE-2) は, 12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者を対象に, baloxavir の placebo に対する優越性検証を主目的に 2016/17 及び 2017/18 シーズンに実施された⁹⁾. 有効性解析集団での主要評価項目であるインフルエンザ症状改善までの時間の中央値は, baloxavir 群 73.2 時間 (95% 信頼区間: 67.2~85.1 時間) に対し, placebo 群 102.3 時間 (95% 信頼区間: 92.7~113.1 時間) であった. 層別一般化 Wilcoxon 検定による解析の結果, baloxavir 群での症状改善までの時間は, placebo 群に比べ有意に短く, baloxavir の優越性が検証された.

本研究は, CAPSTONE-2 のうち, 日本の後期高齢者に相当する 75 歳以上の部分集団解析を行い, 該当患者における baloxavir の有効性・安全性を確認することを目的とした.

対象と方法

【デザイン】

本研究は, ハイリスク因子を有する 12 歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者を対象とした二重盲検, ランダム化比較試験 CAPSTONE-2 におけるランダム化された患者 2,184 例のうち, 75 歳以上の患者 156 例を対象に部分集団解析を行ったものである.

【組入・除外基準】

CAPSTONE-2 の対象患者は, A 型または B 型インフルエンザウイルス感染が疑われる 12 歳以上の米国疾病対策予防センター (CDC) の基準に基づくインフルエンザ合併症のハイリスク因子 (喘息または慢性肺疾患, 内分泌障害, 心臓病, 65 歳以上, 代謝障害など) を 1 つ以上持つ外来患者とした⁹⁾. その他の組入基準は, インフルエンザ様疾患と診断され, 発熱 (腋窩温 38.0°C 以上) があること, 全身症状 (頭痛, 発熱, 悪寒, 筋肉や関節の痛み, 疲労) 及び呼吸器症状 (咳, 喉の痛み, または鼻づまり) のそれぞれで 4 段階評価の中等度以上の症状 (0: なし, 1: 軽症, 2: 中等度, 3: 重症) を 1 つ以上有すること, 発症から治療開始までの時間が 48 時間以下であることであった.

主な除外基準は, 入院治療を必要とする重度のインフルエンザの患者, 肝機能障害のある患者, 過去 5 年以内に癌に罹患した患者, 薬剤投与がない HIV 感染

者, 過去 6 カ月以内に CD4 陽性リンパ球数が 350/ μ L 未満を経験した患者, 臓器・骨髄移植患者により免疫抑制状態にある患者, 1 日 20mg 以上のプレドニゾロンを処方されている患者であった⁹⁾.

全ての被験者より書面による同意を取得し, ヘルシンキ宣言の基本原則及び GCP ガイドラインを遵守して実施された. 被験者は baloxavir 群, placebo 群, oseltamivir 群に無作為に 1:1:1 に割付けられ, 二重盲検下で baloxavir 40mg (80kg 未満) または 80mg (80kg 以上) を初日に 1 回, 或いは oseltamivir 75mg を 1 日 2 回 5 日間, 或いは被験薬に対応する placebo を服薬した.

【評価項目】

本研究は, baloxavir の placebo との比較を主目的とし, 加えて oseltamivir との比較を副次的な目的とした.

主要評価項目は, インフルエンザ 7 症状改善までの時間 (Time to Improvement of Influenza Symptoms: TTIS) とした. TTIS は治療開始時から 7 症状 (咳, 咽頭痛, 頭痛, 鼻づまり, 発熱・悪寒, 筋肉・関節痛, 倦怠感) すべてが改善するまでの時間として定義される. ただし, その状態が 21.5 時間以上持続することを条件とした⁹⁾.

臨床的な副次評価項目は, 解熱 (<37.0°C) までの時間, 治験責任医師が評価したインフルエンザ関連合併症 (副鼻腔炎, 中耳炎, 気管支炎, 肺炎, 入院) の有無, 抗菌薬の処方の有無とした. ウイルス学的な副次評価項目は, ウイルス力価の推移とした.

安全性の評価項目として, 臨床所見及び検査の有害事象の頻度と重篤性を評価した.

【統計解析】

安全性 (Safety) の解析集団は, ランダム化され, 1 回以上の治験薬を投与されたすべての患者であった.

有効性の解析集団 (ITTI (intention-to-treat infected) 集団) は, GCP (good clinical practice) 遵守施設から登録され, 1 回以上の治験薬投与があり, RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) によりインフルエンザウイルス感染が確定した患者であった. TTIS の解析には Kaplan-Meier 曲線, 層別一般化 Wilcoxon 検定を用いた.

臨床的な副次評価項目である, 解熱までの時間も TTIS と同様の解析を実施した. インフルエンザ関連合併症の有無, 抗菌薬の処方の有無に対して各群での有の割合を算出し, Fisher の直接確率検定で比較した. ウイルス学的な副次評価項目, ウイルス力価に対しては, 時点別で平均値 $\pm$ 標準偏差を図示し, 比較には van Elteren 検定を用いた.

全ての統計解析は SAS Version 9.2 で実施し, 有意

Table 1 Patient Demographic Characteristics and High-Risk Factors

		Baloxavir N = 28	Placebo N = 27	Oseltamivir N = 25
Demographic factors				
Age (years)	Mean (SD)	78.1 (2.7)	79.0 (3.5)	78.6 (3.5)
	Min/Max	75/84	75/86	75/89
Region (n, %)	Asia	19 (67.9)	12 (44.4)	12 (48.0)
	North America/Europe	9 (32.1)	15 (55.6)	13 (52.0)
Prior medication (n, %)		24 (85.7)	27 (100.0)	22 (88.0)
Prior procedure (n, %)		0	0	1 (4.0)
Medical history (n, %)		27 (96.4)	27 (100.0)	24 (96.0)
Composite symptom scores at the baseline	Mean (SD)	11.5 (4.2)	12.2 (3.9)	12.7 (3.4)
	Min/Max	5/21	5/20	6/18
	≥15 (n, %)	8 (28.6)	7 (25.9)	8 (32.0)
Body temperature (degrees Celsius) at the baseline	Mean (SD)	38.30 (0.27)	38.38 (0.50)	38.28 (0.44)
	Min/Max	38.0/39.1	38.0/40.2	38.0/40.0
Time to treatment from the onset of influenza (hours) (n, %)	≥0 to ≤12	5 (17.9)	6 (22.2)	3 (12.0)
	>12 to ≤24	11 (39.3)	7 (25.9)	8 (32.0)
	>24 to ≤36	8 (28.6)	8 (29.6)	8 (32.0)
	>36 to ≤48	4 (14.3)	6 (22.2)	6 (24.0)
Influenza virus subtype based on RT-PCR (n, %)	A (H1N1) pdm09	1 (3.6)	0	0
	A (H3)	11 (39.3)	14 (51.9)	12 (48.0)
	B	15 (53.6)	13 (48.1)	11 (44.0)
	A subtype unknown	1 (3.6)	0	1 (4.0)
	Mixed infection	0	0	1 (4.0)
Influenza vaccination (n, %)		12 (42.9)	16 (59.3)	7 (28.0)
High risk factors				
Asthma or chronic lung disease		4 (14.3)	8 (29.6)	5 (20.0)
Endocrine disorder		10 (35.7)	8 (29.6)	5 (20.0)
Residents of a long-term care facility		0	1 (3.7)	0
Compromised immune system		0	0	2 (8.0)
Neurological and neurodevelopmental disorder		3 (10.7)	1 (3.7)	3 (12.0)
Heart disease		9 (32.1)	8 (29.6)	7 (28.0)
Blood disorder		0	1 (3.7)	1 (4.0)
Metabolic disorder		7 (25.0)	5 (18.5)	3 (12.0)
Morbid obesity (BMI ≥40)		0	0	1 (4.0)

RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction; BMI: body mass index; SD: standard deviation

Data are presented with corresponding statistics or as numbers and percentages of patients.

水準は両側検定で 0.05 とした。

成 績

【患者背景】

本研究の対象患者となる安全性の解析集団は、baloxavir 群 54 例、placebo 群 49 例、oseltamivir 群 53 例、有効性の解析集団（ITTI 集団）は、baloxavir 群 28 例、placebo 群 27 例、oseltamivir 群 25 例であった。安全性解析集団に含まれ有効性解析集団から除かれた理由は、GCP 不遵守施設からの登録（27 例）と RT-PCR 陰性（72 例）であった。

ITTI 集団の患者背景及び、ハイリスク因子は、バロキサビル投与群において不均衡は生じていなかった（Table 1）。患者登録はアジアについては日本（42/43）、北米・ヨーロッパについては米国（28/37）が中心であった。インフルエンザの型・亜型は A（H3）及び B の合計で 9 割以上を占め、A（H1N1）pdm09 は 1 例（3.6%）のみであった。

【有効性結果】

TTIIS の中央値は、baloxavir 群 65.1 時間、placebo 群 115.8 時間、oseltamivir 群 79.7 時間であった。Baloxavir 群は placebo 群に対して有意な時間短縮を示したが（ $p=0.0346$ ）、oseltamivir 群に対しては有意な短縮を示さなかった（Fig. 1a）。

解熱までの時間の中央値は、baloxavir 群 26.6 時間、placebo 群 50.3 時間、oseltamivir 群 48.2 時間であり、baloxavir 群は各対照群に対して有意な時間短縮を示さなかった（Fig. 1b）。

治療開始時からの相対的なウイルス量は、2 日目（投与翌日）に baloxavir 群で 3log 以上減少し、1log 程度の減少にとどまった placebo 群、oseltamivir 群の両群に対して有意な減少が確認された（Fig. 2a, b）。

【インフルエンザ関連合併症】

インフルエンザ関連合併症は、baloxavir 群 1 例（3.6%）、placebo 群 4 例（14.8%）、oseltamivir 群 2 例

Fig. 1 Kaplan-Meier Curve for Improvement of Symptoms and Resolution of Fever

(a) Patients who did not experience improvement of symptoms were treated as censored at the last observation time point.

The median value [95% confidence interval] was 65.1 [39.4-85.3] in the Baloxavir arm ($P < 0.05$ vs. Placebo, $P \geq 0.05$ vs. Oseltamivir), 115.8 [76.1-147.0] in the Placebo arm, and 79.7 [55.1-123.2] in the Oseltamivir arm ($P \geq 0.05$ vs. Placebo).

(b) Patients whose fever did not resolve were treated as censored at the last observation time point. Patients whose body temperature at the baseline was more than 37°C . Patients whose time to resolution of fever was not missing.

The median value [95% confidence interval] was 26.6 [17.9-43.3] in the Baloxavir arm ($P \geq 0.05$ vs. Placebo, $P \geq 0.05$ vs. Oseltamivir), 50.3 [21.9-57.6] in the Placebo arm, and 48.2 [21.7-78.9] in the Oseltamivir arm ($P \geq 0.05$ vs. Placebo).

(a) Kaplan-Meier Curve for Improvement for Symptoms

(b) Kaplan-Meier Curve for Resolution of Fever

(8.0%)であり、群間で有意差は見られなかった (Table 2). インフルエンザ感染に伴う2次感染症治療のために抗菌薬を投与された患者は、baloxavir群2例 (7.1%), placebo群2例 (7.4%), oseltamivir群0例 (0.0%)であり、群間で有意差は見られなかった。

【Baloxavir 感受性低下 I38X 変異ウイルスの発現】

Baloxavir群におけるI38X変異ウイルスは治療開始前後で塩基配列解析ができた患者22例から2例 (9.1%) 検出された。これら患者のTTISは91.7時間と101.8時間、解熱までの時間は48.7時間と42.8時間であり、変異ウイルス未検出群の中央値より延長

Fig. 2 Change in the Virus Titers over Time

**, $P < 0.01$ (vs. Placebo), *, $P < 0.05$ (vs. Placebo), ##, $P < 0.01$ (vs. Oseltamivir), #, $P < 0.05$ (vs. Oseltamivir), †: Optional visits, Day: (Date of measurement of the virology data) – (Date of initial dose of the study drug) + 1. The dashed line in panels (b), (c) and (d) indicates the lower limit of detection ($0.7 \log_{10}$ (TCID₅₀ /mL)).

Emergence of I38X-substituted viruses was observed in 2 patients with A (H3) infection. One patient (subject A) was an 81-year-old Asian with endocrine disorders and heart disease. The other patient one (subject B) was a 78-year-old Asian with neurological and neurodevelopmental disease, heart disease, and metabolic disorders. They recovered without influenza-related complications and without needing any systemic antibiotic treatment. PA/I38T-substituted viruses were detected on day 6 in both patients.

TCID₅₀: median tissue culture infectious dose

(a) Change from the Baseline

Baloxavir	25	24	22	6	23	5	22
Placebo	25	25	23	5	22	5	24
Oseltamivir	22	22	21	4	20	5	19

(b) Change in the Virus Titer

Baloxavir	25	24	22	6	23	5	22
Placebo	25	26	24	6	23	6	25
Oseltamivir	22	22	21	4	20	5	19

(c) Change in the Virus Titer (Subject A)

(d) Change in the Virus Titer (Subject B)

していた。ウイルス力価の推移は、6日目に治療開始時と比較し1/100および1/1,000程度の一過性の上昇が見られ、8あるいは10日目に検出限界を下回った。症状の再燃、インフルエンザ関連合併症、及び抗菌薬の使用はなく回復した (Fig. 2c, d)。

【有害事象】

重篤な有害事象は、placebo群と oseltamivir 群でそれぞれ2例、baloxavir 群では報告されなかった (Table 3)。

考 察

本研究は、CAPSTONE-2の75歳以上の部分集団に対する解析を行ったものである。高齢 (65歳以上) というハイリスク因子に加え、70%以上の患者がその他因子の重複を有していた。本研究でのTTISの中央値は、baloxavir群65.1時間、placebo群115.8時間で、CAPSTONE-2全体の各73.2時間、102.3時間と同程度であった。また baloxavir を投与したB型インフルエンザ患者15例の中央値は67.4時間であり、

Table 2 Influenza-Related Events

	Baloxavir N = 28		Placebo N = 27		Oseltamivir N = 25	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Patients with any complications	1	3.6 (0.1-18.3)	4	14.8 (4.2-33.7)	2	8.0 (1.0-26.0)
Death	0	0.0 (0.0-12.3)	0	0.0 (0.0-12.8)	1	4.0 (0.1-20.4)
Hospitalization	0	0.0 (0.0-12.3)	2	7.4 (0.9-24.3)	2	8.0 (1.0-26.0)
Sinusitis	0	0.0 (0.0-12.3)	1	3.7 (0.1-19.0)	0	0.0 (0.0-13.7)
Otitis media	0	0.0 (0.0-12.3)	0	0.0 (0.0-12.8)	0	0.0 (0.0-13.7)
Bronchitis	1	3.6 (0.1-18.3)	1	3.7 (0.1-19.0)	0	0.0 (0.0-13.7)
Pneumonia	0	0.0 (0.0-12.3)	0	0.0 (0.0-12.8)	0	0.0 (0.0-13.7)

CI: confidence interval

Data are presented as numbers and percentages of patients with the 95% confidence intervals.

Table 3 Adverse Events

	Baloxavir N = 54, n (%)	Placebo N = 49, n (%)	Oseltamivir N = 53, n (%)
Incidence of Adverse Events			
Patients with any AE	17 (31.5)	22 (44.9)	22 (41.5)
Infections and infestations	2 (3.7)	5 (10.2)	5 (9.4)
Pneumonia	1 (1.9)	0	2 (3.8)
Bronchitis bacterial	1 (1.9)	0	0
Bronchitis	0	2 (4.1)	1 (1.9)
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.7)	2 (4.1)	1 (1.9)
Dehydration	0	2 (4.1)	0
Nervous system disorders	0	2 (4.1)	4 (7.5)
Vascular disorders	1 (1.9)	2 (4.1)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	1 (2.0)	2 (3.8)
Gastrointestinal disorders	10 (18.5)	12 (24.5)	9 (17.0)
Nausea	6 (11.1)	7 (14.3)	6 (11.3)
Abdominal pain	2 (3.7)	4 (8.2)	0
Diarrhea	2 (3.7)	2 (4.1)	1 (1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	2 (4.1)	1 (1.9)
Renal and urinary disorders	1 (1.9)	2 (4.1)	1 (1.9)
Laboratory value changes	3 (5.6)	2 (4.1)	2 (3.8)
Injury, poisoning and procedural complications	0	2 (4.1)	1 (1.9)
Incidence of Severe Adverse Events			
Patients with any SAE	0 (0.0)	2 (4.1)* ¹	2 (3.8)* ²
Incidence of Treatment-related Adverse Events			
Patients with any TAE	9 (16.7)	14 (28.6)	10 (18.9)
Gastrointestinal disorders	8 (14.8)	10 (20.4)	8 (15.1)
Nausea	6 (11.1)	4 (8.2)	6 (11.3)
Abdominal pain	2 (3.7)	4 (8.2)	0
Diarrhea	0	2 (4.1)	1 (1.9)

AE: adverse event; SAE: severe adverse event; TAE: treatment-related adverse event

*¹Hypotension, Ureterolithiasis*²Pneumonia, Staphylococcal infection, Septic shock, Acute kidney injury, Pneumonia aspiration

placebo (13 例 141.3 時間), oseltamivir (11 例 115.4 時間) と CAPSTONE-2 全体で示された有効性と同様の傾向が維持されていた⁹⁾。75 歳以上の患者においても, baloxavir の placebo に対する優位性が確認された。また有害事象について, baloxavir は placebo や oseltamivir と同程度であることも確認された。

Baloxavir の国内市販後調査においては, 65 歳以上

の集団のデータが報告されている¹⁰⁾。症状回復までの時間の中央値 [95% 信頼区間] は, 平日単位から時間への換算になるが, 72 時間 [60~84 時間] であり, 本研究の結果と同程度であった。

市販後調査では下痢が主な副作用であり, 本研究の 2% 以上の患者で生じた有害事象は, 下痢, 吐気・腹痛などであり消化器症状という点で共通していた。

本研究は、CAPSTONE-2⁹⁾のうち75歳以上の部分集団に対する解析を行ったものである。そのため、各群の対象患者数は25~28例の小規模にとどまった。また、CAPSTONE-2の対象期間は2017年1月から2018年4月の2シーズンであり、A (H3) 亜型及びB型インフルエンザ患者の割合が多かった。A (H1N1) 亜型感染患者について、本研究ではbaloxavir群の1例のみであり、同亜型の評価はできていない。I38X変異ウイルスはCAPSTONE-2で15例(5.2%)、本研究から2例(9.1%)検出されたが、症例数が少ないため、患者の年齢・背景別の検出率の違い、症状への影響は評価できていない。

本研究では、後期高齢者に相当する75歳以上の患者におけるbaloxavirのplaceboに対する有効性が確認された。また、baloxavirのoseltamivirに対するウイルス力価の早期減少から、oseltamivirと比較したbaloxavirの有用性が示唆された。

謝辞：本論文の執筆に協力頂いた株式会社メディリードの岩崎勝彦氏、塩野義製薬株式会社の木下雅裕氏、逸村直也氏に感謝する。

利益相反自己申告：本研究は、塩野義製薬株式会社の出資により実施された。高園貴弘、宮崎泰可、細萱直希、迎寛に、本論文に関して開示すべき利益相反関連事項はない。吉田祐樹、小嶋悟史は、塩野義製薬株式会社の社員である。

文 献

- 1) 国立感染症研究所：今冬のインフルエンザについて(2018/19シーズン) [Internet]. 2019 July 19 [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1819.pdf>.
- 2) 加地正郎、加地正英：高齢者とインフルエンザ特にインフルエンザ肺炎について。J Natl Inst Public Health. 1999; 48 (4) : 302-7.
- 3) van Asten L, van den Wijngaard C, van Pelt W, van de Kasstele J, Meijer A, van der Hoek W, *et al.* : Mortality attributable to 9 common infections: significant effect of influenza A, respiratory syncytial virus, influenza B, norovirus, and parainfluenza in elderly persons. J Infect Dis. 2012; 206 (5) : 628-39.
- 4) Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, *et al.* : Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clin Infect Dis. 2019; 68 (6) : 895-902.
- 5) Esposito S, Franco E, Gavazzi G, de Miguel AG, Hardt R, Kassianos G, *et al.* : The public health value of vaccination for seniors in Europe. Vaccine. 2018; 36 (19) : 2523-8.
- 6) Noshi T, Kitano M, Taniguchi K, Yamamoto A, Omoto S, Baba K, *et al.* : In vitro characterization of baloxavir acid, a first-in-class cap-dependent endonuclease inhibitor of the influenza virus polymerase PA subunit. Antiviral Res. 2018; 160 : 109-17.
- 7) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong MD, Hurt AC, *et al.* : Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. N Engl J Med. 2018; 379 (10) : 913-23.
- 8) 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 (4) : 971-81.
- 9) 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 randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2020; 20 (10) : 1204-14.
- 10) Nakazawa M, Hara K, Komeda T, Ogura E : Safety and effectiveness of baloxavir marboxil for the treatment of influenza in Japanese clinical practice: A postmarketing surveillance of more than 3000 patients. J Infect Chemother. 2020; 26 (7) : 729-35.

Efficacy and Safety of Baloxavir Marboxil in Influenza Patients aged 75 or Over :
A Sub-Group Analysis of CAPSTONE-2 Study

Takahiro TAKAZONO¹⁾²⁾, Taiga MIYAZAKI¹⁾²⁾, Yuki YOSHIDA³⁾, Satoshi KOJIMA³⁾, Naoki HOSOGAYA¹⁾⁴⁾
& Hiroshi MUKAE¹⁾⁵⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital, ²⁾Department of Infectious Diseases, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, ³⁾Shionogi & Co., Ltd., ⁴⁾Clinical Research Center, Nagasaki University Hospital, ⁵⁾Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Background : Elderly subjects aged 75 or over with influenza are considered at high risk of developing severe influenza and influenza-related complications. Therefore, early therapeutic intervention with anti-influenza medications is more important in elderly patients.

Objective : To evaluate the efficacy and safety of baloxavir marboxil as compared to placebo or oseltamivir in patients who are 75 years of age or older.

Methods : Data extracted from the randomized population of a global phase III study conducted in patients at high risk of influenza-related complications (CAPSTONE-2, N=2,184) were analyzed in a subgroup of patients who were 75 years of age or older (N=156). The primary endpoint was the time to improvement of influenza symptoms (TTIIS). The clinical secondary endpoints included the time to resolution of fever, and the virological secondary endpoints included the change in infectious virus titer. In addition, adverse events were also assessed as the safety endpoint.

Results : The median TTIIS was significantly shorter in the baloxavir marboxil (baloxavir) group than in the placebo group (65.1 hours vs. 115.8 hours, $p=0.0346$) and numerically shorter than that in the oseltamivir group (79.7 hours, $p=0.0846$). In regard to changes in the virus titer after treatment, significantly greater reductions were observed at early time-points, namely, on Day 2 and Day 3, in the baloxavir group as compared to the placebo or oseltamivir group. In regard to adverse events, no clear differences were observed among three groups.

Conclusions : Baloxavir was superior to placebo in alleviating the symptoms of influenza in patients aged 75 or older. The results suggest a larger treatment benefit of baloxavir as compared to that of oseltamivir, based on the greater degree of reduction in the influenza virus titers.