



バロキサビル（ゾフルーザ®）の即時型アレルギーの1例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2025-03-15 キーワード (Ja): 抗インフルエンザウイルス薬, 薬物アレルギー, 薬物誘発試験 キーワード (En): 作成者: 中川, 瑞, 犬塚, 祐介, 加藤, 由希子, 安岡, 竜平, 夏目, 統 メールアドレス: 所属: 浜松医科大学
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000355

症例報告

バロキサビル（ゾフルーザ®）の即時型アレルギーの1例

A Case Report of Immediate Allergy to Baloxavir (Xofluza®)
Confirmed by Drug Provocation Test

浜松医科大学小児科学講座

中川 瑞, 犬塚 祐介, 加藤由希子, 安岡 竜平, 夏目 統

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Mizuki NAKAGAWA, Yusuke INUZUKA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

〈概要〉

バロキサビルは2018年に発売された新規の抗インフルエンザウイルス薬であり、即時型アレルギーの報告は少ない。12歳女児がインフルエンザA型に罹患した際、初めてバロキサビルを服用し、服用75分後に全身の膨疹と咳嗽が誘発された。2か月後に実施した皮膚プリックテスト（バロキサビル 10 mg/mL）は陰性だったが、薬物誘発試験（バロキサビル 40 mg）では、内服75分後に咳嗽、喘鳴、および全身の膨疹が出現し、即時型薬物アレルギーと診断した。本症例を通じて、バロキサビルが初回服用でも即時型アレルギー反応を誘発する可能性があることを周知する目的で報告する。

キーワード：抗インフルエンザウイルス薬、薬物アレルギー、薬物誘発試験

〈緒言〉

薬物アレルギーは、抗原に暴露されてから数分から数時間に症状が出現する即時型アレルギー反応と、数時間から数日後に症状が出現する非即時型アレルギー反応がある。また、即時型の機序の多くはIgE mediated であるが、non-IgE mediated を機序とする即時型反応も存在する。

小児の即時型薬物アレルギーは、食物アレルギーによる即時型反応に比べ頻度は低い。しかし、感冒時の膨疹出現時は、食物アレルギーだけでなく、食後の内服薬による即時型反応である可能性も考慮して診療を行う必要がある。一般的に、即時型薬物アレルギーを疑った場合の検査は、皮膚プリックテスト、注射薬の場合は皮内検査も行い、その後に薬物誘発試験（drug provocation test: DPT）に進む。薬物によっては、補助診断として特異的IgE検査が行える場合がある。また、好塩基球活性化試験（basophil activation test: BAT）も即時型薬物アレルギーの診断や鑑別に用いることができるが、non-

IgE mediated の機序の場合は陰性になる。そのため、いずれにしても確定診断にはDPTが必要となることが多い。

バロキサビルは2018年3月に発売開始となった抗インフルエンザウイルス薬で、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬である。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、抗ウイルス効果を発揮する。しかしながら上市されて間もないため、即時型アレルギーが発生する頻度や機序は明らかになっていない。

今回、バロキサビルの初回内服で症状が誘発され、皮膚プリックテスト（skin prick test: SPT）は陰性であったが、DPTが陽性であったことから即時型アレルギーと診断した症例を報告する。

〈症例〉

12歳、女児

【既往歴】アレルギー疾患なし、バロキサビルの使用歴なし

【家族歴】薬物アレルギー歴なし、バロキサビルの使用歴なし

【現病歴】

2023年某日、発熱のため近医を受診し、迅速検査でインフルエンザAと診断された。そのため、バロキサビル 40 mg、L-カルボシステイン 500 mg、レ

表 1 皮膚プリック検査結果

	平均径 (mm)
小麦粉液*	0
生マスカット	0
バロキサビル (10 mg/mL)†	0
L-カルボシステイン (500 mg/mL)†	0
レバミピド (100 mg/mL)†	0
ベポタスチンベシル塩酸塩 (10 mg/mL)†	0
陰性対照液*	0
陽性対照液 (ヒスタミン 10 mg/mL) *	6

* : アレルゲンスクラッチエキスを「トリイ」を使用。
† : 錠剤を注射用水で溶解。

バミピド 100 mg, ベポタスチンベシル塩酸塩 10 mg が処方された。11:30-45 にうどん, レトルトカレー (メーカー不明), マスカット, パイナップルを摂取し, 食後に処方薬を全て同時に服用した。12:15 に全身に膨疹と軽度の咳嗽が出現した。13:00 に呼吸苦も出現したため救急車を要請した。13:30 に前医へ搬送された際に, 全身の膨疹と鼻汁がありアドレナリン 0.3 mg を筋注され, 5 分後に症状は消退した。2 か月後, 精査のため当院へ紹介された。

【検査所見】

血液検査は, 総 IgE 783 IU/mL, スギ特異的 IgE 43.1 UA/mL と感作はあったが, 小麦と ω 5 グリアジン特異的 IgE は <0.1 UA/mL であった。SPT は, 小麦, マスカット, 服用した薬物は全て陰性であった (表 1)。そのため, 小麦とマスカットは自宅での再摂取, 服用した薬物は病院での DPT を行う方針とし, 保護者から書面での同意を取得した。

DPT は, まずカルボシステイン 500 mg 錠とレバ

ミピド 100 mg 錠をそれぞれ 1 錠で行った。内服して 2 時間観察したがアレルギー症状は出現せず, 陰性と判定した。次にバロキサビル 20 mg 錠を 2 錠 (計 40 mg) 内服した。内服 1 時間 15 分後に咳嗽と wheeze が出現し, 1 時間 30 分後に症状が最も強くなったため, プロカテロール (10 μ g/回) を 1 回吸入し症状は消失した。2 時間後から前頭部に膨疹が出現し, 2 時間 30 分後にレボセチリジン 2.5 mg を内服した。3 時間 30 分後に皮膚症状は最も強くなり, 全身の約 8 割の面積に膨疹が出現した。その後は徐々に消退した (図 1)。よってバロキサビルの DPT は陽性と判定した。

その後の方針は, バロキサビルの内服を禁止とした。また, バロキサビルの成分毎の SPT や BAT を検討したが, 製薬会社からの薬物提供や患者家族からの同意を得られず施行できなかった。

〈考察〉

本症例は, 本人や家族がバロキサビルの使用歴が無いにもかかわらず, バロキサビルによる即時型アレルギーを発症した小児例であった。薬物アレルギーは感冒時の皮疹などとの鑑別が困難で誤診されていることが多いが, 本症例は DPT で確定診断に至ることができた。また SPT が陰性であっても, 食物アレルギーと同じく, 薬物への即時型アレルギーを鑑別に挙げ, 精査することが重要である。

本症例のバロキサビルによる即時型アレルギーの機序は non-IgE mediated の可能性があると考えた。その理由として, 1) バロキサビルの使用歴が無く感作相が想定されない, 2) バロキサビルは他の抗インフルエンザウイルス薬と構造が異なり交差反応が考えにくい, といった 2 つの理由が挙げられる。1 つ目の感作源に関して, 本児やその家族はバロキサビルの使用歴がなかった。しかし, 今回初回

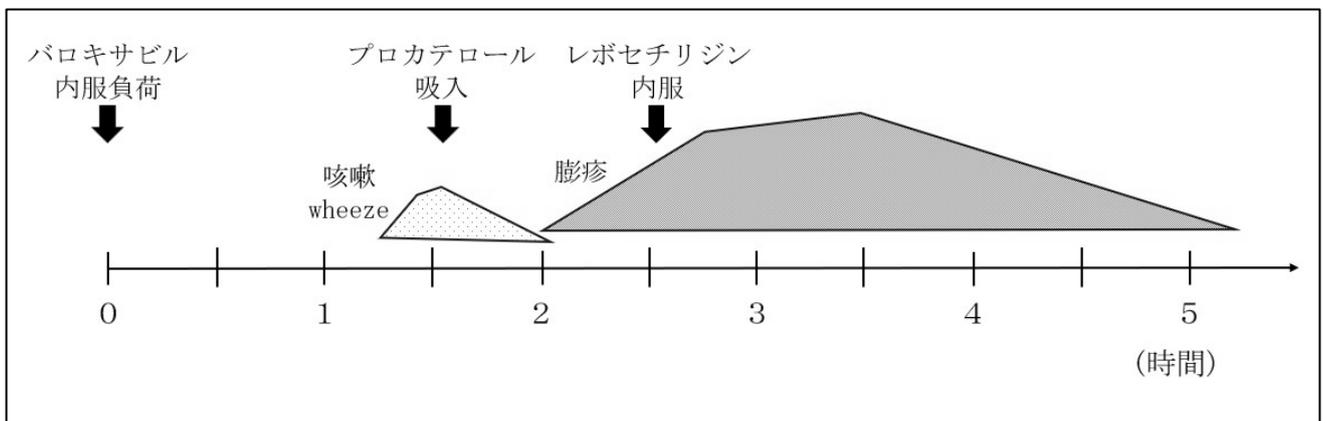


図 1 薬物誘発試験の症状経過
出現した症状と反応。

表2 IgE mediated と non-IgE mediated の比較

	IgE mediated	non-IgE mediated	本症例
感作経路	あり	なし	なし
皮膚プリックテスト	陽性	陽性	陰性
皮内テスト	陽性	陽性	不可 (内服薬のため)
薬物誘発試験	陽性	陽性	陽性
好塩基球活性化試験	陽性	陰性	未実施 (同意得られず)
特異的IgE測定	陽性	陰性	不可 (検査が存在しない)

内服時に症状が誘発された。バロキサビルは 2018 年 3 月に発売されたが、2019 年 10 月に日本小児科学会から 12 歳未満の小児への使用を推奨しないとすの提言が発出された¹⁾。さらに、新型コロナウイルス感染症の流行に伴いインフルエンザの流行が減少した²⁾ことから、バロキサビルは 2020 年以降ほとんど使用されておらず、本人や家族が知らないうちに服用していた可能性は極めて低い。2 つ目の理由である抗インフルエンザウイルス薬の種類と構造については、バロキサビルの作用機序はキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害であり、他の抗インフルエンザウイルス薬と作用機序や構造が異なる³⁾。また、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害の作用機序を示す他の薬物は上市されておらず、抗インフルエンザウイルス薬以外にも交差反応を示す可能性がある構造の薬物はないと考えられる。よって感作源が不明であり、non-IgE mediated の可能性が高いと考えた。

即時型アレルギーには IgE mediated と non-IgE mediated があり、検査結果等に違いがある。non-IgE mediated の機序として知られているものは大きく分けて 4 つある。1 つ目は、筋弛緩薬やキノロン系抗菌薬をはじめ、さまざまな薬物の即時型アレルギーの機序として近年注目されている MRGPRX2 (Mas-related G protein-coupled receptor X2) を介した機序である。2 つ目は、造影剤やワクチンなどの機序で知られる補体活性化関連の機序、3 つ目は、抗がん剤などで知られるサイトカイン放出反応、4 つ目は、NSAIDs で知られる COX1 阻害による機序である⁴⁾。IgE mediated と non-IgE mediated を大きく比較したものを表 2 に示す。non-IgE mediated であれば感作経路がなく、BAT や特異的 IgE 抗体検査が陰性といった特徴がある⁵⁾。本症例では感作経路がなく、non-IgE mediated の機序を疑っているが、BAT は同意が得られなかったため実施できず、特異的 IgE 抗体検査は検査項目が存在しない。もし BAT が陰性であれば、non-IgE mediated の可能性はより高くなると言えたが、今回は施行できなかった。ま

た、バロキサビルが MRGPRX2 などを経た反応を誘発するかは検証された報告は、検索し得た範囲ではなかった。

本症例は、DPT が陽性にもかかわらず SPT が陰性であった。薬物アレルギーの皮膚検査では薬物毎に nonirritating concentrations が報告されており、それらを参考に検査を行う⁶⁾。しかし、バロキサビルのような新規薬物や、被疑薬になる頻度の少ない薬物は nonirritating concentrations が報告されていない。そのため、今回はバロキサビル 10 mg/mL で作成して健常者で偽陽性にならないことを確認した上で患児に SPT を施行した。しかしながら、これより高濃度のものが作成できるかは確認しておらず、SPT としては低濃度だったために偽陰性となった可能性は残されている。本来、SPT より皮内検査の方が感度が高いとされるが、内服薬では皮内検査を行えない。多く検討されているキノロン系抗菌薬や NSAIDs の即時型アレルギーであっても、SPT の感度は 49%、皮内検査の感度は 73.5%程度と報告されている⁷⁾。ただ、近年はさらに高濃度にして皮膚検査を行う方が良いかもしれないとする報告もある⁶⁾。いずれにしても、皮膚検査には限界があるため、最終的には SPT が陰性であっても DPT で確定診断を行う事が肝要である。

DPT での負荷量は再考すべきであった。既往での誘発症状は明確なアナフィラキシーの定義は満たさないものの、アドレナリンを投与されており、アナフィラキシーに準じて扱われるべき症状であった。アレルギー総合ガイドライン 2022 の薬物アレルギーの項では、内服負荷は 1 回量の 1/100 から開始し、1/10、1 回量と増量して負荷していくと記載されている⁸⁾。2024 年の薬物誘発試験に関する EAACI/ENDA の立場表明でも、重度でない皮膚症状のみの即時型アレルギーの場合は単回目標用量の 1/10、アナフィラキシーの場合は 1/100 から開始することを推奨すると記載されており⁹⁾、負荷量としてこれを採用すべきであったと考える。DPT 当時は感作源がなく、SPT が陰性であったことから、被

疑薬としては強く疑っていなかった点が反省点であり、「初回内服であっても原因薬物となりうる」ことを認識してDPTを計画することが重要と考えた。

Limitationとして、バロキサビルの主成分のみでのDPTが施行できておらず、賦形剤(乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク)による誘発の可能性は否定できない¹⁰⁾。また、バロキサビルの成分毎のBATを検討したが、製薬会社からの薬物提供や患者家族からの同意を得られず施行できなかった。

〈結論〉

初回内服で症状が出現し、SPTが陰性であったが、DPTで確定診断に至ったバロキサビルの即時型アレルギーであった。初回内服であっても原因薬物となりうるため、鑑別に挙げ精査する必要がある。

〈謝辞〉

本症例報告の作成にあたり、アナフィラキシーの既往があるにもかかわらず薬物誘発試験にご同意いただいた患者さんとそのご家族に深く感謝申し上げます。

〈開示事項〉

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

本症例報告は、2024年6月2日に開催された第158回日本小児科学会静岡地方会で発表した内容を基に作成した。

〈著者役割〉

中川 瑞, 夏目 統は, 論文の構想, デザイン, データの収集・分析および解釈, 論文執筆を行った。犬塚祐介, 加藤由希子, 安岡竜平は, 症例の知的内容に関する校閲に貢献した。全ての著者が出版原稿の最終承認を行った。

〈引用文献〉

- 1) 日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会 予防接種・感染症対策委員会. 2019/2020 シーズンのインフルエンザ治療指針. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf, (最終参照 2024.11.13).
- 2) 厚生労働省/国立感染症研究所「Infectious Diseases Weekly Report Japan」. 2023年第47週(11月20日~11月26日): 通巻第25巻第47号 <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/idwr/IDWR2023/idwr2023-47.pdf> (最終参照 2024.11.13).
- 3) 公益社団法人日本薬学会. 新規メカニズムを有する抗インフルエンザ薬の創製. MEDCHEM NEWS. 2019; 29: 75-81.
- 4) Bianchi A, Valluzzi R, Crisafulli G, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Children. Biomedicines 2024; 12: 527.
- 5) Kolkhir P, Ali H, Babina M, et al. MRGPRX2 in drug allergy: What we know and what we do not know. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151: 410-412.
- 6) Gonzalez-Estrada A, Carrillo-Martin I, Garzon-Siatoya WT, et al. The Immediate and Delayed Maximal Nonirritating Skin Testing Concentrations of β -Lactam Antibiotics. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024; 12: 3016-3024.
- 7) Singh SK, Bohara A, Rai T. Comparison of Sensitivities of Skin Prick and Intradermal Tests with Oral Rechallenge Test: A Prospective Interventional Hospital-Based Study. Indian J Dermatol. 2021; 66: 55-59.
- 8) Barbaud A, Garvey LH, Torres M, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. Allergy. 2024; 79: 565-579.
- 9) 日本アレルギー学会 (作成). アレルギー総合ガイドライン 2022. 東京: 協和企画, 2022.
- 10) 田中理子, 猪又直子, 松浦みどり, 他. ジェルカプセル感冒薬内服で発症した, ゼラチンによるアナフィラキシーショックの1例. アレルギー. 2014; 63: 1258-1264.

Case Report

**A Case Report of Immediate Allergy to Baloxavir (Xofluza®)
Confirmed by Drug Provocation Test**

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Mizuki NAKAGAWA, Yusuke INUZUKA, Yukiko KATOH, Ryuhei YASUOKA, Osamu NATSUME

Baloxavir, a new anti-influenza virus drug, was released in 2018. Reports of immediate allergic reactions are rare, and the underlying mechanism of allergy remains unknown. A 12-year-old girl with influenza A was administered baloxavir for the first time and developed a generalized urticarial rash and cough after 75 minutes. The skin prick test for baloxavir (10 mg/mL) yielded a negative result. However, a drug provocation test with baloxavir (40 mg) was conducted, and 75 minutes after dosing, the patient developed coughing, wheezing, and a generalized urticarial rash, leading to a diagnosis of immediate allergy. Despite the absence of prior sensitization, immediate-type allergy should be considered as a differential diagnosis, even upon the first administration.