

## インフルエンザ発症抑制における Oseltamivir の薬剤経済学的分析

坂巻 弘之,\* 池田 俊也, 池上 直己

Pharmacoeconomic Evaluation of Oseltamivir as Prophylaxis  
against Influenza Infection

Hiroyuki SAKAMAKI,\* Shunya IKEDA, and Naoki IKEGAMI

*Department of Health Policy and Management, Keio University School of Medicine,  
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan*

(Received July 22, 2003; Accepted February 3, 2004; Published online February 4, 2004)

A pharmacoeconomic evaluation was made of prophylaxis against influenza using the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir. Two patterns consisting of administration for 7 days as postcontact prophylaxis (7 day model) and seasonal administration for 6 weeks (6 week model) were examined. Decision analysis models were created on the basis of reports of clinical studies and epidemiologic studies relating to the drug and vaccination, and cost-effectiveness analyses were conducted based on the number of persons who had influenza and pneumonia as health outcomes. Costs were estimated with respect to health expenditures from the societal perspective as well as productivity costs. In the case of administration for 1-week postcontact prophylaxis, the health outcomes improved and costs were reduced in comparison with nontreatment, thus making this administration schedule the dominant choice. With administration for 6 weeks during the infectious period, vaccination involved lower costs and was superior in terms of health outcomes.

**Key words**—oseltamivir; influenza; prophylaxis; pharmacoeconomic research

## 緒 言

インフルエンザは、かぜと異なり急激な発熱を伴い、ときとして入院治療を必要とするまで重症化するとともに、高齢者や慢性心/肺疾患等を有するハイリスク患者では肺炎などの合併症により死に至ることもある。さらにインフルエンザは、高い罹患率と強い伝播により、家族内、集団生活を営む幼児、学童を中心に短期間のうちに地域的、全国的な流行をもたらし、毎年数百万人が罹患することから、医学的のみならず社会的、経済的にも大きな問題となる疾患である。したがってインフルエンザは医療費や生産性など経済的なインパクトも大きく、インフルエンザについての経済評価の意義は大きい。

一方、インフルエンザ予防については、インフルエンザワクチン接種が広く行われているが、そのウイルス及び被接種者の要因による予防効果、供給・

接種体制、さらに新型ウイルス出現によるパンデミック等、ワクチンによる予防は完全なものでなく、これを補完する安全で有効な抗ウイルス剤による予防の必要性はいなめない。

ノイラミニダーゼ阻害剤オセルタミビル (oseltamivir) は、経口にてインフルエンザウイルスの増殖を阻止する抗ウイルス薬である。これまで、治療<sup>1)</sup>並びに予防<sup>2)</sup>に対する本剤の有効性については、国内の臨床試験でも明らかにされており、インフルエンザ治療に対する経済評価も実施されている。<sup>3)</sup>

国内で実施された治療に対する経済評価では、oseltamivir 治療により医療費削減となる結果とともに、生産性費用も勘案した分析では oseltamivir 群の期待費用 56654 円と、非投与の 63485 円に比べ 6831 円の削減となることが示されている。

Oseltamivir の予防投与に対する経済評価は、国内ではこれまで実施されていないが、本剤の予防投与の用法・用量、投与期間などが治療の場合とは異

なることが予想されることに加え，比較対照選定に際しても，インフルエンザ予防においてワクチン接種が標準的な手段であることから，予防投与の経済評価においては，治療とは異なる分析フレームワークでの検討が必要である。

そこで，本研究では，国内臨床第Ⅲ相試験成績，諸外国における oseltamivir のインフルエンザ予防投与に関する試験成績などを基礎データとし，インフルエンザ発症抑制に対する経済評価を行った。

## 方 法

**1. 分析フレームワーク** インフルエンザ予防を対象とした経済評価における比較対照については，インフルエンザ予防のために世界的に広く用いられているワクチンを比較対照にする必要がある。その一方で，わが国ではワクチン接種の公費負担が行われなかった時期が長く，副作用への懸念もあったためワクチンが十分普及しているとは言い難いことから，分析においては，ワクチン非接種についても考慮する必要がある。

国内におけるインフルエンザ発症予防に対する臨床試験では，oseltamivir 75 mg を 1 日 1 回 6 週間投与がなされている。しかしながら，インフルエンザ発症予防は上述のようにワクチンが主体であるため，諸外国での oseltamivir の予防投与においては，インフルエンザ感染患者に接触後 48 時間以内に 7 日間（共同生活者からの伝播感染のリスクが極めて高い期間）投与することが一般的である。そこで，本分析においては，以下の 2 モデルでの分析を行うこととした。

(1)6 週間投与モデル：国内臨床試験成績に基づく。インフルエンザ流行シーズンにインフルエンザ予防のために oseltamivir を 6 週間投与（以下「6 週モデル」と言う）。

(2)接触後 7 日間投与モデル：海外試験成績に基づく。インフルエンザ感染者と接触し，48 時間以内に oseltamivir 7 日間投与（以下「7 日モデル」と言う）。

両モデルとも，効果指標については，インフルエンザ罹患数，肺炎罹患数を用い，費用—効果分析を行った。インフルエンザに関する経済評価において最も重要なパラメータは，「肺炎」あるいは「死亡」である。ワクチンの経済評価においても，「死亡」

が健康結果に関する主たるパラメータとして用いられているが，<sup>4)</sup> 死亡率の国内データがないため，oseltamivir の治療に対する臨床試験，経済評価で用いられたパラメータである「肺炎」をモデルに組み入れた。

虚弱高齢者においては，非高齢者と比べ，インフルエンザ感染率，肺炎合併の確率，合併症治療の医療費などが高くなり経済的なインパクトは非高齢者以上に重要と考えられる。そこで分析対象集団については，高齢者を始めとするハイリスク集団での分析が重要であるが，oseltamivir のハイリスク集団を対象とした臨床試験は国内では実施されておらず，データが得られないことから，分析においては，国内の臨床試験をベースに非高齢者（18 歳から 65 歳）を対象とした分析を実施した。

分析時間軸（time horizon）は，各モデルとも投与期間（6 週間及び 7 日間）とし，その期間中に発生したイベント（インフルエンザ並びに肺炎）とそれらに関する費用を勘案した。

## 2. モデルと主要パラメータ，分析における前提

**2-1. 6 週モデル** 本分析では，oseltamivir，ワクチン，無処置（本剤の臨床試験における対照，プラセボ投与）のそれぞれを代替案として 3 群間の比較を行うこととし，臨床試験から得られたデータをもとに判断分析モデルを作成した（Fig. 1）。

各群ともインフルエンザ罹患，肺炎合併をモデル

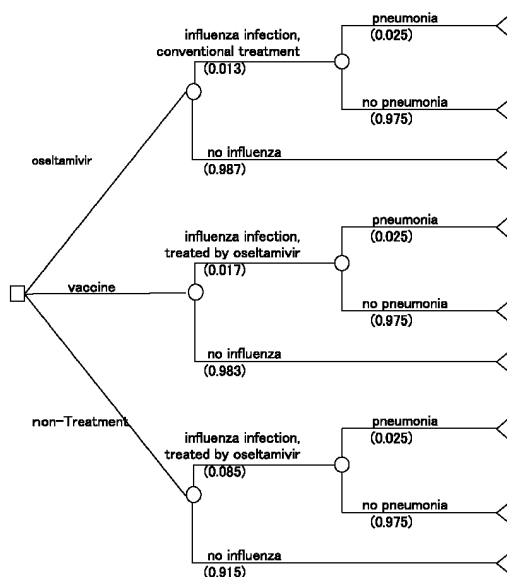


Fig. 1. Decision Analysis Model for 6 Week Model

に組み入れた。本剤の副作用・有害事象については、上腹部痛、下痢、嘔吐などの消化器症状が認められているが、多くは、軽度であり無処置で消失していることから、モデルに組み入れなかった。インフルエンザ罹患後の治療については、oseltamivir 群では、外来においてインフルエンザの迅速診断並びに血液検査などが実施されるとともに薬物による対症療法がなされることとした。他の2群では、検査については oseltamivir 群と同様であるが、インフルエンザ治療には、oseltamivir が投与されることとした。

インフルエンザ罹患率については、臨床試験のインフルエンザ感染率を用いることとし、インフルエンザウイルス感染に加え、37.5°C以上の発熱とインフルエンザ症状を認めるものの発現率を指している。臨床試験での oseltamivir 群のインフルエンザ感染率 1.3% (2/155)、プラセボ群の感染率 8.5% (13/153) をもとに、RRR (相対リスク低下率=1-(治療薬でのリスク低下率)/(対照群でのリスク低下率)) を計算し、ベースライン分析では RRR=84.7%とした。また、ワクチンについては、「厚生省 2000 年度インフルエンザ対策キャンペーン」ホームページに掲載されている国内並びに海外文献のデータをもとに RRR=80%とした。インフルエンザ感染者が肺炎を罹患する確率については、先行研究<sup>3)</sup>では、プラセボ群 5%、oseltamivir 群 2.5%としているが、本分析では、oseltamivir 群以外はいずれも本剤にてインフルエンザ治療が行われるとの前提のため、いずれの群でも肺炎罹患の確率を 2.5%とした。

**2-2. 7日モデル** わが国においては、接触後感染予防投与に関するデータは存在しないため、感染予防効果については、北米並びに欧州で実施された家族内感染予防に関する oseltamivir 予防効果成績<sup>6)</sup>を用いて接触後感染予防の判断分析モデルを作成した (Fig. 2)。代替案は、oseltamivir 7日間投与と無処置であり、6週モデルと同様インフルエンザと肺炎それぞれの罹患をモデルに組み込み、oseltamivir 予防投与後にインフルエンザ罹患の場合の治療は対症療法、無処置群では oseltamivir による治療とした。

インフルエンザ罹患率は、同試験成績をもとに、ベースライン分析では無処置でのインフルエンザ罹

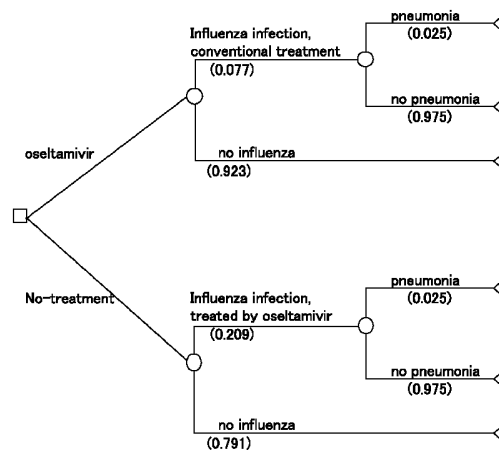


Fig. 2. Decision Analysis Model for 7 Day Model

患者率を 8.5%とし、oseltamivir の無処置群に対する RRR=63.2%とした。インフルエンザ罹患後の予後については、6週モデルと同様に肺炎をモデルに組み込み、肺炎罹患率は本剤、無処置とも 2.5%とした。

**3. 分析視点と費用** 分析は、社会の立場としたが、費用は原則として診療報酬点数をベースとし、2002年4月改定の診療報酬点数並びに薬価を用いた。また、インフルエンザ、肺炎による生産性費用も加えた。なお、本剤の予防投与に関しては健康保険の対象外となる可能性が高いが、本分析では診療報酬点数で計算した金額が費用として発生するものとし、薬剤については、いずれも診療所、医薬分業にて処方され、調剤は集中率 70%未満、4000件以下の調剤薬局にて行われるとの前提で計算した。

**3-1. 予防費用** Oseltamivir の予防投与では、75 mg 1カプセルを投与することとした。各モデルでの投与方法、診療報酬をベースに算定した金額は以下の通りである。

(1) 6週モデル：Oseltamivir 75 mg 1カプセル 6週間投与。1回の処方では6週分の処方 21760円 (初診料 (診療所) 270点、処方せん料 69点、調剤 1837点) とした。

(2) 7日モデル：接触後 48時間以内に oseltamivir 75 mg 1カプセル 7日間分 7740円 (初診料 (診療所) 270点、処方せん料 69点、調剤 435点) とした。

また、ワクチンについては、自治体による費用、個人負担が異なっており、投与回数も 1-2回投与されているものの、費用についての正確なデータが

得られない。そこで、埼玉県の自己負担額<sup>7)</sup>を参考に5000円とした。

**3-2. インフルエンザ治療費用** インフルエンザ罹患後2回の受診があり、インフルエンザ迅速診断が実施され、抗炎症剤等の薬剤が投与されるとのモデルケースを想定し、診療報酬点数により計算した。Oseltamivirによる予防投与が行われない6週モデルのワクチン群、無処置群、7日モデルの無処置群では、oseltamivirによりインフルエンザ治療が行われることとし、75 mg カプセル 1日2回5日間投与の費用を加えた。

なお、6週モデルでは、インフルエンザ治療のための最初の受診は「初診」とし、7日モデルでは、同一月に同じ医療機関を受診する前提でインフルエンザ治療のための受診はいずれも「再診」とした。各モデルの医療費をTable 1に示した。

**3-3. 肺炎治療費** 入院治療が行われるものとし、2001年の厚生労働省試行診断群分類の点数26109点(番号04017:細菌性肺炎,急性気管支炎,急性細気管支炎,人工呼吸なし)を用い、261090円とした。

**3-4. 生産性費用** 治療における臨床試験成績から、インフルエンザによる休業時間を20.0時間とした。肺炎の場合の休業日数は、試行診断群分類における平均入院期間は9.10日であり、これをもとに10日休業するものとした。これらの時間損失に平成14年度版賃金センサスの全産業平均時給(産業計の「所定内給与額」/「所定内実労働時間数」)1834円を用いて生産性費用を産出した。ただし、休業日数については土曜・日曜、休日を勘案し、10日のうちの2日間は休日として8日間(64時間)分を生産性費用とした。

## 結 果

### 1. 6週モデル

**1-1. ベースライン分析** 1000人に対するベースライン分析の結果は、インフルエンザ罹患数がoseltamivir群13.0人、ワクチン群17.0人、無処置群85.0人であり、肺炎罹患数では、oseltamivir群0.3人、ワクチン群0.4人、無処置群2.1人であった。また、費用について見るとインフルエンザ予防に係わる費用と医療費とを合わせた直接費の1人当たりの期待費用は、oseltamivir群22007円、ワクチン群5392円、無処置群1962円、生産性費用も含む総費用の期待費用では、oseltamivir群22522円、ワクチン群6066円、無処置群5330円であった(Table 2)。

**1-2. 感度分析** インフルエンザの罹患率については、年度や集団によって異なると考えられる。また、ワクチンについては、抗体が一致しない場合は、罹患率に影響を与える。そこで、感度分析は、無処置群における罹患率を0—100%に、また、ワクチンの奏効率として、ワクチン群の無処置に対するインフルエンザ罹患率のRRRを0—100%で、それぞれ感度分析を行った(Fig. 3)。

無処置罹患率に対する感度分析: Oseltamivir群、ワクチン群とも、無処置に対するRRRを用いたモデルであるため、無処置の罹患率が上昇するに従って、両群のインフルエンザ罹患も増加する。直

Table 1. Medical Cost for Influenza Treatment  
(Unit: Yen)

6 week model	Oseltamivir	Vaccine/ Non-treatment
Initial visit		
Physicians fee	2700	2700
Prescription	690	690
Influenza diagnosis	3000	3000
Drug dispense	2460	6510
Subtotal	8850	12900
Second and/or more		
Physicians fee	810	810
Prescription	690	690
Drug dispense	2160	2160
Subtotal	3660	3660
Total	12510	16560
7 day model	Oseltamivir	Non-treatment
Initial visit		
Physicians fee	810	2700
Prescription	690	690
Influenza diagnosis	3000	3000
Drug dispense	2460	6510
Subtotal	6960	12900
Second and/or more		
Physicians fee	810	810
Prescription	690	690
Drug dispense	2160	2160
Subtotal	3660	3660
Total	10620	16560

Table 2. Spread Sheet Model for 6 Week Model

	Osetamivir	Vaccine	Non-treatment
Clinical outcomes			
A1 Influenza incidence	1.3%	1.7%	8.5%
A2 Pneumonia incidence	2.5%	2.5%	2.5%
Number of the analysis (B0)			
B1 No infection ( $B0 \times (1 - A1)$ )	987.0	983.0	915.0
B2 Influenza ( $B0 \times A1$ )	13.0	17.0	85.0
B3 Pneumonia ( $B2 \times A2$ )	0.3	0.4	2.1
Costs (Yen)			
C1 Costs of influenza prevention	21760	5000	0
C1.1 Osetamivir	21760	0	0
C1.2 Vaccine	0	5000	0
C2 Medical cost of influenza treatment	12510	16560	16560
C3 Medical cost of pneumonia	261090	261090	261090
C4 Productivity costs			
C4.1 Absenteeism due to influenza	36680	36680	36680
C4.2 Absenteeism due to pneumonia	117376	117376	117376
Expected costs (Yen/person)			
D1 Direct costs	22007	5392	1962
D1.1 Cost of influenza prevention ( $B0 \times C1$ )	21760	5000	0
D1.2 Cost of influenza treatment ( $B2 \times C2$ )	163	282	1408
D1.3 Cost of pneumonia ( $B3 \times C3$ )	85	111	555
D2 Productivity costs	515	673	3367
D2.1 Absenteeism due to influenza ( $B2 \times C4.1$ )	477	624	3118
D2.2 Absenteeism due to pneumonia ( $B3 \times C4.2$ )	38	50	249
D3 Total cost ( $D1 + D2$ )	22522	6066	5330

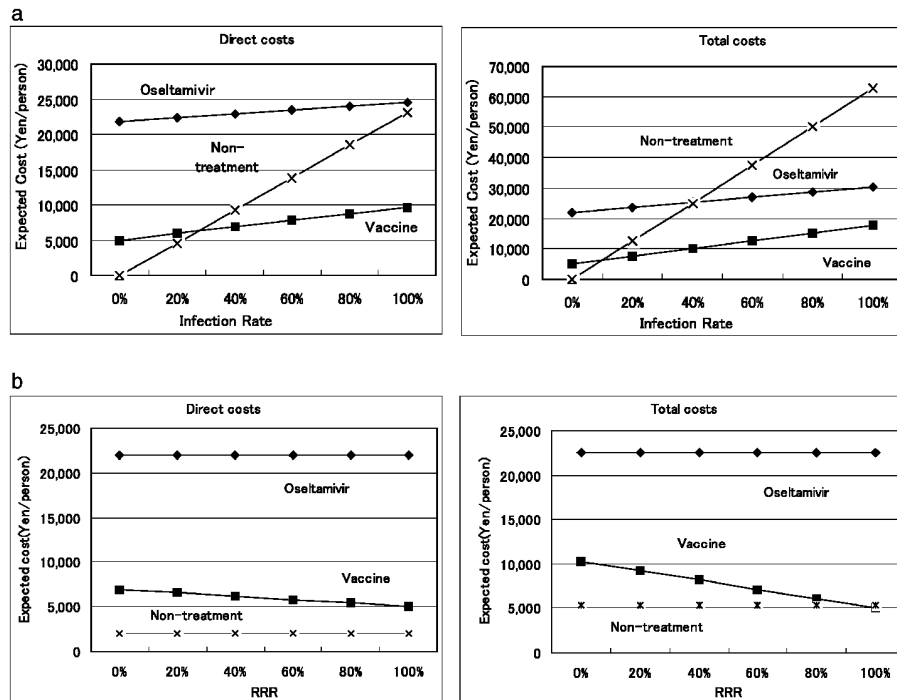


Fig. 3. Sensitivity Analyses for 6 Week Model

a: One-way sensitivity analysis by influenza infection rate in the non-treatment group, b: One-way sensitivity analysis by effectiveness of vaccination (RRR).

接費で見た場合、oseltamivir 群の費用がワクチン群、無処置群いずれの費用を下回ることはないが、ワクチン・無処置群間の比較では、罹患率 28%を超える場合、ワクチンは無処置群より費用削減になる。一方、総費用では、oseltamivir 群の費用がワクチン群の費用を下回ることはないが、oseltamivir 群と無処置群との比較では、罹患率が 41%を超える場合は oseltamivir 群が費用削減となり、ワクチン群と無処置群との比較では、無処置群の罹患率が 10%を超える場合はワクチン群が費用削減となるとの結果であった。

ワクチン奏効率に対する感度分析：無処置群における罹患率を 8.5%として、RRR：0—100%の範囲で感度分析を行った。直接費、総費用のいずれにおいても、oseltamivir 群はワクチン群並びに無処置群に比べて費用削減となることはなかった。また、ワクチン群と無処置群との比較では、直接費でワクチン群が無処置群の費用を下回ることはないが、総費用では、RRR が 94%を超える場合は、ワクチン群が費用削減となる結果であった。

## 2. 7日モデル

**2-1. ベースライン分析** 1000 人に対するベースライン分析の結果は、インフルエンザ罹患が oseltamivir 群 77.0 人、無処置群 209.0 人であり、肺炎を合併するものは、oseltamivir 群 1.9 人、無処置群 5.2 人であった。また、費用について見るとインフルエンザ予防に係わる費用と医療費とを合わせた直接費の 1 人当たりの期待費用は、oseltamivir 群 9060 円、無処置群 4825 円、生産性費用も含む総費用の期待費用では、oseltamivir 群 12111 円、無処置群 13105 円であった (Table 3)。

**2-2. 感度分析** 無処置群の感染確率を変化させ、1 方向感度分析を行った。感染確率が 19%を超えると総費用で、47%を超えると直接費でも oseltamivir 投与が費用削減となる結果であった (Fig. 4)。なお、肺炎罹患率も治療方法に影響を受ける可能性があるが、oseltamivir 群で対症療法を行った場合の肺炎罹患率を 5%にした場合の感度分析では、直接費 9563 円、総費用 12839 円と、結果が逆転することはない。

Table 3. Spread Sheet Model for 7 Day Model

	Oseltamivir	Non-treatment
Clinical outcomes		
A1 Influenza incidence	7.7%	20.9%
A2 Pneumonia incidence	2.5%	2.5%
Number of the analysis (B0)		
B1 No infection ( $B0 \times (1 - A1)$ )	1000	1000
B2 Influenza ( $B0 \times A1$ )	923.0	791.0
B3 Pneumonia ( $B2 \times A2$ )	77.0	209.0
Costs (Yen/person)		
C1 Costs of influenza prevention by oseltamivir	1.9	5.2
C2 Medical cost of influenza treatment	7740	0
C3 Medical cost of pneumonia	10620	16560
C4 Productivity costs	261090	261090
C4.1 Absenteeism due to influenza	36680	36680
C4.2 Absenteeism due to pneumonia	117376	117376
Expected costs (Yen/person)		
D1 Direct costs	9060	4825
D1.1 Cost of influenza prevention ( $B0 \times C1$ )	7740	0
D1.2 Cost of influenza treatment ( $B2 \times C2$ )	818	3461
D1.3 Cost of pneumonia ( $B3 \times C3$ )	503	1364
D2 Productivity costs	3050	8279
D2.1 Absenteeism due to influenza ( $B2 \times C4.1$ )	2824	7666
D2.2 Absenteeism due to pneumonia ( $B3 \times C4.2$ )	226	613
D3 Total cost (D1 + D2)	12111	13105

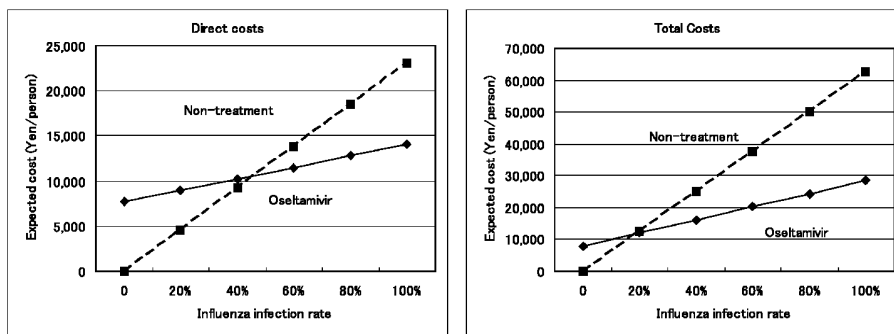


Fig. 4. Sensitivity Analyses for 7 Day Model

Table 4. Cost-Effectiveness Analyses-Comparison between Models (Baseline Analysis)

	6 week model			7 day mode	
	Oseltamivir	Vaccine	Non-treatment	Oseltamivir	Non-treatment
Expected outcome (Number of influenza infection; /1000 person)	13.0	17.0	85.0	77.0	209.0
Expected outcome (Number of pneumonia; /1000 person)	0.3	0.4	2.1	1.9	5.2
Expected cost (Direct cost; Yen/person)	22007	5392	1962	9060	4825
Expected cost (Total cost; Yen/person)	22522	6066	53340	12111	13105
Incremental outcome (Number of influenza infection; /1000 person)	-4.0	-68.0		-132.0	
Incremental outcome (Number of pneumonia; /1000 person)	-0.1	-1.7		-3.3	
Incremental cost (Direct cost; Yen/person)	16615	3458		4235	
Incremental cost (Total cost; Yen/person)	16456	736		-994	

3. モデル比較 各モデルでのベースライン分析結果を Table 4 にまとめて示した. 効果指標としては 1000 人当たりのインフルエンザ感染患者数, 肺炎患者数の増減, 費用は, 直接費と総費用のそれぞれを計算した.

増分効果・増分費用の結果は, 6 週モデルでは, 例えばインフルエンザ罹患数で見た場合, ワクチン群の増分効果は無処置群との差 (インフルエンザ罹患数の減少) で表され, oseltamivir 群ではワクチン群との差として表されている. すなわち, 6 週モデルでは, oseltamivir 群はワクチン群に比べインフルエンザ罹患数, 肺炎罹患数のいずれも減少させるが, 直接費, 総費用のいずれにおいても費用増となる結果であった.

これに対して, 7 日モデルでは, oseltamivir 群はインフルエンザ罹患数, 肺炎罹患数のいずれも無処置群に比べ減少させ, 直接費で見ると費用増であるが, 総費用では費用削減となる結果であった. すなわち, 7 日モデルにおいて総費用との比較で見た場合は, 効果も優れ, 同時に費用も減少しており,

「優位 (dominant)」であった.

### 考 察

インフルエンザは, インフルエンザウイルスを原因とし, 高度の発熱, 頭痛, 腰痛, 筋肉痛, 全身倦怠感などの全身症状が現れ, これらの症状と同時に, あるいはやや遅れて, 鼻汁, 咽頭痛, 咳などの呼吸器症状が現れる.

インフルエンザが通常の「かぜ」と異なる点は, かぜはライノウイルスやコロナウイルス等の感染によって起こり, 全身症状はあまり見られず, 重症化の頻度もインフルエンザほど高くないのに対し, インフルエンザでは, 急激な発熱とともに, 気管支炎, 肺炎などの併発により重症化することが多いとの特徴がある. また, インフルエンザは流行が始まると, 短期間に小児から高齢者まで膨大な数の感染者を発生させ, その流行により 65 歳以上の高齢者での死亡率が通常より高くなることも指摘されている.

インフルエンザに対する科学的な予防方法として

インフルエンザワクチンが認められているが、はしか、天然痘ワクチンのように発病をほぼ確実に阻止するほどの効果は期待できない。さらにインフルエンザウイルスは年々その抗原性が変化するため、わが国では、毎年インフルエンザシーズンの終わり頃に WHO からの情報及び日本国内の流行情報などに基づいて、次シーズンのワクチン製造株が選定され、製造にとりかかる。

このため、次シーズンの流行株の予測がはずれた場合には、ワクチンの予防効果は十分に得られないことや、ワクチンを注射しても、気道粘膜で働く抗体 (IgA) と血液中の抗体 (IgG) は、種類が異なるため、血液中に抗体が十分にあっても、気道粘膜では抗体の効果が弱い場合があり、発症を予防できないことがある。健常成人である軍隊での治療実験などから、70—90%の発病予防効果があると報告されており、発病しても、症状の重症化を抑え、死亡の減少を抑えたとされている。

インフルエンザワクチンは、通常、2回に分けて接種され、費用は1回当たり5000円程度かかるとされるが、予防接種法による接種対象となる以下のものについては、費用の一部が市町村から補助されるため、個人負担は市町村によって異なる。例えば、埼玉県の2001年度の場合、1回目3830円、2回目1940円であるが、65歳以上では公費負担により1回の自己負担額は1000円程度となっている。<sup>7)</sup>

インフルエンザ予防については、インフルエンザワクチンの投与が広く行われているが、そのウイルス及び被接種者の要因による予防効果、供給・接種体制、さらに新型ウイルス出現によるパンデミック等、ワクチンによる予防は完全なものでなく、これを補完する安全で有効な抗ウイルス剤による予防の必要性はいなめない。

抗A型インフルエンザ薬であるアマンタジン (amantadine) は、A型ウイルスの表面にあるM2蛋白に作用してインフルエンザウイルスの細胞への侵入を阻止し、抗ウイルス作用を発揮するが、インフルエンザBに対しては無効である。

インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼの作用を阻害することによって、細胞内で感染増殖したウイルスが細胞外に放出されることを抑制し、結果として、症状の重症化防止、罹患期間の短縮がもたらされる。粉剤で吸入によって投与される抗ウイル

ス作用を発揮する zanamivir が、1999年12月に、ついで、経口投与可能な oseltamivir がわが国で認可されている。Zanamivir, oseltamivir とともに A, B 両型に対して作用し、インフルエンザ治療薬としての保険使用が可能となっている。本剤のインフルエンザ予防 (発症抑制) に対する臨床試験は、プラセボを対照とした二重盲検ランダム化比較試験 (DB-RCT) にて実施され、oseltamivir 75 mg 1日1回6週間投与により、プラセボに比べ明らかにインフルエンザ感染を抑制させたとされているが、実際のインフルエンザ予防のための投与については、海外の使用方法を見ても、ハイリスク集団に対してインフルエンザ流行シーズンを通しての予防、集団での共同生活者がインフルエンザ感染したとき、その患者がウイルスを放出している伝播リスクの高い期間、そのリスクを減少させるべく、インフルエンザ感染者と接触後の短期間予防使用などいくつかの使用法が考え得る。

そこでインフルエンザ予防のための経済評価に当たっては、いくつかの投与場面を想定したモデル設定が必要である。今回は、インフルエンザ予防における oseltamivir の経済評価のために2つのモデルを作成し、検討した。

結果は、oseltamivir を接触後感染の予防に使う場合が最も経済的に優れており、6週モデルについてはワクチン接種が優れることが予想される結果であった。ただし、ベースライン分析の費用比較では、7日モデル (接触後感染における予防投与) であっても、直接費では医療費増であり、6週モデルでは、いずれも oseltamivir 投与は費用増になる結果であった。

一方、感度分析は、無処置群でのインフルエンザ罹患率並びにワクチンの効果のそれぞれについて行った。インフルエンザ罹患率が100%とは、なにもしなければ居住者の100%がインフルエンザに罹患する状態である。ワクチンの効果は、無処置群に対する RRR (相対リスク低下率) により示しており、RRR=1.0 とは、ワクチンによって100%インフルエンザ罹患を抑制する状態、RRR=0.0 はワクチンが全く奏功しない状態を表す。これらの状態は、現実には存在しないものと思われるが、感度分析を行って、oseltamivir 群が優位となる状況を検討した。ただし、7日モデルでは、モデル上、ワクチン



の奏功率が oseltamivir の効果、経済性に影響しないため、無処置群でのインフルエンザ罹患率のみで感度分析を行った。

6 週モデルにおいて直接費で見た場合、インフルエンザ罹患率が 0—100% のいずれの範囲でも、oseltamivir 群はワクチン群、無処置群のいずれより費用増となる結果であった。これは、調剤技術料などを加えた場合、oseltamivir がワクチンの約 8 倍の費用がかかることによるものと考えられる。

一方、7 日モデルについて見ると、無処置の感染率が 47% を超える場合、直接費で見ても oseltamivir 投与が費用削減になる結果であった。

Oseltamivir を使用することが望ましいと予想される対象集団は、高齢者、虚弱者などの高リスクの集団、特に介護施設のような共同生活を営む施設内であり、このような施設では、インフルエンザが急速に伝播する危険性が高く、そのような条件下での oseltamivir の使用意義が高いものと思われる。しかしながら、国内では高齢者を対象とした経済評価のためのデータがなかった。高齢者については、インフルエンザ感染率が非高齢者に比べ高いことが予想されることから、感度分析においてインフルエンザ感染率を高め推計した場合の結果から簡単な評価が可能であり、インフルエンザや肺炎の治療費が非高齢者と同じとした場合、高齢者の費用対効果は非高齢者より高いものと考えられる。

予防についての分析では、予防のための介入を行わなかった場合、どの程度の発症率になるかが不確定であるとの特徴がある。無処置の感染率については、臨床試験により得られた値であり、予防投与を行う場合、事前に、どの程度の感染率であるかについては正確に予想することは困難である。また、個々の患者での効率的な薬剤の使い方に関しては、個人のリスクへの選好により影響を受ける。例えば、集団でのインフルエンザ発症率について 20% と予測されたとしても、感染を避けたいとする人間には、感染率が「高い」と考えるであろうし、リスクに対する寛容性が高い人間には「低い」と感じられるかもしれない。今回は、こうしたリスクに対する選好度を考慮に入れていないが、効用理論をもとに感染率に対する選好を組み入れた分析をすることも今後検討すべき課題であろう。

インフルエンザ対策、特にインフルエンザ感染に

より重症化しやすい、高齢者、ハイリスク集団では、その感染・発症阻止が第 1 の課題であり、予防の第一選択肢としてワクチンがある。しかし、ワクチン療法も完全ではなく、その補完とし、抗ウイルス剤による予防が考えられる。今回の分析結果より、通常インフルエンザ流行期に長期（6 週）使用するシーズナルな予防はその経済効果においてもワクチンが優れるものと考えられた。

インフルエンザは、家族、学校、老人介護施設等、共同生活を営む場でインフルエンザ患者が発生した場合、周囲の共同生活者への伝播・感染の確率・リスクは高く、この第 1 インフルエンザ患者がウイルスを放出している極めてリスクの高い短期間、周囲の共同生活者が予防使用により、そのリスクを低下させることは、医学・疫学的にも意味のある予防使用法である。今回の分析結果からも、短期間の接触後予防は無処置の場合に比べて健康結果が改善し費用が削減される「優位」な選択肢であった。

ワクチンによる予防はインフルエンザ対策の基本であり、インフルエンザの予防において、本剤はワクチンを補完するものとする。家族内、共同生活を営む介護施設においてインフルエンザ患者が発生した場合の接触後感染予防は、経済性も勘案した本剤の推奨される予防使用方法と考える。

その他特別な場合として、ワクチンの有効性が期待できないような場合（新型ウイルス出現時、ワクチン株と流行株の抗原性が違う、ワクチン接種後の抗体獲得までの期間など）、本剤の予防使用に関しては、当該地域でのインフルエンザの流行状況、個々の高齢者・ハイリスク患者の背景により、そのリスク、ベネフィットを慎重に考慮して使用することが必要と考える。

**謝辞** 臨床試験データご提供にご協力いただいた旧日本ロシュ株式会社（現中外製薬株式会社）に深く感謝申し上げます。また、本論文の要旨は日本薬学会第 123 回年会（長崎）にて発表した。

## REFERENCES

- 1) Kashiwagi S., Kudoh S., Watanabe A., Yoshimura I., *Jpn. Assoc. Infect. Dis.*, **74**, 1044–1061 (2000).
- 2) Kashiwagi S., Kudoh S., Watanabe A.,

- Yoshimura I., *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.*, **74**, 1062–1076 (2000).
- 3) Watanabe A., Kobayashi M., *Jpn. J. Chemother.*, **49**, 95–102 (2001).
  - 4) Meltzer M. I., Cox N. J., Fukuda K., *Emerging Infectious Diseases*, **5**, 659–671 (1999).
  - 5) Ministry of Health Welfare and Labor: (<http://influenza-mhw.sfc.wide.ad.jp>), accessed, 15 December, 2002.
  - 6) Welliver R, Monto A. S., Carewics O., Schatteman E., Hassman M., Hedrick J., Jackson H. C., Huson L., Ward P., Oxford J. S.,: Oseltamivir Post Exposure Prophylaxis Investigator, *JAMA.*, **285**, 748–754 (2001).
  - 7) Saitama-Ken: (<http://www.pref.saitama.jp/A80/BA01/src/medical/pulmonary/wakuchin.htm>), accessed, 15 December, 2002.