

インフルエンザ治療におけるオセルタミビル投与期間に関する 再受診率及び薬剤経済学的評価

山浦克典,^{*,a} 吉原正義^b

Investigation of the Reconsultation Rate and Pharmacoeconomic Evaluation of Period of Influenza Treatment by Oseltamivir

Katsunori YAMAURA^{*,a} and Masayoshi YOSHIHARA^b

Asahi-Chozai Co., Ltd., ^a1-626-1 Higashionaru-cho, Kita-ku, Saitama City 331-0814,
Japan and Yoshihara Medical Clinic, ^b3324 Iwai, Iwai City 306-0631, Japan

(Received June 13, 2003; Accepted July 22, 2003; published online July 24, 2003)

In the epidemic of influenza in fiscal 2002, there was a shortage in Japan of the anti-influenza virus medicine “oseltamivir”. For this reason, many medical institutions were forced to shorten the treatment period with this medication. In this study, we compared the shorter oseltamivir treatment and the indicated 5-day course of treatment with the index for the reconsultation rate and medication dispensing fee from the viewpoint of pharmacoeconomics and clinical effect. Oseltamivir was prescribed for 2, 3 or 5 days for the treatment of influenza, and the rate of reconsultation, type of virus and age were analyzed. The total fees paid to a pharmacy for influenza treatment were also calculated for pharmacoeconomic evaluation. Two-day treated patients had a higher rate of reconsultation compared with the 3- and 5-day treatment groups. Analysis of patients by influenza virus type and age showed no significant difference in reconsultation rate. The total medication dispensing fees for 2-, 3- and 5-day treatment with oseltamivir were 4713, 4755 and 6520 yen, respectively, that of 5-day treatment being significantly higher. These results suggest that 2-day treatment by oseltamivir was significantly high in reconsultation rate, and 5-day treatment was significantly high in medication dispensing fee, so 3-day treatment of influenza by this medicine is the most suitable from the viewpoint of pharmacoeconomics and clinical effect.

Key words—oseltamivir; influenza; pharmacoeconomics; prescription; reconsultation rate

緒 言

インフルエンザは毎年日本国内において12月から3月の間に大流行し、小児ではインフルエンザ脳炎・脳症を、高齢者では肺炎などの重篤な合併症を引き起こす危険性のある呼吸器系感染症である。¹⁾ 近年、インフルエンザウイルスの特効薬となるノイラミニダーゼ阻害剤が開発され、インフルエンザ治療においても特異的な薬物治療が行われるようになり、治療効果も格段に向上した。²⁾

現在日本国内で臨床使用されているノイラミニダーゼ阻害剤は内服薬のオセルタミビルと吸入薬のザナミビル[®]の2剤である。2002年度のインフルエンザ流行シーズンにおいては、オセルタミビル製造

供給メーカーによる供給計画の狂いと、前年より1ヵ月早いインフルエンザの流行により、オセルタミビルの供給滞り問題が発生したことから出荷調整が行われ、全国的にノイラミニダーゼ阻害剤の在庫不足に陥った。³⁾ いずれの薬剤も保険適応は5日間処方であるが、⁴⁾ 全国各地の医療機関において、2日又は3日間処方により在庫不足に対応せざるを得ない状況が多くみられた。⁵⁾ そこで、本研究においては、オセルタミビル供給滞りに伴い、短縮処方された患者の医療費及び治療効果について、適応の5日間処方患者と比較検討した。

方 法

1. 対象 平成14年12月27日から平成15年3月6日の期間、株式会社あさひ調剤系列すみれ薬局(茨城県岩井市)において院外処方せんを受付け

^{a)}株式会社あさひ調剤, ^{b)}吉原内科
e-mail: yamaura@k.vip.co.jp

た患者のうち、オセルタミビルあるいはアマンタジンが処方された患者を対象に、1) 患者年齢、2) 患者性別、3) 抗インフルエンザウイルス薬処方日数、4) 再受診回数、5) 再受診時の処方日数、6) 抗インフルエンザウイルス薬処方時の調剤報酬額、7) 再受診時の調剤報酬額、8) ウイルス型の8項目について調査した。同シーズンに異なる型のウイルスに2回罹患した患者については、別途調査し延べ人数で算出した。患者データは匿名化によりプライバシー保護に配慮して処理した。

2. インフルエンザウイルス型の判定 インフルエンザウイルス型の判別は、吉原内科においてインフルエンザ迅速診断キット、インフルA・B-クイック「生研」(デンカ生研㈱, 東京)あるいはラピットテストFLU AB (第一化学薬品㈱, 東京)を用いて判定した。検体は、患者より鼻腔拭い液を外鼻孔から耳孔を結ぶ線を想定し、正面から鼻腔底に沿って適当な深さにスワブを挿入して採取した。

3. インフルエンザ治療における調剤報酬額の算定 すみれ薬局におけるオセルタミビル処方時の調剤報酬額及び再受診時の調剤報酬額は、レセプトコンピュータ(東日本メディコム㈱, 埼玉)により作成した対象患者の調剤報酬明細より算出した。オセルタミビル処方日数における費用対効果分析は、アウトカムとして治癒率(=100-再受診率)を、費用として総調剤報酬額を用いた。また、費用対効果比は、総調剤報酬額を治癒率で除して求めた。

4. オセルタミビルカプセルの脱カプセル 担当医の判断で、小児に対してオセルタミビルカプセルの脱カプセル処方が成されたケースについては、内径100mmの乳鉢内にオセルタミビルを脱カプセル後、処方1日当たり乳糖0.4gを賦形して、乳棒により十分混合し、自動分割分包機、CP-D-42

(ユヤマ㈱, 大阪)により分包して患者に交付した。交付の際は、苦味が非常に強いため、味覚について服用上の工夫を指導した。

5. 統計処理 数値は平均値±標準偏差で表示し、2群の検定はStudent's *t* testで、多群の検定はBonferroni testにより有意差検定を実施した。再受診率についてはカイ2乗検定を実施した。

結 果

1. 抗インフルエンザウイルス薬処方日数と再受診率 調査期間中、すみれ薬局において処方せんに基づきオセルタミビル及びアマンタジンを交付した患者はそれぞれ234人及び23人、合計257人であった(Table 1)。また、A及びB型ウイルスの両方に罹患した患者は7人であった。患者各群に男女差及び年齢差は見られなかった。再受診率については、オセルタミビルの3日及び5日間処方群の再受診率はそれぞれ27.9%及び24.0%であったのに対し、2日間処方群では43.8%と高率を示し、統計学的にも有意な差が認められた。一方、再受診時の処方日数についてはオセルタミビル処方日数での差は見られなかった。アマンタジン群の再受診率は39.1%と高率であったが、再受診時の処方日数についてはオセルタミビルと差は見られなかった。

2. インフルエンザウイルス型別再受診率の比較 オセルタミビル処方患者234人のうちインフルエンザウイルス型の判定ができた患者は222人(95%)であり、内訳はA型93人(42%)、B型129人(58%)であった。再受診率については、A型(23.7%)よりB型(36.4%)の方が再受診率が12.7%高い傾向が見られた(Table 2)。オセルタミビルの2日間処方の再受診率が高く、比較して3及び5日間処方の再受診率は低いという傾向には、ウ

Table 1. Effect of Antiviral Medication on Reconsultation in Influenza Treatment

Antiviral medication	Days of antiviral treatment	Male (No.)	Female (No.)	Age (year)	Reconsultation rate (%)	Days of prescription/reconsultation
Oseltamivir	2 (N= 48)	36	12	16.8±13.2	43.8	3.71±2.12
	3 (N=136)	61	75	19.0±18.2	27.9	3.37±1.10
	5 (N= 50)	27	23	22.5±20.9	24.0	3.92±2.02
	Subtotal	124	110	19.3±18.0	30.3	3.56±1.62
Amantadine	3.4 (N= 23)	7	16	40.5±18.8	39.1	3.78±1.30

Statistically significant difference was determined by Chi-Square test.

Table 2. Comparison of Reconsultation concerning Influenza Virus Type in Influenza Treatment

Virus type	Days of oseltamivir treatment	Male (No.)	Female (No.)	Age (year)	Reconsultation rate (%)	Days of prescription/reconsultation
A	2 (N= 6)	6	0	12.8±3.1	50.0	6.00±5.20
	3 (N=59)	28	31	25.6±20.7	20.3	3.75±1.42
	5 (N=28)	12	16	24.4±25.3	25.0	3.86±1.46
	Subtotal	46	47	24.4±21.5	23.7	4.09±2.20
B	2 (N=41)	30	11	17.3±8.1	43.9	3.33±1.03
	3 (N=70)	31	39	13.1±8.6	34.3	3.21±0.93
	5 (N=18)	12	6	19.3±17.4	27.8	4.00±2.83
	Subtotal	73	56	15.3±13.6	36.4	3.34±1.26

Table 3. Comparison of Reconsultation concerning Generation in Influenza Treatment

Generation	Days of oseltamivir treatment	Male (No.)	Female (No.)	Age (year)	Reconsultation rate (%)	Days of prescription/reconsultation
Child	2 (N=34)	29	5	10.9±2.6	44.1	3.27±1.03
	3 (N=84)	39	45	7.8±4.4	27.4	3.26±0.96
	5 (N=28)	13	15	9.0±4.0	28.6	3.25±1.16
	Subtotal	81	65	8.7±4.0	31.5	3.26±1.00
Adult	2 (N=14)	7	7	31.1±12.9	42.9	4.83±3.60
	3 (N=52)	22	30	37.0±16.5	28.8	3.53±1.30
	5 (N=22)	14	8	39.8±21.5	18.2	5.25±2.87
	Subtotal	43	45	36.8±18.1	28.4	4.12±2.30

イルス型による違いは見られなかった (Table 2)。再受診時の平均処方日数は、A 型及び B 型それぞれ 4.1 及び 3.3 日であり、A 型の方が 0.8 日長い傾向が見られた。

3. 小児・成人別再受診率の比較 オセルタミビル処方患者 234 人を年齢別に解析すると、15 歳未満の小児及び 15 歳以上の成人はそれぞれ 146 人 (62.4%) 及び 88 人 (37.6%) であった。再受診率において、小児、成人間に差は見られなかった。オセルタミビルの 2 日間処方の再受診率が高く、比較して 3 及び 5 日間処方の再受診率は低いという傾向に、小児、成人間に違いは見られなかった (Table 3)。再受診時の平均処方日数は、小児及び成人それぞれ 3.3 及び 4.1 日であり、成人の方が 0.8 日長い傾向が見られた。

4. 9 歳未満の小児におけるオセルタミビル脱カプセルとドライシロップ処方時の再受診率 オセルタミビルを 3 日間処方した 9 歳未満の小児患者を

対象に、剤型別に解析したところ、再受診率は脱カプセル及びドライシロップそれぞれ 30.8% 及び 28.6% と差は見られなかった (Table 4)。再受診時の平均処方日数においても、脱カプセル及びドライシロップそれぞれ 3.3 日及び 3.0 日と差は見られなかった。

5. オセルタミビル処方日数と調剤報酬額 すみれ薬局におけるインフルエンザ罹患患者の調剤報酬額をオセルタミビル処方日数別に解析したところ、オセルタミビル処方時の調剤報酬額において 2 日、3 日及び 5 日間処方それぞれ 3207 円、3783 円及び 5616 円と処方日数が増えるに従って、それぞれ有意差をもって増加した (Table 5)。再受診時の調剤報酬額は 2 日、3 日及び 5 日間処方それぞれ 1506 円、972 円及び 904 円と 2 日間処方の高額傾向が見られた。総調剤報酬額は 2 日、3 日及び 5 日間処方それぞれ 4713 円、4755 円及び 6520 円であり、5 日間処方は 2 日及び 3 日間処方に比較して有意に

Table 4. Comparison of Reconsultation concerning Dosage Form in Influenza Patients Aged under 9th

Dosage form	Days of oseltamivir treatment	Male (No.)	Female (No.)	Type A (No.)	Type B (No.)	Age (year)	Reconsultation rate (%)	Days of prescription/reconsultation
Crushing capsule	3 (N=26)	9	17	4	21	7.0±1.6	30.8	3.25±1.16
Dry syrup	3 (N=28)	12	16	10	17	3.8±2.4		

Statistically significant difference was determined by Student's *t* test.

Table 5. Days of Oseltamivir Treatment and Per Capita Medical Cost in Pharmacy

Oseltamivir treatment (day)	Per capita medical cost in pharmacy (yen)		
	First consultation	Reconsultation	Total consultation
2 (N= 48)	$p < 0.001$ $\left[\begin{array}{l} 3207 \pm 816 \\ 3783 \pm 937 \\ 5616 \pm 1108 \end{array} \right] p < 0.01$ $p < 0.001$	1506 ± 2191	$p < 0.001$ $\left[\begin{array}{l} 4713 \pm 2399 \\ 4755 \pm 1939 \\ 6520 \pm 2240 \end{array} \right] p < 0.001$
3 (N=136)		972 ± 1712	
5 (N= 50)		904 ± 1842	

Statistically significant difference was determined by Bonferroni test.

高額であったことが明らかとなった。

また、オセルタミビル処方日数における費用対効果分析をすべく、治癒率と総調剤報酬額をプロットし、その傾きより費用対効果比を求めたところ、2日、3日及び5日間処方それぞれ 83.9、66.0 及び 85.8 であり、3日間処方が最も小さな値を示した (Fig. 1)。

考 察

2002 年度のインフルエンザ流行シーズンにおいては、小児用のオセルタミビルドライシロップが、供給メーカーの製造過程で品質上の問題が発生して生産が遅れ、当初の供給計画に狂いが生じた。追い打ちをかけるように、前年より 1 ヶ月も早くインフルエンザが流行し、供給遅れに流行時期が早まったことが重なり、一気に不足する事態になった。³⁾ このような製剤供給メーカーによる、供給滞り問題が発生したことからオセルタミビルの出荷調整が行われ、全国的に在庫不足に陥った。

そのため、全国の医療機関において適応上 5 日間処方するところを 2 日あるいは 3 日間処方により対応したり、⁶⁾ 特に供給不足の著しかった、小児用のオセルタミビルドライシロップに対しては担当医の判断でオセルタミビルカプセルを脱カプセルして用量調整し、投与するケースが多くみられた。⁷⁾

今回の検討において、小児に対するオセルタミビルの再受診率はドライシロップと脱カプセルの剤形

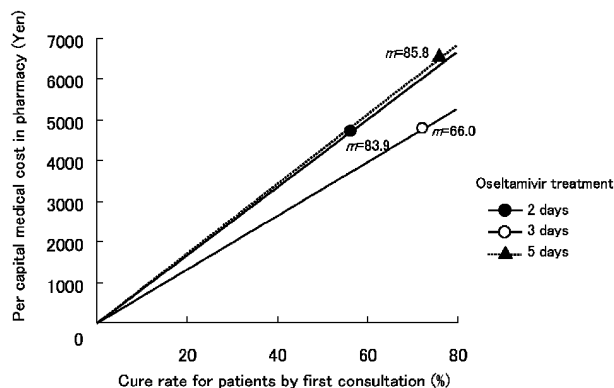


Fig. 1. Cost-benefit Relationship on the Period of Influenza Treatment by Oseltamivir

Data are expressed as the mean of cure rate by first consultation and per capita total medical cost in pharmacy. *m*: the slopes of the each line.

間で差は見られなかった (Table 4)。調剤報酬額においても差は見られなかったが、患者の平均年齢は脱カプセル群が有意に高かったことから、ドライシロップ群に比較して投与量が多かったと考えられ、同年齢の比較では脱カプセル群の方が低額になると思われる。

欧米における 65 歳未満の健常人のインフルエンザワクチン接種効果は 70—90% と報告されている。⁸⁾ また、わが国におけるワクチン接種の副作用頻度は、2000 年度に 82 人 (うち死亡 3 人)、2001 年度は 87 人 (同 4 人) で、10 歳未満の小児と 60 歳以上の高齢者が全体の約 65% を占め、死亡例は

いずれも 60 歳以上であった。⁹⁾ ワクチン接種者数は年間 1000 万人以上とみられるため、副作用による死亡率は 0.00004% 程度である。50 歳未満のインフルエンザ関連死亡率が 0.0006%、50 歳以上 65 歳未満で 0.008%、さらに 65 歳以上では 0.1% であることから、¹⁰⁾ これと比較してワクチン接種の副作用による死亡率は著しく低率である。また、インフルエンザ及び合併症による死亡者の 90% 以上は 65 歳以上の高齢者であり、^{11,12)} インフルエンザ治療にかかる年間医療費 5,272 億円のうち 65 歳以上は 483 億円 (9.2%) であることから、日本では 2001 年にインフルエンザワクチン接種が予防接種法の二類疾病として位置付けられ、65 歳以上の高齢者と 60 歳以上 65 歳未満で厚生労働省令の定めるハイリスク者の中で希望者を対象に推進されている。¹³⁾

本検討の結果、再受診率において 3 日と 5 日間処方間に差は見られなかった。しかしながら、処方期間を 3 日間に短縮することにより、ノイラミニダーゼ活性の阻害が弱まり、家族や同僚に対する感染率は 5 日間処方に比べて高まる可能性が考えられる。また、本検討の期間中、A 及び B 型インフルエンザウイルスの両方に罹患した患者は 7 人存在したが、これらの患者は 2 人分の治療期間と医療費を要したことになる。しかし、インフルエンザワクチン接種により、家族・同僚間の感染や同シーズンにおける別型ウイルスの複数回感染を予防できることから、高齢者や小児などのハイリスク者を中心にワクチン接種を普及させることで、これらの問題は解決されると思われる。

今回の検討結果より、2 日間処方では再受診率が高まってしまい、5 日間処方は調剤報酬額が有意に高額になること、さらに費用対効果比は 3 日間処方

が最も小さかったことから、オセルタミビルは 3 日間処方が、臨床効果及び薬剤経済学的観点において、最も優れていると考えられた。

REFERENCES

- 1) Rennels M. B., Meissner H. C., *Pediatrics*, **110**, e80 (2002).
- 2) Centers for Disease Control and Prevention., Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections, *MMWR Recomm. Rep.*, **48(RR-14)**, 1-9 (1999).
- 3) Ministry of Health, Labour and Welfare, 17 Jan., 2003.
- 4) Package insert of "Tamiflu," Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
- 5) Ministry of Health, Labour and Welfare, 7 Mar., 2003.
- 6) *The Ryukyu Shinpo*, 30 Jan., 2003.
- 7) *The Sankei Shimbun*, 8 Feb., 2003.
- 8) Bridges C. B., Fukuda K., Uyeki T. M., Cox N. J., Singleton J. A., *MMWR Recomm. Rep.*, **51(RR-3)**, 1-31 (2002).
- 9) *Mainichi Daily News*, 5 Feb., 2003.
- 10) Bridges C. B., Harper S. A., Fukuda K., Uyeki T. M., Cox N. J., Singleton J. A., *MMWR Recomm. Rep.*, **52(RR-8)**, 1-34 (2003).
- 11) Thompson W. W., Shay D. K., Weintraub E., Brammer L., Cox N., Anderson L. J., Fukuda K., *JAMA.*, **289**, 179-186 (2003).
- 12) Simonsen L., Clarke M. J., Schonberger L. B., Arden N. H., Cox N. J., Fukuda K., *J. Infect. Dis.*, **178**, 53-60 (1998).
- 13) Ministry of Health, Labour and Welfare, 7 Nov., 2001.