

新型インフルエンザに対する抗ウイルス薬備蓄に関する系統的評価のエビデンスの検討

研究分担者 田辺正樹 三重大学医学部医学系研究科 リサーチアソシエイト

研究要旨

国及び都道府県は、新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を行っている。備蓄政策のエビデンス収集にあたり、備蓄量の算定根拠の1つとなっている重症患者への倍量・倍期間投与治療の有効性について、季節性インフルエンザの重症患者に対するオセルタミビル投与に関してliterature reviewを実施した。また、備蓄薬剤の種類を検討するにあたり、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）オープンデータおよび販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用動向調査を実施した。

A. 研究の目的及び背景

本研究の目的は、新型インフルエンザを季節性インフルエンザに置き換え重症患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関するliterature reviewを行うこと、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)オープンデータおよび販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なうことである。

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関する検討にあたっては、以下の背景がある。

平成17年度から、国は新型インフルエンザ対策として、抗インフルエンザウイルス薬の備蓄を開始した。備蓄薬はタミフル®であり、目標量は、国民の23%に相当する2500万人分とした。その後も議論が重ねられ、平成20年度、備蓄目標量を国民の45%に相当する量に変更した。また、新型インフルエンザ発生時、タミフル®に耐性化したウイルスの流行の懸念もあったことから、備蓄量の一部にリレンザ®の導入を決定した。平成24年度にはリレンザ®の割合を全体の備蓄量の20%まで引き上げ、タミフルに耐性化したウイルスへの対応とした。

平成25年4月に新型インフルエンザ等対策特別措置法（以下、「特措法」）が施行され、また、同年6月に新型インフルエンザ等対策政府行動計画（以下、「政府行動計画」）及び、新型インフルエンザ等対策ガイドライン（以下、「ガイドライン」）が策定され、新型インフルエンザ等（新型インフルエンザ及び新感染症）が発生した場合の、新たな対応方針が示された。

国及び都道府県で備蓄している一部の抗インフルエンザウイルス薬の有効期限が平成28

年度に切れることから、国民の45%相当量を下回ることとなった。そのため、平成27年4月、厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会において、（1）備蓄薬の多様性の議論と（2）備蓄目標量の考え方の整理が行われた。現行の備蓄量の算定根拠は、以下の通りである。

国民の45%相当量の抗インフルエンザウイルス薬の備蓄目標量の試算根拠

- [1] 患者の治療
人口の25%が新型インフルエンザウイルスに罹患し、その全員が受診
3200万人分
新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性
750万人分（患者の1割250万人が重症化すると想定）
- [2] 予防投与
発生早期には、感染拡大防止のため、同じ職場の者などに投与する可能性
十分な感染防止策を行わずに患者に濃厚接触した医療従事者等に投与する可能性
300万人分
- [3] 季節性インフルエンザウイルスの同時流行
季節性インフルエンザが同時流行し、全患者に投与した場合
1270万人分

多様性に関わる議論の結果、小児患者への治療及び投与経路の異なる薬剤の備蓄の重要性が確認され、「タミフルDS®は迅速に備蓄」、「ラピアクタ®は優先的に備蓄」、「イナビル®は、既存の備蓄薬の期限切れのタイミング時に備

蓄」との、結論が得られた。一方、備蓄目標量の考え方の整理では、試算根拠となっている[1]~[3]の項目ごとに検討がなされ、すべてにおいて、最新の科学的根拠に基づき考える必要があるとされた。特に、[1]患者の治療
新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与を行う可能性については、以下の通り整理された。

明らかな有効性を示す科学的エビデンスは乏しい。理由の一つとして、重症化の原因が基礎疾患の有無等多岐にわたり、重症患者の評価が難しいことが挙げられる。そのため、引き続き季節性インフルエンザの重症例での有効性を参考にしつつ、倍量・倍期間治療のあり方について情報収集を行う。

本研究の目的は、備蓄量45%の試算根拠の一つである、[1] 新型インフルエンザの病態が重篤の場合、倍量・倍期間投与の有効性について、季節性インフルエンザにおけるタミフル®及びラピアクタ®での治療成績や治療の有効性の、文献学的な検討を行うことである。

厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第1回医療医薬品作業班（平成27年5月20日開催）では、倍量・倍期間投与の議論がなされているが、その議論の中で「現在の臨床医は、季節性インフルエンザの重症患者の治療を行う際、一般的に点滴静注薬であるラピアクタ®を使用する。内服薬であるタミフル®をNGチューブ等を使用し内服させるのは現実的に難しい」との意見があった。厚生科学審議会感染症部会新型インフルエンザに関する小委員会第2回医療医薬品作業班（平成27年6月9日開催）では、「季節性インフルエンザの重症患者に対する倍期間投与治療では、タミフル®内服で倍期間の10日間にするよりも、ラピアクタ®の点滴静注治療で通常の初日単回治療よりは、2日もしくは3日間の連続投与治療が主流である」といった意見があった。

2009年に新型インフルエンザが発生した際、日本感染症学会は新型インフルエンザ治療における提言「抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）」を発出した。その中で、重症インフルエンザ患者における治療については、タミフル®もしくはラピアクタ®が推奨されると示された一方で、吸入薬であるリレンザ®及びイナビル®は推奨されない、とされた。

よって、平成28年度は、厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）「感染症発生時の公衆衛生対策の社会的影響の予測及び対策の効果に関する研究」分担研究「新型インフルエンザに対する公衆衛生対策・感染対策に関する検討」（研究分担者：田辺正樹、研究協力者：西村秀一、田村大輔）において対象薬剤をラピアクタ®に絞り、新型インフルエンザの重症患者における抗イ

ンフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者における倍量・倍期間投与の効果を検討した。結果、ラピアクタ®における倍量・倍期間治療の有効性を示唆する科学的根拠は見つからなかった。

そのため、本研究では新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性についてRCT(Randomised-Control Trial)、Double-Blind(DB)をベースとした介入研究にて報告された文献学的な検討を行うこととした。

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

新型インフルエンザ対策における抗インフルエンザウイルス薬の備蓄のあり方を検討するにあたり、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の処方動向（種類・量）の評価が必要である。また、新型インフルエンザ対策においては、患者数（人数）で被害想定がなされるが、備蓄においては、本数が基本単位となるため、人数と本数との換算式も必要となる。

本研究では、ウェブ上に公開されているレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)オープンデータおよび医薬品販売量データを用いて、季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査を行なうこととした。

B. 研究方法

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性に関して検討するため、米国国立医学図書館(National Library of Medicine)内の、国立生物科学情報センター(National Center for Biotechnology Information)が作成しているデータベース、いわゆるPubMedにて、2017年4月1日~2017年4月8日に、以下の4つの検索単語「oseltamivir」「high dose」「longer」「treatment」「severe influenza」を用いて、文献検索を行い英文の文献を抽出した。また、同時に、和文論文の検索として、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が作成しているデータベース、いわゆる医中誌を使用し、以下の3つの検索単語「タミフル」「倍量」「倍期間」を用いて文献検索を行い、和文の文献を抽出した。

文献の抽出・解析については、仙台医療センター臨床研究部西村秀一氏及び自治医科大学小児科学田村大輔氏の協力を得て実施した。

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

< データソース >

NDBオープンデータ

第1回：2014年度（2014年4月～2015年3月）

第2回：2015年度（2015年4月～2016年3月）

第3回：2016年度（2016年4月～2017年3月）

第4回：2017年度（2017年4月～2018年3月）

販売量データ

2014年4月～2019年3月

2018年10月～2019年9月（12か月間）のIQVIA Claims データ（健康保険組合の保険者レセプトデータ）

< データ入手先 >

については、厚生労働省ウェブサイトNDBオープンデータ（<https://www.mhlw.go.jp/stf/s/eisakunite/bunya/0000177182.html>）より、
については、IQVIAソリューションズジャパン株式会社より入手した。

< 検討方法 >

（1）NDBオープンデータと販売量データとの比較

NDBオープンデータの精度を評価するため、2014年4月～2018年3月の4年間のNDBオープンデータと販売量データを直接比較した。

（2）NDBオープンデータ（処方量）を用いた患者数推計方法の検討

添付文章及びIQVIA Claimsデータを用いた実際の処方をもとに換算式を作成し、NDBオープンデータ（処方量）から使用人数の推計方法を検討した。

（3）NDBオープンデータを用いた4シーズンの処方動向の分析

上記（2）の換算式を用いて、過去4シーズンの処方動向を分析した。データの一部は、今のインフルエンザについての結果と比較した。

（4）販売量を用いた処方動向の分析

上記（2）（3）をもとに数量から患者数の係数を求め、パロキサビル（ゾフルーザ）が本格的に使用された2018年度を含め販売量をもとにした処方動向を分析した。

（倫理面への配慮）

公表されているデータおよび販売量データを用いた検討であり、個人が識別可能なデータは取り扱わないが、データの漏洩等のセキュリティ対策に配慮した。

C. 研究結果

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

和文報告での倍量・倍期間治療のRandomised Control Studyの介入研究について

「タミフル」を基本検索単語として、さらにはほかの単語「倍量」「倍期間」を掛け合わせて文献検索を行ったところ、得られたのはいずれも同様の4文献であった。それらの文献内容は、化学物質とインフルエンザA型（H1N1）ウイルスとのinteractionを評価したもの、A/H1N1pdm09に罹患した内分分泌疾患患者の症例報告、漢方薬の有効性の比較研究報告及びマウスを使った薬剤の相互関係を評価したものであり、倍量・倍期間での治療法に関してRCT、DBをベースとした介入研究はなかった。

以上、和文検索においては倍量・倍期間投与についてのRCT・DBの介入研究は確認されなかった。

英文報告での倍量・倍期間治療のRCT、DBの介入研究について

英文検索で抽出された計644文献について、倍量・倍期間治療のRCT、DBでの介入研究の分析を行った。内訳は以下の通りである（表1）なお、本検索では、季節性インフルエンザ以外の文献も含まれているが、後の解析にて振り分けられている。

表1

Words	Number of Publications
「Oseltamivir」「high dose」	110
「Oseltamivir」「longer」	71
「Oseltamivir」「treatment」「severe influenza」	463

「oseltamivir」「high dose」で検索された110文献について評価する。110文献のうち、臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究等は、25文献、動物実験を含む基礎研究は30文献、薬剤の研究としてPKデータ解析や薬剤の投与方法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発については33文献、臨床的な総説や解説が10文献、ワクチン研究について4文献、母乳中のタミフル分泌量の研究が1文献、予防内服について1文献、インフルエンザの流行と医療経済について2文献が確認された。最終的に、RCT・DBの文献の可能性のあるものが、4文献確認された（表2）。

表2 「Oseltamivir」 「high dose」で検索された候補文献

Authors	Year	Summary
Flannery AH, ら ¹⁾	2014	重症インフルエンザ患者に対するタミフル®high-doseとstandard dose治療をliterature reviewで評価。19歳以上の成人感染者を研究対象とした文献を抽出。結果は、臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はない。
Noel ZR, ら ²⁾	2016	ICUに入室した57名を対象。臨床症状を中心とした重症度を統計処理しタミフル®high-dose治療とstandard dose治療を選択。臨床的なoutcomeの違いはない。結論として、high-dose治療は地域のタミフル®の枯渇を悪化させるだけ。
Welch SC, ら ³⁾	2015	文献の形態は、letters to the editorであり、2011年Centers for Disease Control and Preventionが重症インフルエンザ患者にタミフル®high-dose治療を提言したことに対する反論。タミフルhigh-dose(N=77)とstandard dose(N=46)治療で評価。結果、臨床的なoutcomeの違いはなし。high-doseは、血漿濃度が高いためウイルス量を減らすことには貢献(マウスの実験で証明)するが、臨床的な有効性は期待できない。
Lee N, ら ⁴⁾	2013	インフルエンザで入院した成人を対象。タミフル®high-dose(N=41)とstandard dose(N=114)治療。結果、インフルエンザB型患者のウイルス消失時期はhigh-dose群で早かった。インフルエンザA型患者では変わりなし。臨床的にhigh-dose群での有効性はなし。

Flanneryら¹⁾は、重症インフルエンザ患者に対する、タミフル®治療のhigh-dose群とstandard dose群に関して、literature reviewで評価を行った。対象となった症例は、19歳以上の成人研究である。結果として、high-dose群とstandard dose群において臨床的なoutcomesの違いはないことが明らかであり、Flanneryらは、結論として重症インフルエンザ患者におけるタミフル®の増量治療の有効性はないとしている。

Noelら²⁾は、retrospective cohort studyとして、ICU病棟に入院したインフルエンザ患者で、high-dose群とstandard dose群の臨床的な結果を比較した。臨床的な重症度、たとえば、年齢、治療期間、ECMOの使用状況等を考慮にいれて、2群の臨床的な有効性を比較してみると、人工呼吸器の使用期間、酸素使用期間、ICUの入院期間、病院の入院期間等は、high-dose群とstandard dose群の間で、有意な差がなかった。そのためNoelらは、タミフル®をhigh-dose量使用しても臨床的な有効性を導き出す結果は得られないと結論付け、さらに、このhigh-dose治療はインフルエンザシーズンでの薬不足を悪化させるだけである、と警告している。

Welchら³⁾は、CDCが発出しているMMWRに掲載

されたコメント「higher doses (300mg/day)の治療は、重症インフルエンザ患者へ有効かもしれない」についてletters to the Editor形式で反論している。Welchらは、retrospective cohort studyで、タミフル®high-dose群(N=77)とstandard dose群(N=46)治療の計123人で、タミフル®high-dose治療の評価を行った。評価項目としては、まず第一にICU非入院期間、第二に臓器障害の評価、非人工呼吸器期間、発症後28日目までの死亡率としている。結果としては、第一評価項目、第二評価項目ともにタミフル®high-dose群での有効性は証明されなかった。そのため、WelchらはCDCは、重症インフルエンザ感染者に対しタミフル®high-dose治療を提言しているが、この研究からは、なにも臨床的な有効性を後押しできるものはない、と結論付けている。

Leeら⁴⁾は、香港での4回のインフルエンザシーズンで、インフルエンザで入院した18歳以上のインフルエンザ患者を対象とした研究を報告している。治療をタミフル®high-dose群(N=41)とstandard dose群(N=114)に分け、臨床的な有効性を研究した。その結果、A型では発症後5日目の体内でのインフルエンザRNA量、ウイルス分離率、ウイルスRNA消失率及び有熱期間、

酸素使用、入院期間については、有意な差はなかった。インフルエンザB型でRNA消失率だけはhigh-dose群が有意に早かった。Leeらは、本研究が一部randomised controlled として振り分けられていない患者も存在することをlimitationとしている。しかし、結論としては、インフルエンザB型感染の場合には、ウイルス消失はhigh-doseの方が有意に早期であったものの、それ以外は、high-dose群とstandard dose群で臨床的な有効性はないとしている。

「oseltamivir」「treatment」「severe influenza」の検索wordsでは463文献が確認された。臨床的な症例報告や介入もしくは観察研究

等が281文献あり、動物実験を含む基礎研究は33文献であり、薬剤の研究としてのPKデータ解析や薬剤の投与法の研究、副作用及び他剤との比較研究を含む薬剤開発について37文献あった。臨床的な総説や解説は72文献、病態や臨床経過に関するsystematic reviewが2文献確認されワクチン研究について5文献あった。薬剤の備蓄やタミフル治療の現状、各国の薬剤治療に関するpolicy、薬剤治療への提言等、医療経済や保険制度に言及する内容が20文献あり、疫学研究に関する内容が10文献あった。最終的に、RCT DBに関連すると思われる文献は、3報確認された。(表3)

Authors	Year	Summary
Welch SC、ら ³⁾	2015	この文献は、前項の「oseltamivir」「high dose」で記載された同様の文献である。
Flannery AH、ら ¹⁾	2014	この文献は、前項の「oseltamivir」「high dose」で記載された同様の文献である。
South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network ⁵⁾	2013	Randomized Control Trial, Double Blindで評価された文献。本論文の趣旨は、重症インフルエンザ患者に対し、High-doseでのタミフル治療が有効か否かを解析することである。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症にて入院した1歳以上の患者。介入方法は、タミフル®high-dose(150mg 1日2回(小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量))と、standard dose(75mg 1日2回(小児であれば、成人のstandard doseと同等の換算量))の2群での比較検討。総計326名(15歳以下は246名、全体の75.5%)。165名:high-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分け。発症後5日目のウイルスRNA消失率は、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり、有意差はなし。致死率及び酸素使用期間、集中治療期間、人工呼吸器使用期間においても、2群間では有意差なし。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療の臨床的、基礎的な有用性を見出すことはできない。

Welchら³⁾及びFlanneryら¹⁾の文献は、前項の「oseltamivir」「high dose」で検索された文献と同様である。

South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Network⁵⁾により報告された文献は、重症インフルエンザ患者に対しHigh-doseのタミフル治療が有効か否かを解析するRandomized Control Trial, Double Blindで行われた介入研究である。インドネシア、シンガポール、タイの13病院が参加した多施設共同研究である。対象患者は、重症インフルエンザ感染症で入院した1歳以上の患者である。タミフル®high-dose(150mg 1日2回(小児であれば、成人のhigh doseと同等の換算量を使用))と、standard dose(75mg 1日2回(小児であれば、

成人のstandard doseと同等の換算量を使用))の2群での比較検討である。総計326名(15歳以下は246名、全体の75.5%)が本研究対象として組み込まれた。165名がhigh-dose群、161名がstandard dose群に、無作為に振り分けられた。

全患者のうち、260名は、インフルエンザA型(133名(40.8%)はA/H3N2、72名(22.1%)はA/H1N1-pdm09、38名(11.7%)はseasonal A/H1N1、17名(5.2%)はA/H5N1)であり、53名はB型であった。

発症後5日目のウイルスRNA消失率では、high-dose群で72.3%、standard dose群で68.2%であり有意差はなかった。2群間において病期期間において有意差はなく、さらに、致死率及び酸素使用期間、集中治療期間及び人工呼吸器使用

期間においても、2群間では差がなかった。以上より、RCT DBによる、high-dose群、standard dose群での介入研究では、high dose治療における臨床的、基礎的な有効性を見出すことはできなかった。

「oseltamivir」「longer」で検索された71文献について評価した結果、RCT DBの文献の可能性があるものは、1文献も確認されなかった。

<参考文献>

1. Flannery AH, et al. Oseltamivir Dosing in Critically Ill Patients With Severe Influenza. *Ann Pharmacother* 2014
2. Noel ZR, et al. Comparison of High-Dose Versus Standard Dose Oseltamivir in Critically Ill Patients With Influenza. *J Intensive Care Med* 20

3. Welch SC, et al. High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2015
4. Lee N, et al. A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza A and B infections. *Clin Infect Dis* 2015
5. South East Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2013.

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

表4 NDBオープンデータと販売量との比較 (1) NDBオープンデータと販売量データとの比較

第1回～第4回NDBオープンデータと販売量データとの直接比較結果を表4に示す。

4シーズンを通じて、概ね類似の傾向であり、ラニナミビル、ザナミビルについては、NDBと販売量がほぼ同量である一方、オセルタミビルカプセル、ペラミビルについては、販売量>レセプト請求量(NDB)を示した。

(2) NDBオープンデータ(処方量)を用いた患者数推計方法の検討

処方数から処方人数を推計するにあたり2018年10月～2019年9月の健康保険組合の保険者レセプトデータ(年齢:5歳階級、上限65歳以上)を用いて実際の処方動向を確認した。

対象製品

- オセルタミビル
商品名: タミフル/オセルタミビルGE (カプセル/ドライシロップ)
- パロキサビル
商品名: ゴフルーザ(錠剤)
- ラニナミビル
商品名: イナビル(吸入剤)
- ザナミビル
商品名: リレンザ(吸入剤)
- ペラミビル
商品名: ラピアクタ(バイアル/バッグ)

オセルタミビル(75mgカプセル)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	21,809,917	29,529,180	73.9%
2015年度	18,029,213	21,644,160	83.3%
2016年度	21,912,028	32,273,260	67.9%
2017年度	26,972,143	37,041,270	72.8%

オセルタミビル(3%ドライシロップ)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	17,565,577	18,975,420	92.6%
2015年度	20,654,350	21,103,590	97.9%
2016年度	17,361,610	18,639,570	93.1%
2017年度	25,434,039	26,395,020	96.4%

ラニナミビル(20mg吸入粉末剤)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	7,746,321	8,401,084	92.2%
2015年度	7,434,940	7,850,698	94.7%
2016年度	9,438,231	10,220,232	92.3%
2017年度	12,160,149	12,893,108	94.3%

ザナミビル(5mg)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	26,873,787	28,099,760	95.6%
2015年度	26,211,079	26,112,700	100.4%
2016年度	23,171,072	26,438,860	87.6%
2017年度	30,437,054	32,668,420	93.2%

ペラミビル(300mgバッグ)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	377,447	428,810	88.0%
2015年度	345,327	378,693	91.2%
2016年度	432,866	493,354	87.7%
2017年度	513,710	578,449	88.8%

ペラミビル(150mgバイアル)

	NDB	販売量	販売量に占めるレセプト請求量の割合
2014年度	57,391	67,380	85.2%
2015年度	58,766	68,770	85.5%
2016年度	58,895	69,080	85.3%
2017年度	73,936	85,650	86.3%

分析結果

- タミフル / オセルタミビルGE (カプセル)
- 0～4歳 (n=11,964)
平均投与日数 5.0日～5.1日
1日平均投与量 50.8mg(平均5日で計算)
(1処方あたり254mg
3.39カプセル、ドライシロップ8.46g)
 - 5～9歳 (n=18,806)
平均投与日数 5.0日～5.1日
1日平均投与量 79.4mg(平均5日で計算)
(1処方あたり397mg
5.29カプセル、ドライシロップ13.2g)
 - 10～14歳 (n=2,931)
平均投与日数 5.0日
1日平均投与量 130mg
(1処方あたり648mg
8.64カプセル、ドライシロップ21.6g)
 - 15歳以上 (n=27,335)
平均投与日数 4.9～5.0日
1日平均投与量 149.7～153.1mg
添付文書どおり、
1処方あたり750mg (10カプセル)
- ゾフルーザ (錠剤)
- 0～4歳 (n=692)
平均投与日数 1.0日

- 1日平均投与量 10.2mg
- 5～9歳 (n=7,544)
平均投与日数 1.0日
1日平均投与量 17.4mg
 - 10～14歳 (n=11,019)
平均投与日数 1.0日
1日平均投与量 28.8mg
 - 15歳以上 (n=60,466)
平均投与日数 1.0日
1日平均投与量 42.1mg

- イナビル (吸入剤) 投与量・日数対象外
- 0～4歳 (n=30)
 - 5～9歳 (n=4,679)
 - 10～14歳 (n=8,740)
 - 15歳以上 (n=37,180)

- リレンザ (吸入剤) 投与量・日数対象外
- 0～4歳 (n=20)
 - 5～9歳 (n=1,971)
 - 10～14歳 (n=3,758)
 - 15歳以上 (n=6,131)

- ラピアクタ (静注薬) 投与量・日数対象外
- 0～4歳 (n=205)
 - 5～9歳 (n=259)
 - 10～14歳 (n=148)
 - 15歳以上 (n=1,798)

本数から処方人数の推計方法

添付文書及び添付文章及びIQVIA Claimsデータを用いた実際の処方をもとに作成した換算式を表5に示す。

表5 年齢階級別、抗インフルエンザウイルス薬の本数から処方人数推計の換算式

医薬品名	薬価	年齢	1処方あたりの使用量	計算方法	本数→処方人数
タミフルカプセル	317.9	0-4歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり254mg(3.39カプセル)	錠数÷3.39
		5-9歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり397mg(5.29カプセル)	錠数÷5.29
		10-15歳	1回1カプセル 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり648mg(8.64カプセル)	錠数÷8.64
		15歳以上	1回1カプセル 1日2回 5日分	1処方あたり10カプセル	錠数÷10
タミフルドライシロップ3% (ドライシロップ1g=オセルタミビル30mgあたり)	244	0-4歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり254mg(ドライシロップとして8.46g)	ドライシロップ÷8.46
		5-9歳	1回2mg/kg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり397mg(ドライシロップとして13.2g)	ドライシロップ÷13.2
		10-15歳	1回75mg 1日2回 5日分	IQVIA Claimsデータより、1処方あたり648mg(ドライシロップとして21.6g)	ドライシロップ÷21.6
		15歳以上	1回75mg 1日2回 5日分	1処方あたり750mg(ドライシロップとして25g)	ドライシロップ÷25
リレンザ 5mg	173.5	全年齢	1回10mg 1日2回 5日分	添付文書どおり 1処方あたり100mg(20プリスター)	プリスター数÷20
イナビル吸入粉末剤20mg	2139.9	10歳未満	20mg単回投与	添付文書どおり、1処方あたり20mg	吸入粉末剤数
		10歳以上	40mg単回投与 (小児)10mg/kg 単回投与	添付文書どおり、1処方あたり40mg	吸入粉末剤数÷2
ラピアクタ点滴静注液バッグ 300mg	6216	10歳未満	300mg単回投与※	小児・成人とも1回あたり1バッグで計算	バッグ数
ラピアクタ点滴静注液バイアル 150mg	3338	0-4歳	(小児)10mg/kg 単回投与	1回あたり1バイアルで計算	バイアル数
		5-9歳	(小児)10mg/kg 単回投与	5歳の平均体重15kg以上であり、1回あたり2バイアルを使う必要があり、2バイアルで計算	バイアル数÷2
		10歳以上	300mg単回投与※		

(3) NDBオープンデータを用いた4シーズンの処方動向の分析

NDBオープンデータにおいては、男女別、年齢階級別(5歳階級、上限90歳以上(第1回・第2回)、上限100歳以上(第3回・第4回))の処方数が掲載されているが、1つのセルの集計結果が1000未満の場合は「-」で表示されるため、各セルの合計と総計が合わない、また、1000未満のセルが1か所の場合、総計以外全て「-」で表示されているため、年齢階級別の分析ができない状況が生じているため、分析の際に注意を要した。

内服薬(オセルタミビル)の分析について

内服については、外来(院外)、外来(院内)、入院の3区分あり、男女別・年齢階級別に、タミフルカプセル、ドライシロップは、それぞれ、2014-15年度は38セル、2016-2017年度は42セルが公表されている(2014-15年度まで90歳以上

であったものが、2016-2017年度は、90-94歳、95-99歳、100歳以上に変更されている)。

NDBにおける秘匿化セルの状況を表6に示す。のlimitationについて、タミフルドライシロップは主に小児に使用されるため、成人において空白セルが多くなっているが、外来処方においては、空白セルの影響はほぼ認めていない。入院は処方数が少ないため、セルの合計が総計の69-78%と低下しているものの入院処方の絶対数が少ないため影響は軽微と考えられる。一方、のlimitationについて、2016-2017年度の外来(院内処方)において、1つのセルが「-」となったため、全てのセルが秘匿化されていた。この秘匿化は全体に与える影響が大きいいため、他年度の傾向をもとに補正が必要と考えられた。

表6 NDBにおける秘匿化セルの状況(タミフルカプセル、ドライシロップ)

	セル数	外来(院外)				外来(院内)				入院				
		空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	
タミフルカプセル	2014年度	38	0	11,848,653	11,848,653	100%	0	9,596,907	9,596,907	100%	8	364,357	361,780	99%
	2015年度	38	0	10,330,254	10,330,254	100%	0	7,478,262	7,478,262	100%	8	220,696	218,511	99%
	2016年度	42	2	12,715,679	12,713,895	100%	42	8,837,991	0	0%	9	358,358	356,054	99%
	2017年度	42	0	15,999,208	15,999,208	100%	42	10,598,827	0	0%	9	374,108	371,328	99%
タミフルドライシロップ	2014年度	38	7	12,829,870	12,824,639	100%	23	4,686,562	4,674,182	100%	23	49,145	38,273	78%
	2015年度	38	9	15,647,736	15,641,680	100%	25	4,966,571	4,955,352	100%	29	40,043	27,482	69%
	2016年度	42	7	13,385,297	13,380,451	100%	27	3,932,817	3,920,052	100%	31	43,496	29,893	69%
	2017年度	42	4	19,663,599	19,660,695	100%	24	5,719,573	5,707,569	100%	29	50,867	38,229	75%

処方数から患者数を推計する際、タミフルは体重あたりで換算が必要となる。表5にあるように、0-4歳、5-9歳、10-15歳、15歳以上別に係数を定めたため、2016-2017年度のタミフルカプセルのデータを補正するにあたり、2014-2017年度の外来(院外処方)及び2014-2015年度の外来(院内処方)の6データから各年齢群の全体に占める割合を求めたところ、

- ・0-4歳：平均 0.03% (0.00-0.06%)
- ・5-9歳：平均 0.60% (0.48-0.74%)
- ・10-14歳：平均 2.13% (1.85-2.32%)

であったため、2016年度、2017年度の外来(院内処方)は、総計から上記割合を案分して、表5の係数を用いて、年齢階級別の使用量を推計した(図1)。

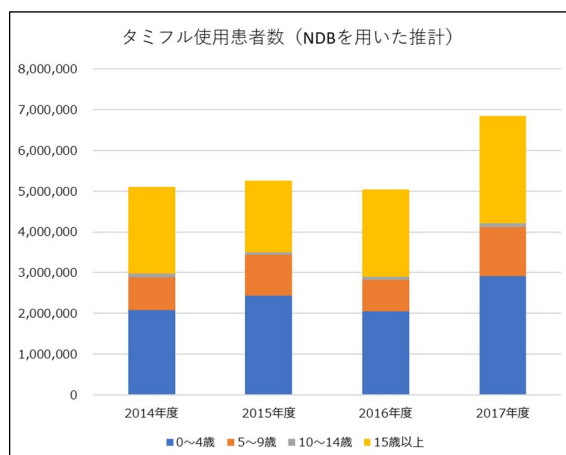


図1 NDBを用いたタミフル使用患者数(推計)

吸入薬(ラニナミビル、ザナミビル)の分析について

吸入についても同様に、外来(院外)、外来(院内)、入院の3区分あり、男女別・年齢階級別に、リレンザ、イナビルそれぞれ、2014-1

5年度は38セル、2016-2017年度は42セルが公表されている(2014-15年度まで90歳以上であったものが、2016-2017年度は、90-94歳、95-99歳、100歳以上に変更されている)。NDBにおける秘匿化セルの状況を表7に示す。

表7 NDBにおける秘匿化セルの状況（リレンザ、イナビル）

	セル数	外来(院外)				外来(院内)				入院				
		空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	空白セル	総計	年齢階級別合計	%	
リレンザ	2014年度	38	0	19,078,470	19,078,470	100%	38	7,759,134	0	0%	21	36,183	25,910	72%
	2015年度	38	0	19,441,859	19,441,859	100%	38	6,738,976	0	0%	27	30,244	16,368	54%
	2016年度	42	4	17,307,354	17,306,038	100%	5	5,842,102	5,840,786	100%	37	21,616	5,873	27%
	2017年度	42	3	23,488,967	23,488,317	100%	5	6,926,249	6,924,809	100%	36	21,839	5,873	27%
イナビル	2014年度	38	0	5,331,588	5,331,588	100%	0	2,392,451	2,392,451	100%	28	22,281	14,069	63%
	2015年度	38	0	5,314,103	5,314,103	100%	38	2,104,586	0	0%	34	16,250	4,485	28%
	2016年度	42	3	6,780,642	6,779,938	100%	4	2,630,950	2,629,941	100%	32	26,639	17,071	64%
	2017年度	42	3	8,859,994	8,859,170	100%	4	3,270,267	3,269,125	100%	31	29,888	19,958	67%

のlimitationについて、リレンザ、イナビルとも入院患者で空白セルが多くなっているが、入院処方数の絶対数が少ないため影響は軽微と考えられる。

のlimitationについて、2014-2015年度のリレンザ、2015年度のイナビルの外来(院内処方)において、1つのセルが「-」となったため、全てのセルが秘匿化されていた。年齢階級別の補正を考える際、リレンザは、成人・小児とも用法用量が同じであるため、添付文書に従い、総計から算出、イナビルは、10歳未満、10歳以上で使用方法が異なるため、2014-2017年度の外来(院外処方)及び2014年度、2016-2017年度の外来(院内処方)の7データから各年齢群の平均割合を求めたところ、2群に分け割合を求めたところ、

- ・10歳未満：平均 5.7% (4.5-7.6%)
- ・10歳以上：平均 94.3% (92.4-95.5%)

であったため、2015年度イナビルの外来(院内処方)については、この数値をもとに案分し、表2に係数を用いて使用量を推計した(図2)。

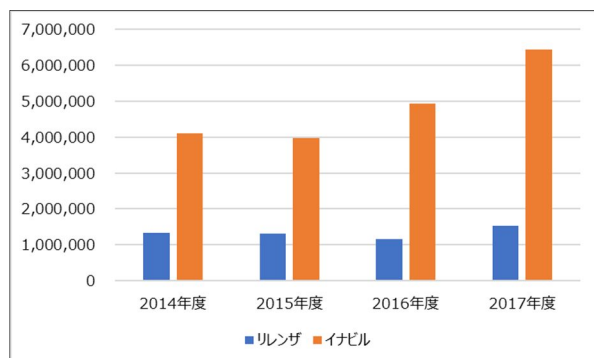


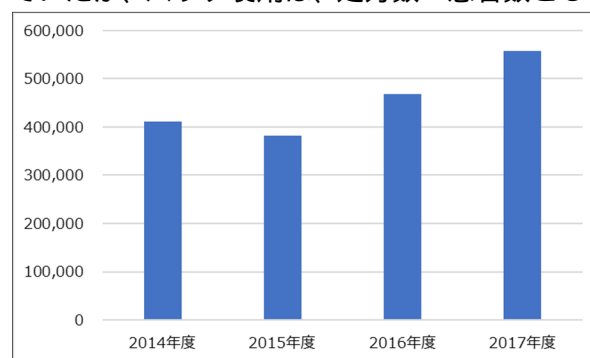
図2 NDBを用いたリレンザ、イナビル使用患者数(推計)

注射薬(ペラミビル)の分析について

注射薬についても同様に、外来(院外)、外来(院内)、入院の3区分があるが、ペラミビルは、外来(院外)はすべて「-」であった。のlimitationは認めるものの、バッグ製剤については、処方数 = 患者数として計算するため、総計を用いることとした。バイアル製剤について

は、0-4歳のみバイアル数 = 患者数として計算することとしたため、0-4歳のセルに「-」を認めなかったことから、5歳以上は総数から0-4歳の処方数を引いた数字を用い、バイアル数 ÷ 2 = 患者数として計算した。

のlimitationについては、2016-2017年度のバッグ製剤の外来(院内)にて、1つのセルが「-」となったため、全てのセルが秘匿化されていたが、バッグ製剤は、処方数 = 患者数とし



て計算するため、総計を用いることとした(図3)。

図3 NDBを用いたラピアクタ使用患者数(推計)

NDBを用いた患者数推計(4シーズン比較)

今回、NDBオープンデータを用いて分析できた4シーズン(4月-3月の年度を1シーズン)において、2014-2016年度に比し、2017年度で患者数が増加していた。4種類のノイラミニダーゼ阻害剤の使用割合については概ね傾向は変わらないものの、2014-2015年度と比較し、2016-2017年度において、タミフルの使用割合が低下し、イナビルの使用割合が増加している傾向を認めた(図4)。

厚生労働省今冬のインフルエンザの資料と比較する際、定点医療機関から推計される数値に0.65を乗じるとNDBによる患者推計値となる(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/dl/fludoco1718.pdf>)とされており、この推計では、2014/15シーズン(941万人)、2015/16シーズン(976万人)、2016/17シーズン(1030万人)、2017/18シーズン(1436万人)となるため、NDBオープンデータによ

る処方量からも概ね類似した推計値を求める

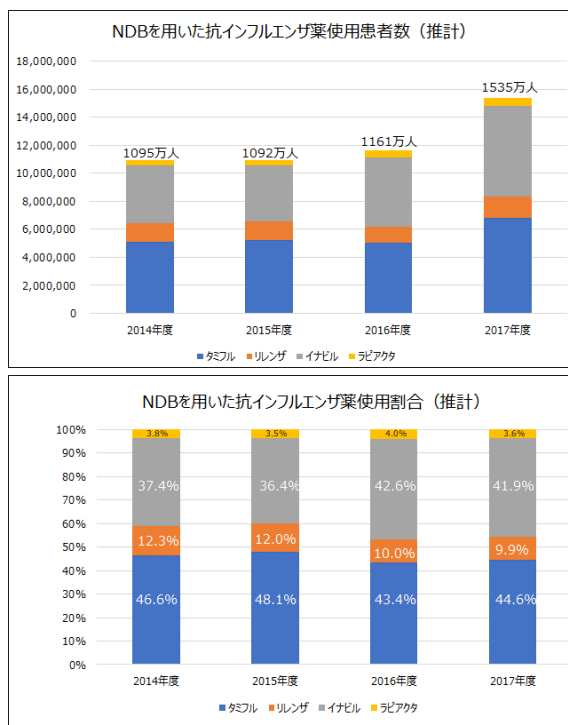


図4 NDBを用いた抗インフルエンザウイルス薬使用患者数推計（4シーズン比較）

（4）販売量からみた処方動向の分析

（2）（3）においては年齢による投与量の変化を含め係数を求めたが、販売量データを分析する際には、年齢区分が不明であるため、NDBにおける薬剤数と推計患者数の関係より、患者数推計の係数(4年度の係数の平均値とした)を算出した。

抗インフルエンザ薬	係数
タミフルカプセル	0.1
タミフルドライシロップ	0.164
リレンザ	0.05
イナビル	0.529
ラピアクタ（バッグ）	1
ラピアクタ（バイアル）	0.597

ゾフルーザは、現在公開されているNDBオープンデータには含まれおらず、係数の算出ができなかったため、通常量である1回40mgを1人として計算した（図5）。

表4で示したように販売量とNDBには、特にタミフル、ラピアクタにおいて相違があるため、販売量は、NDBと比較し、全体の推計患者数が多くなり、また薬剤毎の使用割合も若干異なった結果となっている。2018年度はNDBオープンデータが公表されていないため、今回販売量を用

ことができた。いて推計を行ったが、ゾフルーザが使用可能となったことで、他の薬剤の使用割合が大きく低下していることが判明した。

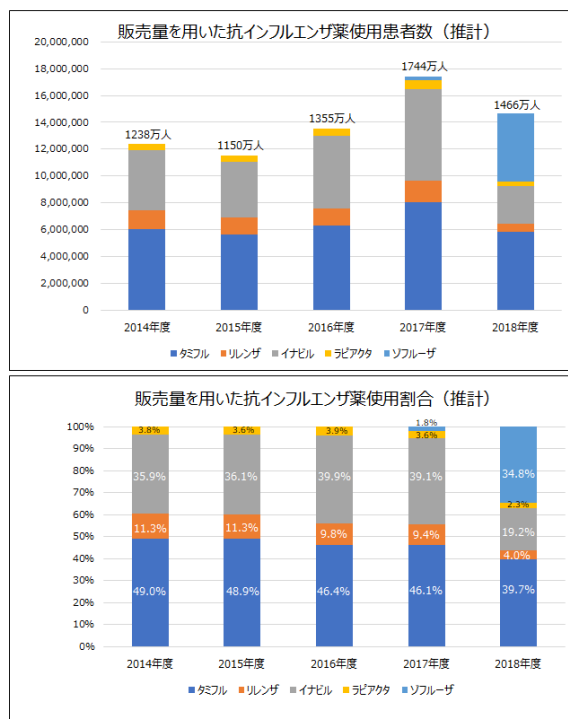


図5 販売量を用いた抗インフルエンザウイルス薬使用患者数推計（5シーズン比較）

D. 考察

抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与に関する調査

新型インフルエンザの発生を予測することは不可能であり、2009年に発生したパンデミックの亜型、重症度、薬剤の治療効果等を正確に予測した文献はない。いつ、どの亜型ウイルスが新型インフルエンザとなるかの予想はできない上、将来起こる可能性のある新型インフルエンザの亜型を推測して人に感染させ、その感染者を対象とした治験を行う事も事実上不可能である。そのため、本研究では、新型インフルエンザを対象とした研究の代用として季節性インフルエンザによる重症化患者を対象とした抗インフルエンザウイルス薬の倍量・倍期間投与の有効性を調査した。

現在、インフルエンザ患者への特異的治療薬としては、日本国内では、タミフル®、リレンザ®、イナビル®、ラピアクタ®の4種類のノイラミニダーゼ阻害薬が使用されている。4種類ともすべてインフルエンザウイルスの表面に存在する糖タンパクであるノイラミニダーゼを阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮する。

平成28年度、本研究班では、「季節性インフルエンザ感染により重症化した患者へのラピアクタ®治療（RCT、DB）の倍量・倍期間での有効性」の解析評価を行ったが、ラピアクタ®の倍

量倍期間治療を推奨する根拠を確認することはできなかった。

今回、本研究班では、新型インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性の評価の代替として、季節性インフルエンザの重症患者におけるタミフル®の倍量・倍期間投与の効果を文献学的な検討を行った。医中誌を使用した和文の文献検索の結果は、4つの文献が確認されたが、本研究内容に合致する文献、もしくは本研究内容に沿う研究を行っている文献は確認できなかった。また、英文の文献検索では、PubMedを使用し和文同様各種key wordsにて検索を行った結果、644の文献が確認された。そのうち、5つの文献が、RCT DBの候補として挙げられたが、最終的には、South East Asia Infectious Diseases Clinical Research Networkが報告した文献が、本研究内容に合致したものであった。結論として、タミフル®の倍量倍期間治療の有効性は証明されなかった。また、完全なRCT DBではないものの臨床研究として、high-dose群とstandard dose群でそれぞれの臨床的及び基礎的な有効性のoutcomesを評価した論文もあったが、それでも、同様にhigh-dose群での有効性は証明されなかった。以上より、本研究のliterature review(2017年4月時点)では、重症季節性インフルエンザ患者に対するタミフル®の倍量・倍期間投与の有効性は確認できなかった。

レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)および販売量データを用いた季節性インフルエンザにおける抗インフルエンザウイルス薬の使用量調査

新型インフルエンザの発生に備え、国・都道府県において抗インフルエンザウイルス薬が備蓄されている。備蓄薬は、流通する抗インフルエンザ薬が枯渇した際に放出されることが想定されていることから、実際に臨床で用いられる使用動向との関係性も重要となる。

本研究では、NDBオープンデータとして入手可能な抗インフルエンザウイルス薬の本数から患者数を推計する方法を検討した。年齢に関係なく用法用量が規定されている薬剤については本数から患者数の推計は容易であるが、体重毎に使用量が異なるタミフルドライシロップなどについては、年齢階級ごとの患者数を踏まえ換算する必要がある。

今回、年齢階級ごとの実際の使用実態について、IQVIA Claims データを用いて係数を求めた。このデータベースは、組合健保レセプトの為、原則65歳未満が対象となっていること、健保連加盟組合におけるデータカバー率は6.5%で、サンプル調査とはなるものの、純患者数187万人を対象としており、係数を算出する上で重要となる0-4歳児、5-9歳児における抗インフルエンザ使用者がそれぞれ1万人以上含まれていることから、一定の精度は保たれていると考えられる。

第1回～第4回のNDBオープンデータの分析を行う過程で、本データの利点・欠点も見えてきた。年齢階級毎の使用本数が示されている点は良いが、1セルのみ規定数である1000に満たない場合、全てのセルが「-」となり分析不能となることが大きな課題と考えられた。今回は、他の年度も概ね同傾向を示したことから、他の年度のデータを参考に推計して分析を行ったが、NDBオープンデータを使用する際には、秘匿化データについて留意が必要である。

NDBと販売量の4年間のデータを直接比較した。4年間を通じて、タミフル、ラビアクタについては販売量>NDBとなる傾向を示した。実際に使用されているが保険請求されていないケースについてNDBが過少評価している一方で、販売はされたが実際に投与されていないデータが販売量に含まれている可能性があり、両データの特徴を踏まえ、解釈を行う必要となる。

販売量データについては、誰に使用したか(年齢階級)が不明であるため、販売量から患者数の推計を行うことは困難であるが、今回、NDBにおいて年齢階級も踏まえ、数量から人数を推計する係数を算出し、その係数を使って販売量データから患者数を推計し、経年変化を評価した(図5)。販売量から患者数を推計するにあたっては、2018年度のように新たにゾフルーザの使用が開始された際などは、係数が大きく変動する可能性があるため、引きつづき、他のデータと照合しながら推計値の精度向上に努めていく必要はあると考えられた。

2018年度の販売量のデータにて、ゾフルーザの使用割合が急増していることが示された。ゾフルーザは、使用に伴う薬剤耐性の懸念が示されており評価が定まっていないこと、また、2020年1月には新型コロナウイルス感染症が発生し、抗インフルエンザウイルス薬の使用動向も大きく変動があることが予測されることから、引き続き使用動向のモニタリングを行っていく必要がある。また、今回の新型コロナウイルス感染症の発生を踏まえ、ゾフルーザに加え、アビガンも含めた新興感染症発生時に備えた備蓄の在り方(量・種類)について、再度、見直しが必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

