

医療情報データベースを用いたインフルエンザ 外来患者における再来院および 追加処方の実態調査

塩見 朋紀¹⁾・藤原 正和¹⁾・北西 由武¹⁾・宮澤 昇吾¹⁾
米田 卓司²⁾・宮内 秀之²⁾・本郷 良泳¹⁾・小倉江里子¹⁾

¹⁾ 塩野義製薬株式会社*

²⁾ シオノギファーマコピジランスセンター株式会社

受付日：2020 年 12 月 2 日 受理日：2021 年 4 月 15 日

インフルエンザ感染症の多くは自然治癒するが、重症化する場合があるため、発症後早期に抗インフルエンザ薬を投与することが推奨されている。抗インフルエンザ薬投与後、多くは 3 日以内に解熱し、1 週間程度で完治するが、発熱等の症状の遷延あるいは二次性細菌感染等の合併症により、追加の処置を必要とする場合がある。しかしながら、追加処置の実態についての網羅的な研究は限られている。

本研究では株式会社 JMDC が提供する健康保険組合由来のレセプトデータベースを利用し、追加処置の実態を調査した。データ期間は 2018 年 7 月 1 日から 2019 年 4 月 30 日までとした。本邦で一般的に使用される、ノイラミニダーゼ阻害剤の 4 剤 (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir) およびキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤の baloxavir marboxil (BXM) を外来処方された患者 506,448 例における投与後 4~8 日の再来院と追加処方をアウトカムとし、全体ならびに各薬剤群での発生割合を算出した。各薬剤が投与された患者集団の背景が異なっていたため BXM 群を曝露群とし、対照群である他の 4 群との各組について傾向スコアによる背景マッチングを行ったうえで各アウトカムの発生割合を比較した。

再来院および追加処方の発生割合は全体でそれぞれ 30.9%, 17.6% であり、他の年齢層と比較して 12 歳未満で高い傾向があった。解熱剤や抗菌薬、他の抗インフルエンザ薬の追加処方が実施された患者の割合は全体でそれぞれ 1.3%, 4.1%, 0.1% であった。傾向スコアマッチングによる調整後における再来院および追加処方の発生割合において、BXM 群と他の抗インフルエンザ薬群との差は小さく、臨床的に意義のある差は認められなかった。

Key words: influenza, outpatient, medical information data base, baloxavir marboxil, neuraminidase inhibitor

はじめに

インフルエンザ感染症はインフルエンザウイルスに起因する急性呼吸器感染症であり、国内で毎シーズン推定約 1,000 万人¹⁾が罹患する。インフルエンザは突然の発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、食欲不振等

といった全身性の臨床症状が発現する^{2,3)}。この他に咳嗽、咽頭痛、鼻閉等の症状も発現し、特に咳嗽は高頻度にみられ持続しやすい。

インフルエンザ感染症の多くは自然治癒するが、重症化する場合があるため、発症後早期に抗インフルエンザ薬を投与することが推奨されている⁴⁾。特

*大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

に2歳未満の小児, 65歳以上の高齢者, 慢性呼吸器疾患患者, 慢性心疾患患者, 糖尿病等の代謝性疾患患者, 免疫不全状態にある患者等においては, 重症化するリスクが高いため, 早期治療がより重要となる^{5,6)}。

抗インフルエンザ薬としては, ノイラミニダーゼ阻害剤とキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤が上市されている。ノイラミニダーゼ阻害剤は有熱期間の短縮, 二次性細菌性感染症および合併症の減少につながる事が知られていることに加えて, meta-analysis において入院期間の短縮に繋がる事が報告された⁷⁾。本邦では経口剤である oseltamivir (OTV), 吸入剤である zanamivir (ZNV), および laninamivir (LNV), ならびに点滴製剤である peramivir (PRV) が市販されている。一方, キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤である baloxavir marboxil (BXM) は, 12歳以上のハイリスク患者を対象とした臨床試験において罹病期間の短縮ならびに合併症の抑制がみられ, 中でもB型インフルエンザではBXM投与群はOTV群と比較して速やかな臨床症状の改善が報告された⁸⁾。

抗インフルエンザ薬投与後, 多くは3日以内に解熱し, 1週間程度で完治するが, 発熱等の症状の遷延あるいは二次性細菌感染等の合併症により, 追加の処置を必要とする場合がある。しかし, 二次性細菌感染への抗菌薬の投与等を含んだ抗インフルエンザ薬投与後の追加処置の実態についての網羅的な研究は限られている。特に, 2018年に上市されたBXM投与後の追加処置の実態を明らかにした報告はない。

そこで, 本研究では健康保険組合由来の国内医療情報データベースを利用し, OTV, ZNV, PRV, LNV および BXM を外来処方された集団における追加処置の実態を調査した。さらに, 新規の薬剤である BXM 群を比較対象として背景調整を行い, 抗インフルエンザ薬による追加処置頻度の違いの有無を確認した。

1. 材料と方法

1. データベース

本研究では株式会社JMDCが提供するJMDC Claims Database (以下JMDCデータベース) を使用した⁹⁾。JMDCデータベースには約730万人分のレセプトが含まれる。診断名は「疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10回改訂 (ICD-10)」でコー

ド化されており, 薬剤名は解剖治療化学分類法 (ATC) でコード化されている。JMDC データベースはすべて匿名加工情報であり個人は特定されない。健康保険組合由来のレセプトデータベースであるため, JMDC データベースを用いることで複数の医療機関にまたがる受療行動を個人単位で追跡することができる。

2. 研究のデザイン

本研究は, インフルエンザ外来患者における追加処置に関して, 発生割合を含む実態を把握するため, OTV, ZNV, PRV, LNV および BXM を外来で処方された患者を対象としたコホートデザインを用いた。

本研究で利用するデータ期間は, 2018年7月1日から2019年4月30日までとした。各薬剤の主に使用される対象が異なっていることが想定されるため背景を傾向スコアマッチング¹⁰⁾により調整したうえで検討することとし, 該当期間における初回の治療日にBXMを外来で調剤された患者の集団を曝露群 (以下BXM群) として定義した。同様にOTV, ZNV, PRV, LNV を外来で調剤された患者の集団を対照群 (以下OTV群, ZNV群, PRV群, LNV群) として定義した。

なお, 本研究で用いたJMDCデータベースに含まれる情報は, 匿名加工情報であるため, 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき, 倫理審査等の第三者による審査は実施しなかった¹¹⁾。

3. 研究対象者

本研究における組み入れ基準は, データ期間内にインフルエンザウイルス感染症関連 (ICD-10 小分類コード: J09, J10, J11) の診療が開始されていることとした。そのうち, 最も早い日付をDay 1とし, Day 1に抗インフルエンザ薬 (ATC 細分類コード: J05B4) の外来処方が行われている患者を対象とした。

Day 1に複数種類の抗インフルエンザ薬が処方されている患者, Day 1より前の90日間に抗インフルエンザ薬が処方されている患者は除外した。Day 1の90日前からDay 8までの期間を追跡できない患者についても除外した。

4. アウトカムの定義

本研究におけるアウトカムの定義は, 発熱等の症状の遷延あるいは二次性細菌感染等の合併症に対す

Table 1. Patient characteristics

Characteristics		N	(%)
Total patients		506,448	(100.0)
Age (Years old)	0-5	63,378	(12.5)
	6-11	95,611	(18.9)
	12-64	341,910	(67.5)
	65 or over	5,549	(1.1)
Sex	Male	276,054	(54.5)
	Female	230,394	(45.5)
Types of virus	A	352,064	(69.5)
	B	5,175	(1.0)
	A and B	111	(0.0)
	Unknown	149,098	(29.4)
Antiviral drug prescribed	OTV	146,099	(28.8)
	ZNV	28,533	(5.6)
	PRV	5,445	(1.1)
	LNV	115,496	(22.8)
Baseline comorbidities*	BXM	210,875	(41.6)
	Other respiratory infections	312,627	(61.7)
	Asthma	85,416	(16.9)
	Diabetes	22,689	(4.5)

OTV: oseltamivir; ZNV: zanamivir; PRV: peramivir; LNV: laninamivir; BXM: balox-
avir marboxil

* Comorbidities with a prevalence rate of more than 3% are shown

る追加処置をデータベース上で代替すると推測される再来院と追加処方とした。抗インフルエンザ薬投与後、多くが3日以内に治癒していること¹²⁾、および遷延性発熱が抗インフルエンザ薬投与開始後72時間以上と定義されていることから¹³⁾、再来院はDay 4～8に外来での診療または薬剤の外来処方が記録されていることとし、追加処方は同じくDay 4～8に薬剤の外来処方が記録されていることとした。追加処方については発熱の遷延、二次性細菌感染等のインフルエンザ合併症の発現を検討するため、評価薬剤を抗菌薬、アセトアミノフェン、Day 1とは異なる抗インフルエンザ薬の処方とした。

5. 解析手法

患者背景情報について、全体および各薬剤群について要約し、各薬剤群間の偏りを確認した。各アウトカムに関して、全体および各薬剤群での発生割合を算出した。BXM群と対照群との各組について背景因子を用いた傾向スコアによるマッチングを行ったうえで各アウトカムの発生割合を算出した。

JMDC データベースを用いてインフルエンザによる入院を検討している報告¹⁴⁾を参考に、Day 1における年齢(0～5歳、6～11歳、12～64歳、65歳以上)、性別、ウイルス型(A型、B型、A型およびB型、不明)を共変量とした。基礎疾患につい

てはDay 1から過去90日間におけるレセプトデータを用い、15日以上ステロイド投与、喘息、糖尿病、透析、他の呼吸器感染症、慢性閉塞性肺疾患、心血管疾患、脳血管疾患、認知症を含む精神疾患、神経疾患、貧血、免疫不全、肝疾患、悪性腫瘍の有無を共変量とした。ステロイド投与、喘息、糖尿病については該当するWHO-ATCコードの薬剤が調剤されていること、透析については該当する診療行為が記録されていること、他の共変量については該当するICD-10コードの診断がなされていることにより定義した。疑いフラグがある場合は除外した。

傾向スコアはBXM群か否かを応答変数とし、上記の共変量を説明変数とするロジスティック回帰分析を行い算出した。なお、マッチングは1対1最近傍マッチングを行い、許容範囲(Caliper)は傾向スコアのlogit変換値における標準偏差の0.01倍とした。

上記の共変量以外に、併用薬としてDay 1における抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、アセトアミノフェン、鎮咳薬、去痰薬、総合感冒薬、抗ヒスタミン薬の外来処方の有無について集計した。

II. 結果

対象患者として506,448名を抽出した。年齢、性別、ウイルス型、抗インフルエンザ薬および基礎疾

Table 2. Prevalence of each outcome

Total patients N = 506,448			
Outcomes	N	(%)	95% CI
Revisit	156,587	(30.9)	[30.8, 31.1]
Revisit with prescription	89,302	(17.6)	[17.5, 17.7]
Antibiotics	20,526	(4.1)	[4.0, 4.1]
Acetaminophen	6,467	(1.3)	[1.3, 1.3]
Anti-influenza drugs different from Day 1	330	(0.1)	[0.1, 0.1]

CI: confidence interval

Table 3. Details of the prescribed drug in addition to anti-influenza antiviral drugs (Top 5)

Revisit with prescription N = 89,302		
Name of the prescribed drug	N	(%)
Carbocysteine	41,621	(46.6)
Tipecidine hibenstate	22,485	(25.2)
Ambroxol hydrochloride	15,265	(17.1)
Tulobuterol	12,069	(13.5)
Dextromethorphan hydrobromide hydrate	8,562	(9.6)

患のうち頻度が3%以上であった疾患の内訳を Table 1 に示す。ウイルス型は A 型が 69.5% を占めており、B 型は 1.0% であった。

各アウトカムの発生割合とその 95% 信頼区間を Table 2 に示す。再来院および追加処方の割合はそれぞれ 30.9%, 17.6% であった。抗菌薬、アセトアミノフェン、他の抗インフルエンザ薬処方の割合はそれぞれ 4.1%, 1.3%, 0.1% であった。

追加処方が行われた 89,302 名 (17.6%) について処方された薬剤における上位 5 品目の内訳は Table 3 のとおりであり、去痰や鎮咳など、呼吸器症状の緩和が目的と考えられる薬剤の占める割合が高かった。

各アウトカムの発生割合を年齢カテゴリ別に集計した結果を Fig. 1 に示す。再来院および追加処方割合は、他の年齢区分と比較して 0~5 歳でそれぞれ 53.0%, 30.2% と最も高く、次いで 6~11 歳でそれぞれ 46.2%, 24.8% と高かった。抗菌薬、アセトアミノフェンおよび他の抗インフルエンザ薬処方の割合は、いずれの年齢区分においても、それぞれ、6% 未満、3% 未満および 0.3% 未満であった。追加処方割合および抗菌薬の追加処方割合は、12~64 歳に比較し、11 歳以下および 65 歳以上で高かった。

各薬剤別の患者背景は Table 4 のとおりであった。OTV 群では 0~5 歳が 37.6%, 6~11 歳が 18.0% を

占めており、0~11 歳への使用が過半数を占めていた。ZNV 群は 6~11 歳が 37.7% を占めており、OTV 群に次いで小児への使用が占める割合が高かった。その他の抗インフルエンザ薬は主として 12 歳以上に使用されていた。PRV 群は他の呼吸器感染症を合併している患者の割合が 72.6% と高かった。OTV 群では喘息を合併している患者の割合が 26.3% と他の薬剤より高かった。

各薬剤別の Day 1 における併用薬の使用割合は Table 5 のとおりであった。点滴製剤の PRV 群で抗菌薬と総合感冒薬の併用割合が他剤と比較して高い傾向がみられた。抗ウイルス薬、抗真菌薬、アセトアミノフェン、鎮咳薬、去痰薬、総合感冒薬、抗ヒスタミン薬の併用割合については、抗インフルエンザ薬群間で 10% を超える割合の違いはみられなかった。

各アウトカムの発生割合を薬剤別に集計した結果を Fig. 2 に示す。再来院および追加処方割合は、BXM 群で最も低く、12 歳未満の割合が高い OTV 群と ZNV 群で他剤と比較して高い傾向がみられた。抗菌薬、アセトアミノフェンおよび他の抗インフルエンザ薬処方の割合は、いずれの薬剤でも 6% 未満と低かった。

BXM 群と対照群との各組について背景因子を用いた傾向スコアによるマッチングを行ったうえで各

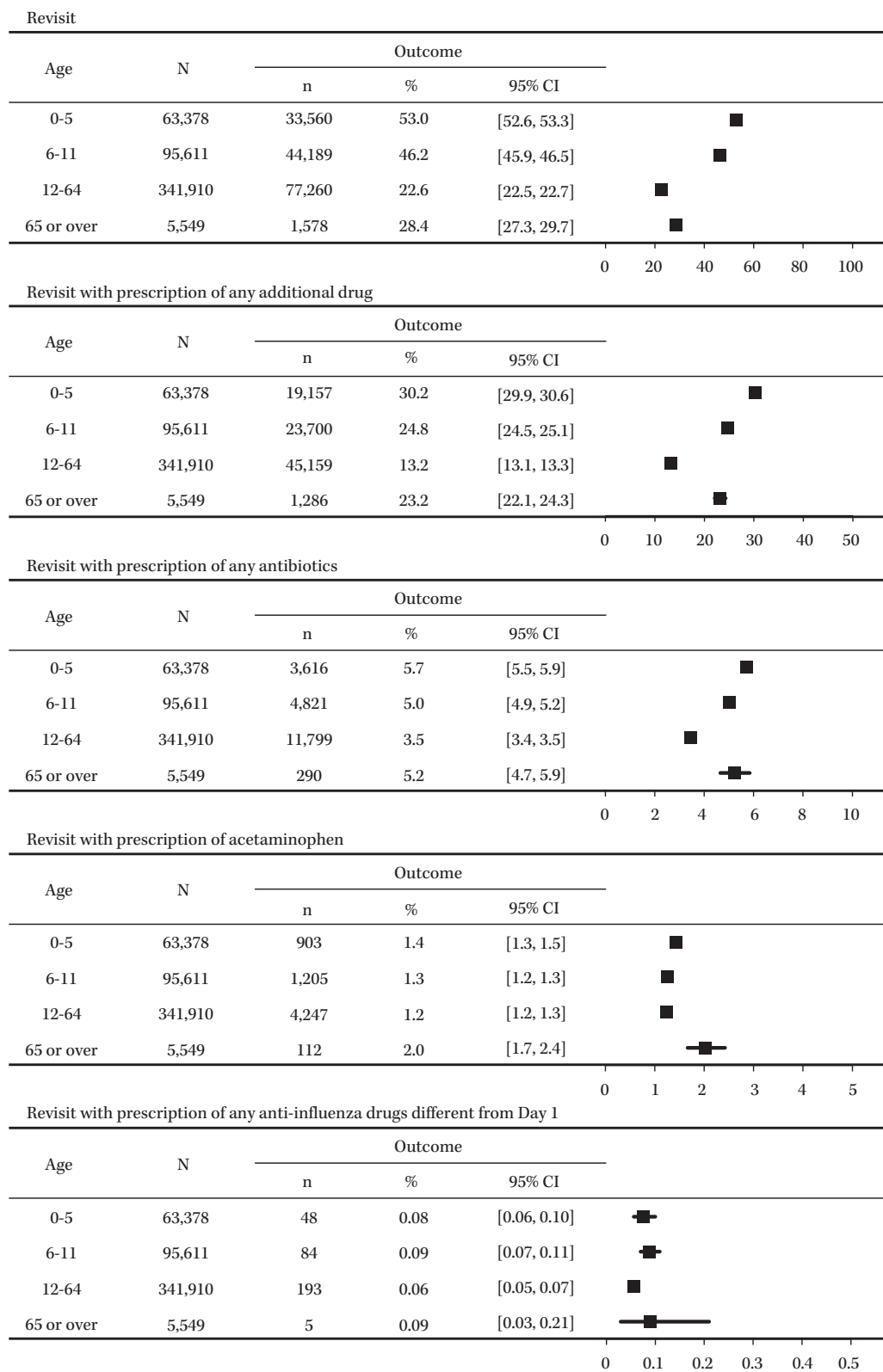


Fig. 1. Percentages of patients with each outcome in different age groups
CI: confidence interval

Table 4. Patient characteristics in different anti-influenza antiviral drug groups

		OTV N = 146,099 N (%)	ZNV N = 28,533 N (%)	PRV N = 5,445 N (%)	LNV N = 115,496 N (%)	BXM N = 210,875 N (%)
Age (Years old)	0-5	54,944 (37.6)	438 (1.5)	309 (5.7)	1,392 (1.2)	6,295 (3.0)
	6-11	26,353 (18.0)	10,763 (37.7)	460 (8.5)	22,318 (19.3)	35,717 (16.9)
	12-64	63,428 (43.4)	17,224 (60.4)	4,539 (83.4)	90,576 (78.4)	166,143 (78.8)
	65 or over	1,374 (0.9)	108 (0.4)	137 (2.5)	1,210 (1.1)	2,720 (1.3)
Sex	Male	78,864 (54.0)	14,442 (50.6)	3,057 (56.1)	62,273 (53.9)	117,418 (55.7)
	Female	67,235 (46.0)	14,091 (49.4)	2,388 (43.9)	53,223 (46.1)	93,457 (44.3)
Type of virus	A	98,007 (67.1)	18,170 (63.7)	3,983 (73.2)	80,064 (69.3)	151,840 (72.0)
	B	1,375 (0.9)	402 (1.4)	89 (1.6)	1,410 (1.2)	1,899 (0.9)
	A and B	28 (0.0)	4 (0.0)	3 (0.1)	23 (0.0)	53 (0.0)
	Unknown	46,689 (32.0)	9,957 (34.9)	1,370 (25.2)	33,999 (29.4)	57,083 (27.1)
Baseline comorbidities*	Other respiratory infections	86,404 (59.1)	17,685 (62.0)	3,955 (72.6)	71,832 (62.2)	132,751 (63.0)
	Asthma	38,437 (26.3)	4,829 (16.9)	836 (15.4)	14,021 (12.1)	27,293 (12.9)
	Diabetes	5,630 (3.9)	990 (3.5)	366 (6.7)	5,401 (4.7)	10,302 (4.9)

OTV: oseltamivir; ZNV: zanamivir; PRV: peramivir; LNV: laninamivir; BXM: baloxavir marboxil

* Comorbidities with a prevalence rate of more than 3% are shown

Table 5. Percentage of patients who received concomitant drugs on Day 1

	OTV N = 146,099 N (%)	ZNV N = 28,533 N (%)	PRV N = 5,445 N (%)	LNV N = 115,496 N (%)	BXM N = 210,875 N (%)
Antiviral drugs	29 (0.0)	6 (0.0)	1 (0.0)	28 (0.0)	39 (0.0)
Antimicrobial drugs	7,866 (5.4)	2,957 (10.4)	1,192 (21.9)	8,709 (7.5)	15,516 (7.4)
Antifungal drugs	8 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	5 (0.0)	8 (0.0)
Acetaminophen	105,305 (72.1)	20,512 (71.9)	3,845 (70.6)	87,824 (76.0)	158,540 (75.2)
Antitussives	55,350 (37.9)	11,417 (40.0)	2,408 (44.2)	43,636 (37.8)	85,690 (40.6)
Expectorants	61,252 (41.9)	12,014 (42.1)	2,027 (37.2)	40,856 (35.4)	78,510 (37.2)
Combination cold remedies	3,150 (2.2)	491 (1.7)	406 (7.5)	4,295 (3.7)	9,497 (4.5)
Antihistamines	25,428 (17.4)	5,273 (18.5)	1,038 (19.1)	17,700 (15.3)	35,028 (16.6)
Concomitant drugs*	123,144 (84.3)	23,937 (83.9)	4,639 (85.2)	99,053 (85.8)	181,837 (86.2)

OTV: oseltamivir; ZNV: zanamivir; PRV: peramivir; LNV: laninamivir; BXM: baloxavir marboxil

* Case of any of the above drugs administered

アウトカムの発生割合を薬剤別に集計した結果を Fig. 3 に示す。再来院および追加処方の発生割合は、BXM 群と比較し ZNV 群および PRV 群で高く、OTV 群で低かった。BXM 群と LNV 群の比較において再来院の発生割合に差は認められなかったが、追加処方の発生割合は LNV 群のほうが高かった。追加処方のうち、抗菌薬およびアセトアミノフェンの追加処方の発生割合は、追加処方全体の発生割合と同様の傾向を示した。抗インフルエンザ薬処方の割合については、発生件数が少なく比較が困難であった PRV 群を除き、追加処方全体の割合と同様の傾向であった。

III. 考察

OTV の処方 は 小児、特に 0～5 歳に偏っており、これは日本小児科学会の「2018/2019 シーズンのインフルエンザ治療指針」¹⁵⁾において OTV が推奨されており、特に 0～4 歳の幼児では単独で推奨されているためであると考えられる。一方、12 歳以上の 7 割超が LNV または BXM を処方されており、単回投与の利便性が理由である可能性が考えられる。

PRV 群において他の呼吸器感染症を合併している患者の割合および Day 1 における抗菌薬の併用割合が高かったのは、PRV が点滴製剤であり、吸入および経口投与が難しい重症な患者に対しても投与できることが理由として考えられる。OTV 群に

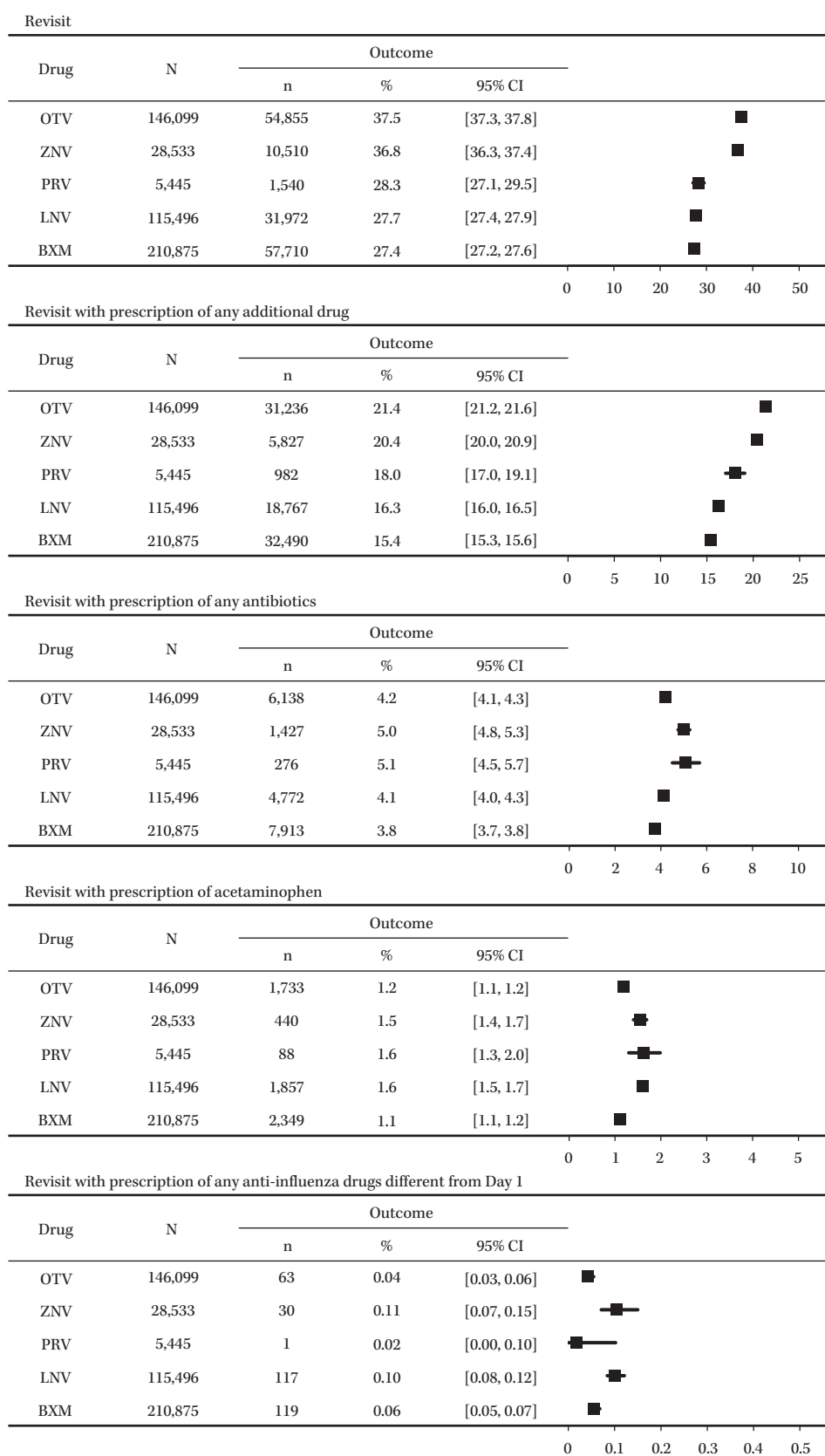


Fig. 2. Percentages of patients with each outcome in different anti-influenza antiviral drug groups
 CI: confidence interval; OTV: oseltamivir; ZNV: zanamivir; PRV: peramivir; LNV: laninamivir; BXM: baloxavir marboxil

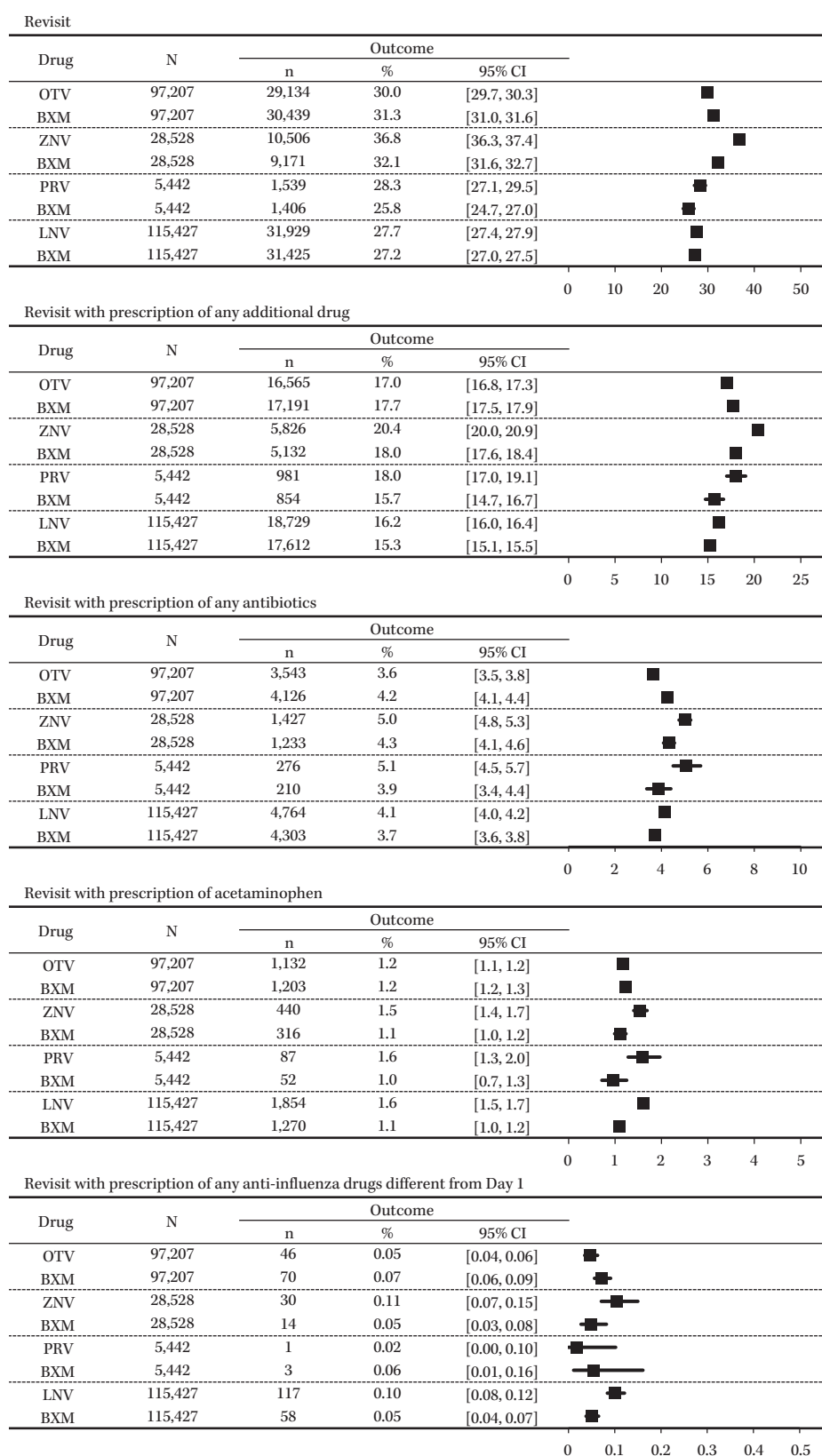


Fig. 3. Percentages of patients with each outcome in different anti-influenza antiviral drug groups adjusted to the BXM group using propensity score matching
 CI: confidence interval; OTV: oseltamivir; ZNV: zanamivir; PRV: peramivir; LNV: laninamivir; BXM: baloxavir marboxil

において喘息を合併している患者の割合が高かったのは、喘息患者では吸入剤である ZNV および LNV を避け、経口剤である OTV が選択される割合が高かったためと考えられる。同じ経口剤である BXM よりも OTV が選択された理由は、喘息が小児で多いためと考えられる。

全体において再来院および追加処方割合は 12 歳未満で他の年齢層と比較して高かった。小児では免疫機能が不完全である等の理由から発熱等の症状が遷延しやすいこと^{12,16,17)}に加え、再来院した患者のうち半数近くでは処方が行われていないことからこの年代では登校・登園するための治癒証明書の入手を目的とした再来院が含まれる可能性が考えられる。

薬剤別の結果では再来院および追加処方割合は、OTV 群と ZNV 群で他剤群と比較して高かったが、これは両群において 12 歳未満の割合が高いことによるものであると考えられる。実際に、背景因子を調整した集団における再来院および追加処方割合は BXM 群と他剤群との差は調整前より小さかった。

抗菌薬、アセトアミノフェンおよび他の抗インフルエンザ薬処方の追加処方の割合は低く、年齢別、薬剤群別でも同様であった。インフルエンザが適切に治癒されれば、その多くが治癒することが大きな要因と考えられるが、それに加え、本研究では外来患者を対象としたことで重症の患者が少なかったこと、JMDC データベースは健康保険組合の加入者を対象としており高齢者が限られること等、相対的に軽症の患者が多かったことによるものと考えられる。外来患者における二峰性発熱の発現割合は数%と報告されており^{12,18)}今回の解熱剤の処方割合よりもやや高くなっている。この差は上記の理由に加え発熱したが通院して解熱剤の処方を受けるにいたらなかった患者によるものと考えられる。

BXM 群と対照群との各組について背景因子を用いた傾向スコアによるマッチングを行った集団における再来院および追加処方割合は、BXM 群と LNV 群の再来院における比較を除いて薬剤間で差がみられたものの、その差は小さく、臨床的に意義のある差は認められなかった。BXM は、投与翌日より顕著にウイルス力価を減少する効果を示し¹⁹⁾、1 回の内服投与で治療が完結するため、利便性の観点で有用である可能性が報告されている²⁰⁾。本研究において、BXM の再来院および追加処方割合は他剤と同

程度であり、この結果は上記報告の有用性を支持するものとする。

IV. 限界

各薬剤の投与方法（経口、吸入、静注）あるいは投与期間（単回、複数回）の差が患者の受診意向に影響する可能性があること、また、使用したデータベースでは登校・登園するための治癒証明書の入手等といった治療を目的としない再来院を区別できないことから、受診頻度の差は必ずしも薬効の差を反映しない。

インフルエンザの流行状況はシーズンにより異なるため、1 シーズンの結果から解釈するには限界がある。本研究が対象としている 2018/2019 シーズンは A 型がほとんどであり、B 型については十分に評価できていない。本研究は単年度の研究であり、また、健康保険組合由来のデータベースを使用した研究であることから、複数年度、異なるデータベースを用いた研究が求められる。

本研究は健康保険組合由来のデータベースを使用しており、65 歳以上のデータは限られている。国立感染症研究所が発表した「今冬のインフルエンザについて（2018/19 シーズン）」²¹⁾によれば、60 歳以上の割合は 14.5% であったが、本研究では 65 歳以上の割合が 1.1% と低くなっている。

外来患者を対象としたため実際よりも軽症に偏っている可能性があるが、Day 1 におけるインフルエンザ症状の重症度の情報は取得できない。また、ワクチン接種状況、発症から Day 1 までの期間における情報も取得できない。

おわりに

.....

本研究では新規作用機序をもつ BXM を含む抗インフルエンザ薬投与後における再来院および追加処方の実態について明らかにした。多くの患者では解熱剤や抗菌薬、他の抗インフルエンザ薬の追加処方は実施されなかった。傾向スコアマッチングによる調整後の再来院および追加処方の発生割合において、BXM 群と他の抗インフルエンザ薬群との差は小さく、臨床的に意義のある差は認められなかった。

謝 辞

本論文の執筆に協力いただいた株式会社メディリードの岩崎勝彦氏、上西達大氏に感謝する。

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って実施された。

著者 塩見朋紀、藤原正和、北西由武、宮澤昇吾、本郷良泳、小倉江里子は塩野義製薬株式会社の社員である。米田卓司、宮内秀之はシオノギファーマコピジランスセンター株式会社の社員である。

文献

- 厚生労働省：インフルエンザの発生状況 [cited 2020 Nov 17]
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou01/houdou.html
- Reaper R, Landry M: Rapid Diagnosis of Influenza. In Bennett J, Dolin R, Blaser M J (ed.), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Latest Developments in Influenza with Accompanying Clinics Review Articles, 1st Edition, Elsevier, Amsterdam. 2014; 2011-3
- Monto A S, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J: Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 2000; 160: 3243-7
- 日本感染症学会：一般社団法人日本感染症学会提言～抗インフルエンザ薬の使用について～ [cited 2019 Oct 19]
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/191024_teigen.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention: Influenza antiviral medications: summary for clinicians [cited 2020 Nov 17]
<https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
- Fiore A E, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee J S, Uyeki T M, et al: Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60: 1-24
- Venkatesan S, Myles P R, Bolton K J, Muthuri S G, Khuwaitir T A, Anovadiya A P, et al: Neuraminidase inhibitors and hospital length of stay: a meta-analysis of individual participant data to determine treatment effectiveness among patients hospitalized with nonfatal 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. J Infect Dis 2020; 221: 356-66
- Ison M G, 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: 1204-14
- JMDC: JMDC Claims Database [cited 2020 Nov 17]
<https://www.jmdc.co.jp/jmdc-claims-database/>
- Rosenbaum P R, Rubin D B: The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. Biometrika 1983; 70: 41-55
- 文部科学省、厚生労働省：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 [cited 2020 Nov 17]
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153339.pdf>
- 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: 729-35
- 日本臨床内科医会インフルエンザ研究班 編：インフルエンザ診療マニュアル 2018-2019 年シーズン版（第 13 版）、日本臨床内科医会、東京、2018
- Ono S, Ono Y, Matsui H, Yasunaga H: Factors associated with hospitalization for seasonal influenza in a Japanese nonelderly cohort. BMC Public Health 2016; 16: 922
- 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：2018/2019 シーズンのインフルエンザ治療指針—2018/2019 シーズンの流行期を迎えるにあたり— [cited 2020 Nov 17]
https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2018_2019_influenza_all.pdf
- Mawatari M, Saito R, Hibino A, Kondo H, Yagami R, Odagiri T, et al: Effectiveness of four types of neuraminidase inhibitors approved in Japan for the treatment of influenza. PLoS One 2019; 14: e0224683
- Suzuki E, Ichihara K, Johnson A M: Natural course of fever during influenza virus infection in children. Clin Pediatr 2007; 46: 76-9
- Koseki N, Kaiho M, Kikuta H, Oba K, Togashi T, Ariga T, et al: Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A (H3N2) and B in the 2011-2012 season. Influenza Other Respir Viruses 2014; 8: 151-8
- Hayden F G, Sugaya N, Hirotsu N, Lee N, de Jong M D, Hurt A C, et al: Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. N Engl J Med 2018; 379: 913-23
- Hosogaya N, Takazono T, Yokomasu A, Hiroi S, Ikeoka H, Iwasaki K, et al: Estimation of the value of convenience in taking influenza antivirals in Japanese adult patients between baloxavir marboxil and neuraminidase inhibitors using a conjoint analysis. J Med Econ 2021; 24: 244-54
- 国立感染症研究所 厚生労働省結核感染症課：今冬のインフルエンザについて（2018/19 シーズン） [cited 2020 Nov 17]
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1819.pdf>

Hospital revisits and additional prescriptions in outpatients with influenza after treatment with anti-influenza drugs: Japanese health insurance claims database

Tomoki Shiomi¹⁾, Masakazu Fujiwara¹⁾, Yoshitake Kitanishi¹⁾, Shogo Miyazawa¹⁾,
Takuji Komeda²⁾, Hideyuki Miyauchi²⁾, Yoshie Hongo¹⁾ and Eriko Ogura¹⁾

¹⁾ Shionogi & Co., Ltd., 1-8 Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

²⁾ Shionogi Pharmacovigilance Center Co., Ltd.

Influenza is, in general, a self-limiting disease, but some patients experience severe complications. Therefore, it is recommended that patients with influenza receive treatment with anti-influenza drugs in the early phase after symptom onset. After anti-influenza drug treatment, the fever resolves and most patients are able to resume normal activities within a week; however, some patients require additional treatment for persistent/recurrent symptoms, such as recurrence of fever, and/or complications such as secondary bacterial infection. However, little is known about the status of additional treatment for such patients in Japan. In this study, the status of additional treatment was investigated using a Japanese health insurance claims database provided by JMDC Inc., for the 10-month period from July 1, 2018, to April 30, 2019. Outpatients prescribed neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir, laninamivir, peramivir), or the cap-dependent endonuclease inhibitor, baloxavir marboxil (BXM), were extracted from the database. For these patients (N=506,448), the proportion that revisited clinics and the proportion that revisited clinics and also received additional prescriptions between Day 4 and Day 8 were calculated for the entire target population and each drug. Propensity score matching adjusted for confounding factors was used in order to compare the proportion of patients revisiting clinics and proportion of patients revisiting clinics and receiving additional prescription between BXM and other drugs, because the characteristics of the patient population differed between the drug groups. Among the patients, 30.9% revisited clinical institutions and 17.6% also received additional prescriptions, and the proportion of patients revisiting clinics and receiving further medication tended to be higher in the less-than-12 years age groups. The proportion of patients who received additional prescriptions for acetaminophen, antibiotics and other anti-influenza drugs were 1.3%, 4.1%, and 0.1%, respectively. The proportion of patients revisiting clinics and receiving additional prescription for BXM did not differ from that of patients revisiting and receiving prescriptions for the other drug classes mentioned above, after propensity score matching.