

ルタミビル使用例より有意に低かった。

データの蓄積が必要であると考えられた。

D. 考察

オセルタミビルの使用については、合併症や既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除き、10代患者への使用を差し控える旨の緊急安全性情報が2007年に出されている。そのため、上記のようなハイリスク患者には、10代であってもオセルタミビルが処方されている可能性がある。しかし、本研究で用いた情報には合併症や既往歴等の情報は含まれておらず、ハイリスク患者の合併症等による異常行動への影響については不明である。

分散分析及び厳密検定の結果、全ての重度な異常行動における0-9歳でのみ、ザナミビルでの発症率がラニナミビルやオセルタミビルより有意に低かった。また、本研究ではノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数として、薬局サーベイランスによる推定患者数を用いた。薬局サーベイランスの推定患者数は、ノイラミニダーゼ阻害剤全てを合計して計算したインフルエンザ推定患者数においては、医科電子レセプトによる患者数の情報である

「レセプト情報等データベース（通称ナショナルデータベース；NDB）」による患者数を用いて、その正確性は検証されている。しかし、ノイラミニダーゼ阻害剤ごとの推定患者数は検証されていないため、今後NDBによる患者数を用いて、より正確な発症率を計算し、検証を行う必要があると考えられる。

E. 結論

有意な結果が得られた0-9歳においても、最も重度な異常行動においては薬剤間での発症率の有意な差はなかった。また10代においては全ての重度な異常行動と最も重度な異常行動の両方でも有意な差はなかった。関心が高い10代の最も重度な異常行動は、報告数も少ないためである可能性が考えられ、今後の

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

表 1. 薬局サーベイランスによるノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数
(単位:万人)

年齢群	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル
0-9 歳	866.1	160.7	204.8
10-19 歳	56.4	288.5	750.8
0-19 歳	922.5	449.2	955.5

注：推定患者数は 4 シーズン（2010/2011 シーズンから 2013/2014 シーズン）の合計値である。

表 2. 異常行動の症例数と発症率

(A) 最も重度な異常行動

年齢群	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の 薬剤の使用の有無が不明な症例を 含まない場合			調査対象薬剤の内、当該薬剤以外 の薬剤の使用の有無が不明な症例 を含む場合		
	オセルタ ミビル	ザナミ ビル	ラニナ ミビル	オセルタ ミビル	ザナミ ビル	ラニナ ミビル
0-9 歳	17 (2.0)	1 (0.6)	4 (2.0)	48 (5.5)	5 (3.1)	12 (5.9)
10-19 歳	4 (7.1)	7 (2.4)	8 (1.1)	7 (12.4)	24 (8.3)	27 (3.6)
0-19 歳	21 (2.3)	8 (1.8)	12 (1.3)	55 (6.0)	29 (6.5)	39 (4.1)

(B) 全ての重度な異常行動

年齢群	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外 の薬剤の使用の有無が不明な症例を 含まない場合			調査対象薬剤の内、当該薬剤以外 の薬剤の使用の有無が不明な症例 を含む場合		
	オセルタ ミビル	ザナミ ビル	ラニナ ミビル	オセルタ ミビル	ザナミ ビル	ラニナ ミビル
0-9 歳	35 (4.0)	1 (0.6)	12 (5.9)	97 (11.2)	8 (5.0)	24 (11.7)
10-19 歳	6 (10.6)	19 (6.6)	12 (1.6)	11 (19.5)	44 (15.3)	42 (5.6)
0-19 歳	41 (4.4)	20 (4.5)	24 (2.5)	108 (11.7)	52 (11.6)	66 (7.0)

注：発症率は、インフルエンザ様疾患患者 100 万人当たりの異常行動症例数である。

表 3. 薬剤間の分散分析の結果(確率値)

(A) 最も重度な異常行動

年齢群	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合
0- 9 歳	0. 412	0. 381
10-19 歳	0. 137	0. 290
0-19 歳	0. 428	0. 434

(B) 全ての重度な異常行動

年齢群	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合
0- 9 歳	0. 010	0. 025
10-19 歳	0. 099	0. 391
0-19 歳	0. 077	0. 159

表 4. 薬剤間の厳密検定の結果（確率値）

(A) 最も重度な異常行動

(A-1) 0-9 歳

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合		調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合	
	ザナミビル	ラニナミビル	ザナミビル	ラニナミビル
オセルタミビル	0.341	1.000	0.259	0.870
ザナミビル		0.393		0.329

(A-2) 10-19 歳

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合		調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合	
	ザナミビル	ラニナミビル	ザナミビル	ラニナミビル
オセルタミビル	0.090	0.007	0.333	0.008
ザナミビル		0.144		0.004

(A-3) 0-19 歳

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合		調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合	
	ザナミビル	ラニナミビル	ザナミビル	ラニナミビル
オセルタミビル	0.693	0.117	0.728	0.079
ザナミビル		0.475		0.068

(B) 全ての重度な異常行動

(B-1) 0-9 歳

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合		調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合	
	ザナミビル	ラニナミビル	ザナミビル	ラニナミビル
オセルタミビル	0.035	0.266	0.022	0.818
ザナミビル		0.009		0.033

(B-2) 10-19 歳

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合		調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合	
	ザナミビル	ラニナミビル	ザナミビル	ラニナミビル
オセルタミビル	0.283	0.001	0.465	0.001
ザナミビル		<0.0005		<0.0005

(B-3) 0-19 歳

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合		調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合	
	ザナミビル	ラニナミビル	ザナミビル	ラニナミビル
オセルタミビル	1.000	0.026	1.000	0.001
ザナミビル		0.074		0.007

平成 26 年度厚生労働科学研究委託費（医薬品等規制調和・評価研究事業）

「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」

委託業務成果報告 分担 4

「服用したノイラミニダーゼ阻害剤毎の異常行動の発症率に関する研究」

岡部 信彦	川崎市健康安全研究所・所長
宮崎 千明	福岡市立心身障がい福祉センター・センター長
桃井真里子	国際医療福祉大学・副学長
谷口 清州	独立行政法人国立病院機構三重病院・国際保健医療研究室長
大日 康史	国立感染症研究所感染症疫学センター・主任研究官
菅原 民枝	国立感染症研究所感染症疫学センター・主任研究官

研究要旨

目的：インフルエンザ様疾患罹患時に見られる異常な行動について、異常行動の発症率と、服用したノイラミニダーゼ阻害剤の種類との関連について厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「安全対策調査会」という。）でのデータを用いて検討する。

方法：「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」研究報告による、薬物毎の異常行動症例数と、安全対策調査会が公表したノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数を用いて、10-19 歳の異常行動の発症率を算出し、薬物間での差について解析した。

結果：全ての重度な異常行動において、一部の解析では、ペラミビル使用例での発症率が他の薬剤より有意に高かった。

考察：ペラミビルは使用数が相対的に少なく、また異常行動の発症例数も少ないために、今後のデータの蓄積によって結果が変わる可能性があることに留意が必要である。

A. 研究目的

インフルエンザ様疾患罹患時に見られる異常な行動が、医学的にも社会的にも問題になり、その背景に関する実態把握の必要があり、2006/2007 シーズンから毎年調査が行われている。異常行動において、発症率と、服用したノイラミニダーゼ阻害剤（オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル）の種類の間について検討した。

B. 材料と方法

・ データ

異常行動の症例数については、「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」によった。以下にその調査内容について示す。

◆調査概要

調査依頼対象はすべての医療機関とした。報告対象は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動※を示した患者（※飛び降り、急に走り出すなど、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動）で、報告方法はインターネット又は FAX とした。

◆症例定義

インフルエンザに伴う異常な行動に関する報告基準（報告基準）は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動を示した患者である。

インフルエンザ様疾患とは、臨床的特徴（上気道炎症状に加えて、突然の高熱、全身倦怠感、頭痛、筋肉痛を伴うこと）を有しており、症状や所見からインフルエンザと疑われる者のうち、下記のいずれかに該当する者である。

次のすべての症状を満たす者①突然の発症、②高熱（38℃以上）、③上気道炎症状、④全身倦怠感等の全身症状

迅速診断キットで陽性であった者

◆調査期間

2006年11月1日～2014年3月31日とした。ただし、2006/2007 シーズンは後ろ向き、それ以降は前向き調査である。

また、ノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数は、厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「安全対策調査会」という。）が公表したノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数を用いた。対象は、10代での異常行動の発現と服用した薬剤の関連が主に議論されていることから、10-19歳に限定した。

・分析

報告された異常行動の内、全ての重度及び、最も重度（突然走り出す・飛び降りのみ）なものについて、推定患者数あたりの異常行動発症率を算出し、厳密検定及び分散分析を行った。

異常行動の調査において、使用の有無について調査対象とした薬剤（オセルタミビル、アマンタジン、ザナミビル、アセトアミノフェン、ペラミビル（2009/2010 シーズン以降

のみ）、ラニナミビル（2010/2011 シーズン以降のみ）、テオフィリン（2012/2013 シーズン以降のみ）の7剤）のうち、1剤でも服用の有無が不明な症例については、(I) 薬剤毎の異常行動の報告数から除外する、(II) 薬剤毎の異常行動の報告数に含める、の2通りの解析を行った。前者を調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合、後者を調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含める場合、とする。

なお、ラニナミビルおよびペラミビルは2010年以前はデータがなく、2006/2007 シーズンは後ろ向き研究であったため、(i) 2010/2011 シーズンから2013/2014 シーズン（対象薬剤：オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミビル、ペラミビル）、(ii) 2006/2007 シーズンから2013/2014 シーズン（対象薬剤：オセルタミビル、ザナミビル）、(iii) 2007/2008 シーズンから2013/2014 シーズン（対象薬剤：オセルタミビル、ザナミビル）、の3つの期間で解析を行った。

倫理的配慮

異常行動に関する調査は、国立感染症研究所医学研究倫理審査を受け、承認されている（受付番号129, 216, 261, 312, 375, 462「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動の情報収集に関する研究」）。

C. 研究結果

表1に安全対策調査会が公表した抗インフルエンザウイルス薬毎の推定患者数を示した。

表2に異常行動の症例数と発症率を示した。

表3に(i) 2010/2011 シーズンから2013/2014 シーズンにおける薬剤間の厳密検定及び分散分析の結果を示した。

表4に(ii) 2006/2007 シーズンから2013/2014 シーズンおよび(iii) 2007/2008 シ

ーズンから 2013/2014 シーズンにおける薬剤間の厳密検定の結果を示した。

薬剤毎の推定患者数は各シーズンでばらつきがあった。

薬剤毎の異常行動の発症率は、最も重度な異常行動で、調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合、インフルエンザ様疾患患者 100 万人当たり 2.5 人から 9.7 人の値であった。

分散分析の結果、調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含めた場合の、全ての重度な異常行動におけるペラミビル使用例での発症率が他の薬剤より有意に高かった。

D. 考察

オセルタミビルの使用については、合併症や既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除き、10 代患者への使用を差し控える旨の緊急安全性情報が 2007 年に出されている。そのため、上記のようなハイリスク患者には、10 代であってもオセルタミビルが処方されている可能性がある。しかし、本研究で用いた情報には合併症や既往歴等の情報は含まれておらず、ハイリスク患者の合併症等による異常行動への影響については不明である。

調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含めた場合、解析期間毎の異常行動症例数は大きく増加した。この症例数を用いた分散分析の結果、全ての重度な異常行動において、調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含めた場合においてのみ、ペラミビル使用例での発症率が有意に高かった。ペラミビルは他のノイラミニダーゼ阻害薬と異なり点滴静注剤であり、入院管理が必要とされる患者や、肺炎を合併している患者、その他経口や吸入が困難であると判断された場合に使用が考慮される。しかし、本研究のデータでは、

こうした状況の詳細については不明であり、また、これらの状況が異常行動に影響を及ぼしているかも不明である。また、ペラミビルは使用数が相対的に少なく、異常行動の発症例数も少ないことに留意が必要である。

また、2006/2007 シーズンから 2013/2014 シーズンを期間とした解析においては、最も重度な異常行動、全ての重度な異常行動ともにオセルタミビル使用例はザナミビル使用例より有意に高かった。しかし、2007/2008 シーズンから 2013/2014 シーズンを期間とした解析においては有意な差はなかった。これは 2006/2007 シーズンが後ろ向き研究であったことが原因と考えられる。当時、異常行動はオセルタミビルによるものとする噂があり、オセルタミビル使用例の異常行動が、ザナミビルのそれに比べ記憶に強く残っており、より多くの報告がなされた可能性が考えられる。したがって、前向き調査である 2007/2008 シーズンから 2013/2014 シーズンでの分析がより妥当であると考えられた。

いずれの期間においても、全てのノイラミニダーゼ阻害剤で異常行動が報告されている。よって、全てのノイラミニダーゼ阻害剤の添付文書での 10 代患者の使用に関する注意喚起は妥当であると考えられた。

本研究では、ノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数として安全対策調査会が公表したノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数を用いたが、この推定患者数は JMIRI (株式会社医療情報総合研究所)、JMDC (株式会社日本医療データセンター)、JammNet (ジャムネット株式会社) が提供しているデータに基づいている。JMIRI のデータは 400 薬局(全薬局の約 0.9%)における調剤レセプトを基にして、JMDC と JammNet のデータはそれぞれ 100 万件、50 万件の医科・調剤レセプトを基にして患者数の推定を行っている。このサンプル数は非常に少ないと考えられ、また、推定方法につい

でも不明であることから、今後より正確な患者数の情報である「レセプト情報等データベース(通称ナショナルデータベース;NDB)」による患者数を用いて検証を行う必要があると考えられる。

E. 結論

本研究によって、ペラミビルにおける重度の異常行動の発症率が有意に高いことが示されたが、ペラミビルは使用数が相対的に少なく、また異常行動の発症例数も少ないために、今後のデータの蓄積によって結果が変わる可能性があることに留意が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

投稿準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

表 1. 安全対策調査会が調査・公開した、シーズン毎の抗インフルエンザウイルス薬を処方された 10 代の推定患者数

シーズン	抗インフルエンザウイルス薬を処方された推定患者数 (万人)				
	総計	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミビル
2006/2007	225.0 ^{a)}	150.0 ^{a)}	32.6 ^{h)}	-	-
2007/2008	89.0 ^{a)}	8.5 ^{a)}	76.1 ^{h)}	-	-
2008/2009	166.0 ^{a)}	14.9 ^{a)}	139.8 ^{h)}	-	-
2009/2010	514.0 ^{a)}	82.2 ^{a)}	383.4 ⁱ⁾	-	-
2010/2011	220.0 ^{a)}	22.2 ^{a)}	100.5 ⁱ⁾	66.4 ^{k)}	3.6 ^{o)}
2011/2012	180.0 ^{b)}	16.0 ^{e)}	66.2 ⁱ⁾	83.3 ^{l)}	3.4 ^{p)}
2012/2013	170.0 ^{c)}	14.1 ^{f)}	61.9 ⁱ⁾	84.8 ^{m)}	1.9 ^{q)}
2013/2014	160.0 ^{d)}	13.0 ^{g)}	62.4 ^{j)}	85.1 ⁿ⁾	3.2 ^{r)}

a) [2]3 ページ b) [3]5 ページ c) [4]5 ページ d) [5]3 ページ e) [3]6 ページ
 f) [4]6 ページ g) [5]4 ページ h) [1]2 ページ i) [4]8 ページ j) [5]5 ページ
 k) [2]8 ページ l) [3]10 ページ m) [4]10 ページ n) [5]7 ページ o) [2]7 ページ
 p) [3]9 ページ q) [4]9 ページ r) [5]6 ページ
 から引用、計算した。

※参考文献

- [1] 平成 22 年度薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (第 4 回) 及び第 1 回新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会 (第 1 回) (第 1 回合同開催) 資料
 参考資料 3-5 抗インフルエンザウイルス薬の使用状況 (企業提出資料)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000n6tv-att/2r985200000n7ph.pdf>
- [2] 平成 23 年度第 7 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料
 参考資料 1-3 抗インフルエンザウイルス薬の使用状況 (企業提出資料)
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001vftu-att/2r9852000001vg6l.pdf>
- [3] 平成 24 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び第 2 回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会及び第 1 回不活化ポリオワクチン予防接種後副反応検討会 資料
 参考資料 3-2 抗インフルエンザウイルス薬の使用状況 (企業提出資料)
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000035794.pdf>
- [4] 平成 25 年度第 5 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料
 参考資料 2-2 抗インフルエンザウイルス薬の使用状況
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000035672.pdf>
- [5] 第 1 1 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成 26 年度第 6 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 (合同開催) 第二部 資料
 参考資料 2-2 抗インフルエンザウイルス薬の使用状況
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000063406.pdf>

表 2. 異常行動の症例数と発症率

(A) 最も重度な異常行動

期間	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合				調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合			
	オセル タミビ ル	ザナミ ビル ビル	ラニナ ミビル ミビル	ペラミ ビル ビル	オセル タミビ ル	ザナミ ビル ビル	ラニナ ミビル ミビル	ペラミ ビル ビル
(i) 2010/2011 -2013/2014	4 (6.1)	7 (2.4)	8 (2.5)	1 (8.3)	7 (10.7)	24 (8.2)	27 (8.4)	4 (33.1)
(ii) 2006/2007 -2013/2014	31 (9.7)	52 (5.6)	- -	- -	51 (15.9)	97 (10.5)	- -	- -
(iii) 2007/2008 -2013/2014	14 (8.2)	51 (5.7)	- -	- -	24 (14.0)	96 (10.8)	- -	- -

(B) 全ての重度な異常行動

期間	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合				調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合			
	オセル タミビ ル	ザナミ ビル ビル	ラニナ ミビル ミビル	ペラミ ビル ビル	オセル タミビ ル	ザナミ ビル ビル	ラニナ ミビル ミビル	ペラミ ビル ビル
(i) 2010/2011 -2013/2014	6 (9.2)	19 (6.5)	12 (3.8)	3 (24.8)	11 (16.9)	44 (15.1)	42 (13.1)	8 (66.2)
(ii) 2006/2007 -2013/2014	54 (16.8)	104 (11.3)	- -	- -	132 (41.1)	292 (31.6)	- -	- -
(iii) 2007/2008 -2013/2014	24 (14.0)	100 (11.2)	- -	- -	62 (36.3)	278 (31.2)	- -	- -

注：ラニナミビルとペラミビルは、2010/2011 シーズンから処方開始されたことから、(ii) 2006/2007-2013/2014 シーズン、(iii) 2007/2008-2013/2014 シーズンの2つの期間を対象にした解析においては、解析対象から除外した（表では”-”とした）。
発症率は、インフルエンザ様疾患患者 100 万人当たりの異常行動症例数である。

表 3. (i) 2010/2011 から 2013/2014 シーズンにおける薬剤間の厳密検定及び分散分析の結果 (確率値)

(A) 最も重度な異常行動

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合			調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合		
	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミピル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミピル
オセルタミビル	0.126	0.131	0.572	0.491	0.500	0.079
ザナミビル		1.000	0.278		1.000	0.024
ラニナミビル			0.284			0.025
分散分析の確率値=0.749				分散分析の確率値=0.125		

(B) 全ての重度な異常行動

	調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含まない場合			調査対象薬剤の内、当該薬剤以外の薬剤の使用の有無が不明な症例を含む場合		
	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミピル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミピル
オセルタミビル	0.440	0.105	0.154	0.728	0.463	0.005
ザナミビル		0.151	0.055		0.519	0.001
ラニナミビル			0.016			0.000
分散分析の確率値=0.212				分散分析の確率値=0.009		

表 4. (ii)2006/2007 から 2013/2014 シーズンおよび(iii)2007/2008 から 2013/2014 シーズンにおけるオセルタミビルとザナミビルの間の厳密検定の結果(確率値)

(A) 最も重度な異常行動

	調査対象薬剤の内、当該 薬剤以外の薬剤の使用の 有無が不明な症例を含ま ない場合	調査対象薬剤の内、当該 薬剤以外の薬剤の使用の 有無が不明な症例を含む 場合
(ii) 2006/2007-2013/2014	0.023	0.019
(iii) 2007/2008-2013/2014	0.237	0.263

(B) 全ての重度な異常行動

	調査対象薬剤の内、当該 薬剤以外の薬剤の使用の 有無が不明な症例を含ま ない場合	調査対象薬剤の内、当該 薬剤以外の薬剤の使用の 有無が不明な症例を含む 場合
(ii) 2006/2007-2013/2014	0.018	0.014
(iii) 2007/2008-2013/2014	0.328	0.301

Ⅲ 学会等発表実績

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別

なし

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Abnormal behavior during influenza in Japan during the last seven seasons: 2006-2007 to 2012-2013.	Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, Taniguchi K, Miyazaki C, Momoi M, Okabe N.	J Infect Chemother. 2014 Dec;20(12) :789-93.	2014 Dec	国内



Original article

Abnormal behavior during influenza in Japan during the last seven seasons: 2006–2007 to 2012–2013



Yuuki Nakamura^{a, b}, Tamie Sugawara^a, Yasushi Ohkusa^{a, *}, Kiyosu Taniguchi^{a, c},
Chiaki Miyazaki^d, Mariko Momoi^e, Nobuhiko Okabe^{a, f}

^a Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, Japan

^b Graduate School of Pharmacy, Nihon University, Japan

^c National Hospital Organization Mie National Hospital, Japan

^d Fukuoka Welfare Center for the Disabled, Japan

^e International University of Health and Welfare, Japan

^f Kawasaki City Institute for Public Health, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 May 2014

Received in revised form

13 August 2014

Accepted 16 August 2014

Available online 3 October 2014

Keywords:

Abnormal behavior

Influenza

Oseltamivir

Antiviral drug

ABSTRACT

A few mortalities and cases of severe abnormal behavior have been reported after oseltamivir administration for influenza, thus increasing medical and public concerns regarding the drug's safety. We investigated the association between oseltamivir and abnormal behavior for seven years. All outpatient clinics and hospitals all over the country were requested to report severe abnormal behavior that could have resulted in a fatality if nobody intervened, such as abrupt running outside the home or intention of jumping off a building. The survey was performed prospectively between the 2007–2008 and 2012–2013 seasons, and retrospectively for the 2006–2007 season. As the result of the investigation, eight-hundred fifty-eight cases were reported and among of them 95.7% were positive by the influenza rapid diagnosis test. The epidemic curve of severe abnormal behavior showed a pattern similar to influenza-like illness. The same pattern was observed regardless of age group, gender, or timing of the incidents after waking. Consequently, specific association between the types of medications used or the types of antiviral and abnormal behavior was not observed clearly. The reported abnormal behaviors include fatal cases that would have died if nobody had stopped. This suggested that patients with influenza should be observed with caution for possible abnormal behavior whether taking oseltamivir or other neuraminidase inhibitor anti-influenza drugs.

© 2014, Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

On November 12, 2005 at the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases [1], it was presented an association between oseltamivir administration and the deaths of two teenagers who were behaving abnormally, and this report became a matter of medical and public concern. On February 28, 2007, after being administered oseltamivir, a boy jumped off a building and died. Although a link between oseltamivir and such abnormal behavior

was not established, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) recommended on March 20, 2007 that doctors are required to abstain to prescribe oseltamivir (and other antiviral) for patients aged 10–19 years. They also added a recommendation that family members of patients with influenza should watch them carefully. These two recommendations have been followed since then. The relationship between oseltamivir administration and abnormal behavior has been examined in various studies, however, specific association between them has not been shown [2–9]. At the same time, MHLW established the research group to investigate about abnormal behavior among patients with influenza-like illness (ILI). Hence, we studied the reported cases retrospectively in the 2006–2007 season and conducted prospective studies in the last six seasons (2007–2008 to 2012–2013). This study summarizes the results obtained during the past seven years.

* Corresponding author. Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases, 1-23-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan. Tel.: +81 3 5285 1111; fax: +81 3 5285 1129.

E-mail address: ohkusa@nid.go.jp (Y. Ohkusa).

2. Materials and methods

All outpatient clinics and hospitals all over the country were requested to voluntarily report patients with ILI who presented with severe abnormal behavior. All reports were made either online or via Fax to the Infectious Diseases Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases (NIID).

2.1. Reporting criteria

Abnormal behavior in patients with influenza was defined as that in patients with ILI, and included behavior that deviated from normal behavior often observed among influenza patients. ILI was defined as shown all the following symptoms: acute onset, high fever $>38^{\circ}\text{C}$, upper respiratory symptoms, systemic symptoms including fatigue, or positive results from an influenza rapid diagnosis kit. Although abnormal behaviors vary from hallucination without motion to delirium with sudden running away, in this study, severe abnormal behavior was defined as active motion behavior which can be life-threatening if no one intervened, including sudden running away, intention to jumping off from a high altitude, rampage with self-injury, and so on.

2.2. Analysis

First, we compared the number of patients of severe case of abnormal behavior with the number of ILI patients per sentinel from official sentinel surveillance based on the Infectious Diseases Control Law by week. The number of patients of severe case of abnormal behavior was summed up to week based on fever onset date. Official sentinel surveillance has been reporting the number of ILI patients per sentinel medical institution from about 3000 pediatric and 2000 internal medicine medical facilities (5000 of 65,000 facilities in nationwide).

Moreover, the patients of severe abnormal behavior were analyzed about age, highest body temperatures, timing of abnormal behavior and kind of taking drug. About age of patients, we used ANOVA (analysis of variance) to compare age distribution in each season. ANOVA analysis is used for comparison of multiple independent populations [10]. In this study, we employed 5% as significant level. About drug use, cases are classified into not taking any drug, acetaminophen only, zanamivair only, zanamivir and acetaminophen, oseltamivir only, oseltamivir and acetaminophen, laninamivir, multiple combinations of antivirals with/without acetaminophen. In this classification, if the administration could not identified at least one drug of antivirals and acetaminophen, then the kind of status was defined "Unknown". Analyses initially included all cases with severe abnormal behavior and included only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings.

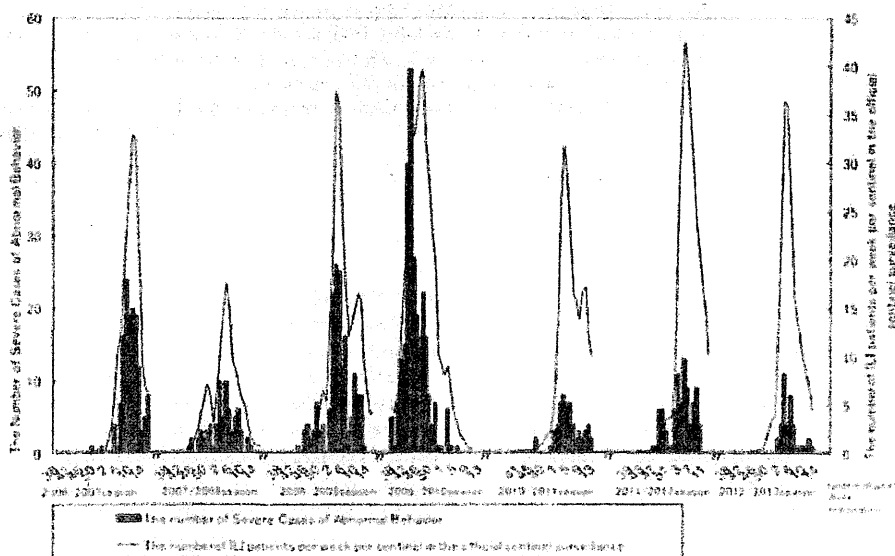
2.3. Ethics

The study was approved by the NIID committee for ethical consideration, and approval numbers 129, 216, 261, 312, 375, and 462 were obtained for each year.

3. Results

A total of 859 cases with severe abnormal behavior were reported from 2006–2007 season to 2012–2013 season. The maximum number of cases in each season was 272 (in 2009–2010 season), and the minimum number was 43 (in 2012–2013 season). Of all cases, 95.7% were positive by the influenza rapid diagnosis test.

Fig. 1 shows the time of fever onset for the patients who presented with severe abnormal behavior (bar chart) along with the same details regarding official sentinel surveillance (line), which consisted of 3000 pediatric and 2000 internal medicine medical



Note: The bar chart indicates the number of severe cases of abnormal behavior (left axis), and the line chart indicates the number of ILI patients per week per sentinel in the official sentinel surveillance (right axis).

Fig. 1. Fever onset date in patients who displayed severe abnormal behavior and patients with influenza-like illness (ILI) in the official sentinel surveillance.

Table 1

Average and median of patient age distribution and result of ANOVA analysis of age distributions with regard to severe abnormal behavior (all cases and only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings) according to seasons.

Seasons	All cases					Only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings				
	Summary statistics		Result of ANOVA analysis			Summary statistics		Result of ANOVA analysis		
	Average	Median	Coefficient	Standard deviation	p-Value	Average	Median	Coefficient	Standard deviation	p-Value
2006/2007	10.1	10	1.69	0.71	0.018	9.9	10	1.32	0.9	0.142
2007/2008	8.7	8	0.23	0.77	0.762	9.2	7	0.61	0.99	0.536
2008/2009	8.9	8	0.47	0.69	0.501	9.1	9	0.47	0.88	0.590
2009/2010	9.7	10	1.24	0.67	0.063	9.8	10	1.17	0.84	0.162
2010/2011	9.2	9	0.76	0.81	0.352	9.1	8.5	0.46	1.08	0.667
2011/2012	8.6	8	0.13	0.75	0.867	9.4	9	0.76	0.95	0.423
2012/2013	8.4	9	–	–	–	8.6	9	–	–	–
All Seasons	9.3	9	–	–	–	9.4	10	–	–	–

Note. In ANOVA analysis, adjusted R^2 and F-statistics in “All cases” were 0.013, and 2.81, and also in “Only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings” were –0.004, and 0.71. 2012/2013 season was used as base season of ANOVA analysis.

facilities during the seven seasons. The bar and line charts show a similar pattern for all seasons, even though the number of reported severe cases varied substantially by year.

Tables 1 and 2 show the characteristics of patients who presented with severe abnormal behavior from 2006–2007 to 2012–2013. Table 1 shows the patient age distributions and the result of ANOVA analysis of age distributions. The average and median age of severe cases were higher during the 2006–2007 season and 2009–2010 season than those during other seasons. However, ANOVA analysis showed no significant differences in age distribution except for 2006–2007 season. Table 2 shows the patients subtypes of influenza viruses. The ratios of the number of patients with type A positive from all patients were approximately from 54% to 96% during seven seasons.

Table 3 shows the highest body temperature until the occurrence of abnormal behavior. Average and median temperatures were almost the same in all seasons.

Table 4 shows when abnormal behavior appeared after waking. More than half cases occurred immediately after waking.

Table 5 shows the types and combinations of drugs used before abnormal behavior appeared. Because the recommendation of MHLW was issued for patients aged 10–19 years and a new drug was approved, the types and combination of drugs showed slight yearly variations. However, we observed in all seven seasons that there was abnormal behavior without being administered any

antiviral drugs in about 10%–20% of the abnormal behavior cases; that there was abnormal behavior reported in patients who were being administered zanamivir, peramivir, or taninamivir; and that the proportion of occurrence of abnormal behavior with these drugs were comparable with that with oseltamivir in some of all seasons. For example, the proportion of “Oseltamivir” and “Zanamivir” were about the same in 2007/2008, 2009/2010, 2011/2012 seasons.

On the other hands, the results of only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings were also shown in Tables 1–5. We found 444 cases in total of intention of jumping off buildings and abrupt running from 2006–2007 season to 2012–2013 season. The maximum number of cases in each season was 136 (in 2009–2010 season), and the minimum number was 28 (in 2010–2011 season and 2012–2013 season). The characteristics of patients who jumped off buildings and abrupt running were almost the same as those of the patients with severe abnormal behavior.

4. Discussion

Characteristics of patients who presented with severe abnormal behavior remained fairly consistent throughout the seven seasons from 2006–2007 to 2012–2013. These characteristics included age, gender, body temperature, duration between waking and onset of abnormal behavior, and duration of days between fever onset and abnormal behavior. The epidemic curve of fever onset for abnormal behavior was similar to that of influenza. Moreover, the subtypes of influenza viruses detected among patients who behaved abnormally were not different from those of patients who did not show abnormal behavior during each season.

Table 2

Number of patients and rate of subtypes of influenza viruses with regard to severe abnormal behavior (all cases and only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings) according to seasons (%).

Seasons	Positive			Negative	Unknown
	A	B	Unknown		
All cases					
2006/2007	72 (54.5)	50 (37.9)	2 (1.5)	6 (4.5)	2 (1.5)
2007/2008	70 (92.1)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (3.9)	0 (0.0)
2008/2009	129 (72.9)	43 (24.3)	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)
2009/2010	240 (95.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4)	1 (0.4)
2010/2011	70 (76.9)	19 (20.9)	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
2011/2012	43 (74.1)	11 (19)	0 (0.0)	4 (6.9)	0 (0.0)
2012/2013	31 (79.5)	5 (12.8)	0 (0.0)	3 (7.7)	0 (0.0)
Only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings					
2006/2007	41 (58.6)	25 (35.7)	1 (1.4)	3 (4.3)	0 (0.0)
2007/2008	36 (87.8)	3 (7.3)	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0.0)
2008/2009	61 (71.8)	23 (27.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
2009/2010	118 (95.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.8)	0 (0.0)
2010/2011	18 (66.7)	6 (22.2)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)
2011/2012	36 (70.6)	13 (25.5)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)
2012/2013	22 (78.6)	4 (14.3)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)

Table 3

Average and median of highest body temperatures with regard to severe abnormal behavior (all cases and only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings) according to seasons (°C).

Seasons	All cases		Only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings	
	Average	Median	Average	Median
2006/2007	39.24	39.0	39.09	38.9
2007/2008	39.41	39.3	39.34	39.2
2008/2009	39.28	39.2	39.26	39.3
2009/2010	39.29	39.2	39.21	39.1
2010/2011	39.30	39.2	39.06	39.0
2011/2012	39.10	39.1	39.20	39.2
2012/2013	39.30	39.2	39.30	39.2
All Seasons	39.28	39.2	39.22	39.1

Table 4
Timing of severe abnormal behavior (all cases and only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings) after waking according to seasons (%).

Seasons	All cases				N
	Not immediately ^a	Immediately ^b	Unknown ^c	Others ^d	
2006/2007	30 (21.9)	71 (51.8)	34 (24.8)	2 (1.5)	137
2007/2008	11 (14.3)	48 (62.3)	18 (23.4)	0 (0.0)	77
2008/2009	40 (22.3)	111 (62.0)	7 (3.9)	21 (11.7)	179
2009/2010	57 (21.0)	165 (60.7)	15 (5.5)	35 (12.9)	272
2010/2011	11 (18.6)	36 (61.0)	4 (6.8)	8 (13.6)	59
2011/2012	22 (23.9)	52 (56.5)	8 (8.7)	10 (10.9)	92
2012/2013	5 (11.6)	34 (79.1)	2 (4.7)	2 (4.7)	43
All Seasons	176 (20.5)	517 (60.2)	88 (10.2)	78 (9.1)	859
Only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings					
2006/2007	22 (30.6)	38 (52.8)	11 (15.3)	1 (1.4)	72
2007/2008	6 (14.6)	28 (68.3)	7 (17.1)	0 (0.0)	41
2008/2009	14 (16.1)	67 (77.0)	2 (2.3)	4 (4.6)	87
2009/2010	24 (17.6)	92 (67.6)	8 (5.9)	12 (8.8)	136
2010/2011	6 (21.4)	19 (67.9)	2 (7.1)	1 (3.6)	28
2011/2012	13 (25.0)	28 (53.8)	4 (7.7)	7 (13.5)	52
2012/2013	2 (7.1)	25 (89.3)	0 (0.0)	1 (3.6)	28
All Seasons	87 (19.6)	297 (66.9)	34 (7.7)	26 (5.9)	444

^a "Not immediately" means that abnormal behavior was observed in already awaking.

^b "Immediately" means that abnormal behavior was happened at the moment when gets up.

^c "Unknown" means that it was not clear when abnormal behavior occurred.

^d "Others" indicates the case which are not classified the above three categories including the case which occurred in a little moment since awaking.

On the other hand, we found that age distribution only in 2006–2007 season was significantly difference from other seasons. However, the other characteristics of patients, such as epidemic curve of fever onset or gender distribution, were the same between 2006–2007 season and other seasons. Therefore, we consider that the characteristics of abnormal behavior patients in each season seem not to be obviously different.

The type of drugs used by patients who presented with abnormal behavior varied between seasons (Table 5). Especially, the cases of "Oseltamivir" were 8.7% (7.6 + 1.1)–34.7% (21.3 + 13.4) in all cases. Among these, it were observed that the rate of "None" was higher than "Oseltamivir" (2007/2008, 2010/2011 seasons), or the rate of "Oseltamivir" and "Zanamivir" were about the same (2007/2008, 2009/2010, 2011/2012 seasons). It means abnormal behavior was observed regardless of the use of oseltamivir. These trends were also observed in only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings. In the category, the number of seasons that the case of "None" was higher than "Oseltamivir" was four, and the rate of "Oseltamivir" and "Zanamivir" were about the same in two seasons. These results in all over the country were shown for the first time.

A prospective cohort study has been reported [11]. In the study, it had a cohort of 10,000. It set delirium to evaluation index, and was not focused on severe abnormal behavior. In the index, it was included the point of severe abnormal behavior. However, since the number of cases was very few, it had not been evaluated. The abnormal behavior is a rare event; thus, a huge cohort is necessary to collect sufficient information to study severe abnormal behavior.

As mentioned above, the specific association between drug administration and abnormal behavior was not clearly shown. However, the types of drug administration include "Unknown". "Unknown" indicates that the administration could not identified at least one drug of oseltamivir, amantadine, acetaminophen, zanamivir, peramivir, and laninamivir. Especially, after 2010/2011 season, more than half of all cases were "Unknown". Since these cases might have been included in "Oseltamivir", "Zanamivir", "None" or another, these rates might be changed greatly. This is the one of limitation in this study.

The other limitation is that this study could not risk assessment since it was observational study. If the cases identified in this study could be combined with control data from ICI patients without any abnormal behavior, we could conduct a case-control study.

Table 5
Drugs used before abnormal behavior appeared (all cases and only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings) according to seasons (%).

Seasons	None	Acetaminophen Only	Zanamivir		Oseltamivir		Laninamivir	Others	Unknown ^a	N
			Only	+ Acetaminophen	Only	+ Acetaminophen				
All cases										
2006/2007	20 (15.7)	15 (11.8)	1 (0.8)	3 (2.4)	27 (21.3)	17 (13.4)	0 (0)	4 (3.1) ^b	40 (31.5)	127
2007/2008	19 (24.4)	20 (25.6)	6 (7.7)	4 (5.1)	7 (9.0)	4 (5.1)	0 (0)	0 (0)	18 (23.1)	78
2008/2009	35 (21.5)	15 (9.2)	1 (0.6)	7 (4.3)	25 (15.3)	22 (13.5)	0 (0)	0 (0)	58 (35.6)	163
2009/2010	18 (6.6)	11 (4.0)	27 (9.9)	33 (12.1)	29 (10.7)	30 (11.0)	0 (0)	0 (0)	124 (45.6)	272
2010/2011	12 (20.3)	0 (0)	3 (5.1)	0 (0)	8 (13.6)	3 (5.1)	2 (3.4)	1 (1.7)	30 (50.8)	59
2011/2012	8 (8.7)	4 (4.3)	3 (3.3)	4 (4.3)	7 (7.6)	1 (1.1)	2 (2.2)	7 (7.6)	56 (60.9)	92
2012/2013	4 (9.5)	2 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.8)	5 (11.9)	1 (2.4)	5 (11.9)	21 (50)	42
All seasons	116 (13.9)	67 (8.0)	42 (5.0)	52 (6.2)	105 (12.6)	82 (9.8)	5 (0.6)	17 (2.0)	347 (41.7)	833
Only cases with abrupt running or intention of jumping off buildings										
2006/2007	3 (4.3)	1 (1.4)	7 (10.1)	5 (7.2)	19 (27.5)	12 (17.4)	0 (0)	2 (2.9) ^c	20 (29.0)	69
2007/2008	10 (24.4)	11 (26.8)	4 (9.8)	1 (2.4)	3 (12.2)	2 (4.9)	0 (0)	0 (0)	8 (19.5)	41
2008/2009	21 (24.1)	11 (12.6)	6 (6.9)	5 (5.7)	10 (11.5)	10 (11.5)	0 (0)	0 (0)	24 (27.6)	87
2009/2010	10 (7.4)	7 (5.1)	13 (9.6)	14 (10.3)	19 (14.0)	17 (12.5)	0 (0)	0 (0)	56 (41.2)	136
2010/2011	5 (17.9)	0 (0)	1 (3.6)	0 (0)	3 (10.7)	0 (0)	2 (7.1)	1 (3.6) ^d	16 (57.1)	28
2011/2012	8 (15.4)	3 (5.8)	0 (0)	3 (5.8)	2 (3.8)	0 (0)	1 (1.9)	5 (9.6) ^e	30 (57.7)	52
2012/2013	3 (10.7)	2 (7.1)	0 (0)	1 (3.6)	2 (7.1)	2 (7.1)	0 (0)	2 (7.1)	16 (57.1)	28
All seasons	60 (13.6)	35 (7.9)	31 (7.0)	29 (6.6)	60 (13.6)	43 (9.8)	3 (0.7)	10 (2.3)	170 (38.5)	441

^a "Unknown" indicates that the administration could not identified at least one drug of oseltamivir, amantadine, acetaminophen, zanamivir, peramivir (since 2010/2011 season), and laninamivir (since 2010/2011 season).

^b "Amantadine" (1 case), "acetaminophen and amantadine" (2 cases) and "oseltamivir, zanamivir and acetaminophen" (1 case).

^c "Acetaminophen, oseltamivir, zanamivir and laninamivir" (1 case).

^d "Laninamivir and acetaminophen" (6 cases) and "oseltamivir, laninamivir and acetaminophen" (1 case).

^e "Laninamivir and acetaminophen" (3 cases), "oseltamivir and peramivir" (1 case) and "zanamivir and peramivir" (1 case).

^f "Acetaminophen and amantadine" (1 case) and "oseltamivir, zanamivir and acetaminophen" (1 case).

^g "Acetaminophen, oseltamivir, zanamivir and laninamivir" (1 case).

^h "Laninamivir and acetaminophen" (4 cases) and "oseltamivir, laninamivir and acetaminophen" (1 case).

ⁱ "Laninamivir and acetaminophen" (1 case) and "oseltamivir and peramivir" (1 case).

However, selecting a control group would be very difficult, because it would directly affect the results.

In conclusion, our results suggest that it was not clear about specific association between the types of medications used or the types of antiviral and the occurrence of abnormal behavior. However, severe abnormal behavior was observed by the patients with ILI, and this frequency did not due to type of antiviral drugs. This observation suggests that patients with influenza, including patients who were administered and were not administered antiviral medication, should be observed with caution for possible abnormal behaviors including fatal behavior such as intention of jumping off a building.

The result of the current study was reported to the MHLW committee for pharmaceutical safety every year to maintain the two recommendations issued by MHLW in 2007.

Author contribution

All authors have made contributions to the study and are responsible for its content.

Conflict of interest

None.

Acknowledgment

We appreciate all doctors who reported a large number of abnormal behavior cases and Dr. Tim Uyeki, CDC, for his helpful comments. This research was financially supported by a Health and Labor Sciences Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Wealth (H19-Special Urgent-Assignment-002 in 2007, H20-Pharmaceuticals and Medical Devices-Assignment-029 in 2008, H21-Pharmaceuticals and Medical Devices-Assignment-032 in 2009, H22-Pharmaceuticals and Medical Devices-Assignment-023 in 2010, H23-Global Health-Assignment-005 in 2011, H24-Global

Health-Assignment-001 in 2012, and H25-Global Health-Assignment-002 in 2013).

References

- [1] Hama R. Consideration of association among oseltamivir and mortality cases with abnormal behavior. Presentation in Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases, 12 November, 2005.
- [2] Yokota S, Fujita T, Mori M, Nezu A, Okumura A, Hosoya M, et al. Epidemiologic survey of influenza-associated complications: II. A Statistical analysis of symptoms and signs, and medication. *Nihon Seisunkagakkaizasshi* 2007;111:1545–58 [in Japanese].
- [3] Fujita T, Mori M, Nezu A, Okumura A, Hosoya M, Suzumi H, et al. Epidemiologic survey of influenza-associated complications: II. A Statistical analysis of symptoms and signs, and medication. *Nihon Seisunkagakkaizasshi* 2007;111:1559–67 [in Japanese].
- [4] Marai A, Kobayashi A, Marabe T. Prospective study on abnormal behaviors of children associated with influenza after first oral administration of oseltamivir. *Infect Immun Child* 2008;20:148–52 [in Japanese].
- [5] Morita H, Shiratazu J, Ando Y, Harahara K, Harikawa Y, Yonoyama Y, et al. Clinical characterization of hospitalized children with influenza at three hospitals in Okayama City during the 2006–2007 influenza season. *Infect Immun Child* 2007;19:455–61 [in Japanese].
- [6] Tanabe T, Hara K, Tomiura M, Kinoshita C, Kasahara T, Kou M, et al. Prospective studies on neurological symptoms associated with influenza virus infection during 2006–2007 influenza season (part 1). *Infect Immun Child* 2007;19:463–7 [in Japanese].
- [7] Tomiura M, Tanabe T, Hara K, Kinoshita C, Kasahara T, Kou M, et al. Prospective studies on neurological symptoms associated with influenza virus infection during the 2006–2007 influenza season (part 2)—abnormal behaviors—. *Infect Immun Child* 2007;19:468–72 [in Japanese].
- [8] Takahashi K, Akagi K, Ikeda H, Oh Y, Katata T, Kojima R, et al. Analysis of abnormal behaviors associated with influenza infection from 2005/06 through 2006/07 influenza seasons in Kanagawa Prefecture: especially focused on dangerous behaviors such as rushing out of the house. *Infect Immun Child* 2007;19:473–7 [in Japanese].
- [9] Takamiya H. Clinical study on abnormal behaviors of influenza patients at my facility over the past five seasons. *Infect Immun Child* 2007;19:479–85 [in Japanese].
- [10] Greene WH. *Econometric analysis*. 3rd ed. New Jersey: Prentice Hall, 1998. p. 250–7.
- [11] Fujita T, Fujii Y, Watanabe Y, Osaka H, Wada T, Mori M, et al. A pharmacoepidemiologic study on the relationship between neuropsychiatric symptoms and therapeutic drugs after influenza infection. *Jpn J Pharmacoepidemiol* 2010;15:73–80 [in Japanese].

IV 研究成果の刊行物・別刷