

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）の種類の関連について検討した。

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 突然の発症、高熱（38 以上） 上気道炎症状、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、（ ）薬剤毎の異常行動の報告数から除外する、（ ）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

て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