

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に 関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岡部 信彦

平成27(2015)年 3月

目 次

・委託業務成果報告（総括）

インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究

----- 1

岡部信彦

- （資料） インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究に対する協力について
（平成 26 年 11 月 7 日付け 健感発 1107 第 1 号・薬食安発 1107 第 1 号
厚生労働省健康局結核感染症課長・医薬食品局安全対策課長依頼）
インフルエンザに伴う異常な行動に関する調査のお願い
〔インフルエンザ定点以外の医療機関用〕
〔インフルエンザ定点医療機関用〕

・委託業務成果報告（分担）

1. 2013/2014 シーズンにおけるインフルエンザ様疾患罹患時の異常行動（重度）に関する研究

----- 17

岡部信彦、宮崎千明、桃井真里子、谷口清州、大日康史、菅原民枝

- （資料） 図 1. 異常行動（重度）の発熱週と発生動向調査
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 2. 患者の年齢
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 3. 患者の性別
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 表 1. 2013/2014 シーズンの全ての重度の異常行動の発現における性差
（A）5 歳未満と 5 歳以上 10 歳未満における性差
（B）6 歳未満と 6 歳以上 10 歳未満における性差
- 表 2. 発熱から異常行動発現までの日数
- 図 4. 最高体温
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 5. インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 6. 迅速診断キットによる結果
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 7. 異常行動と睡眠の関係
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 8. 服用した薬の組み合わせ
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 9. 薬の服用の有無
[2012/2013 2013/2014]
- 図 10. 異常行動の分類（複数回答）
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 11. 患者の年齢（対象：突然走り出す・飛び降りのみ限定）
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010

- 2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 12 . 患者の性別 (対象: 突然走り出す・飛び降りのみ)に限定)
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 表 3 . 2013/2014 シーズンの最も重度な異常行動の発現における性差
(A) 5 歳未満と 5 歳以上 10 歳未満における性差
(B) 6 歳未満と 6 歳以上 10 歳未満における性差
- 図 13 . 最高体温 (対象: 突然走り出す・飛び降りのみ)に限定)
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 14 . インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無
(対象: 突然走り出す・飛び降りのみ)に限定)
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 15 . 迅速診断キットによる検査結果
(対象: 突然走り出す・飛び降りのみ)に限定)
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 16 . 服用した薬の組み合わせ
(対象: 突然走り出す・飛び降りのみ)に限定)
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]
- 図 17 . 薬の服用の有無 (対象: 突然走り出す・飛び降りのみ)に限定)
[2012/2013 2013/2014]
- 図 18 . 異常行動と睡眠の関係
(対象: 突然走り出す・飛び降りのみ)に限定)
[2006/2007 2007/2008 2008/2009 2009/2010
2010/2011 2011/2012 2012/2013 2013/2014]

2 . 2013/2014 シーズンにおけるインフルエンザ様疾患罹患時の異常行動 (軽度) に関する研究 ----- 41

- 岡部信彦、宮崎千明、桃井真里子、谷口清州、大日康史、菅原民枝
(資料) 図 1 . 異常行動 (軽度) の発熱週と発生動向調査 [2013/2014]
図 2 . 患者の年齢 [2013/2014]
図 3 . 患者の性別 [2013/2014]
表 1 . 2013/2014 シーズンの全ての軽度の異常行動の発現における性差
(A) 5 歳未満と 5 歳以上 10 歳未満における性差
(B) 6 歳未満と 6 歳以上 10 歳未満における性差
図 4 . 最高体温 [2013/2014]
図 5 . インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無 [2013/2014]
図 6 . 迅速診断キットによる結果 [2013/2014]
図 7 . 異常行動と睡眠の関係 [2013/2014]
図 8 . 服用した薬の組み合わせ [2013/2014]
図 9 . 異常行動の分類 (複数回答) [2013/2014]

3 . 薬局サーベイランスにおける推定患者数を用い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 ----- 53

- 岡部信彦、宮崎千明、桃井真里子、谷口清州
研究協力者: 亀井美和子、川野原弘和、中村裕樹
(資料) 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
表 2 . 異常行動の症例数と発症率

- (A) 最も重度な異常行動
- (B) 全ての重度な異常行動
- 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
 - (B) 全ての重度な異常行動
- 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 (A-2) 10-19 歳 (A-3) 0-19 歳
 - (B) 全ての重度な異常行動
 - (B-1) 0-9 歳 (B-2) 10-19 歳 (B-3) 0-19 歳

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 ----- 61

岡部信彦、宮崎千明、桃井真里子、谷口清州、大日康史、菅原民枝

(資料) 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

表 2 . 異常行動の症例数と発症率

- (A) 最も重度な異常行動
- (B) 全ての重度な異常行動

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
- (B) 全ての重度な異常行動

表 4 . (ii) 2006/2007 から 2013/2014 シーズン及び (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
- (B) 全ての重度な異常行動

学会等発表実績 -----

研究成果の刊行物・別冊 -----

委託業務成果報告 総括
「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究」

岡部 信彦 川崎市健康安全研究所・所長

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の実態把握の必要があり、2013/2014 シーズンにおいて調査を行う。

方法:重度の異常な行動に関する調査（重度調査）は、すべての医療機関においての調査を依頼した。軽度調査は、インフルエンザ定点医療機関のみに依頼した。報告方法はインターネット又は FAX とした。また、重度の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。）が公表したノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数及び薬局サーベイランスによる薬剤毎の推定患者数を用いてそれぞれ検討した。

結果:重度の異常な行動及び軽度の異常な行動の発生状況については、従来同様にインフルエンザ罹患患者における報告と概ね類似していた。また、重度の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は、薬局サーベイランスによる推定患者数を用いた分析では、0-9 歳でのみ有意であり、ザナミビル使用例での発症率がラニナミビル使用例やオセルタミビル使用例での発症率より有意に低かった。一方、安全対策調査会が公表した推定患者数を用いた分析では、全ての重度な異常行動において、一部の解析で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:報告内容には飛び降りなど、結果として重大な事案が発生しかねない報告もあったことから、引き続きの対応が必要であると考えられた。統計学的な検討の結果は全体的な傾向が認められなかったことから、引き続き検討が必要であると考えられた。また、ノイラミニダーゼ阻害剤間で有意に発症率が低いことがその薬剤の安全性を意味するものではなく、有意に発症率が低いノイラミニダーゼ阻害剤においても重度の異常行動は報告されているため、ノイラミニダーゼ阻害剤の種類によらず、注意が必要であると考えられた。

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、昨年度に引き続いて調査を行った。

2006/2007 シーズンは後向き調査であった

が、2007/2008 シーズン、2008/2009 シーズン、2009/2010 シーズン、2010/2011 シーズン、2011/2012 シーズン、2012/2013 シーズンは、前向き調査として実施されており、2013/2014 シーズンは前向き調査の 7 年目になる。

B. 材料と方法

調査概要

重度調査について、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。

軽度調査について、調査依頼対象はインフルエンザ定点医療機関とした。報告対象は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動を示した患者（何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動）とした。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、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

2013年11月1日～2014年3月31日とした。

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と、薬局サーベイランスによる薬剤毎の推定患者数の2種類をそれぞれ別々に用いた。

倫理的配慮

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 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

本研究の重度調査に関しては、2014年10月29日の安全対策調査会にて報告された。

重度の異常な行動の服用薬剤別の報告件数は、オセルタミビル（他薬の併用を含む。以下同じ）33件（19件）、アセトアミノフェン31件（16件）、ザナミビル22件（14件）、ラニナミビル24件（13件）であり、これらの医薬品の服用がなかったのは11件（6件）であった。（（ ）の件数は、突然走りだす・飛び降りの内数。）したがって、これまで同様に、抗インフルエンザウイルス薬の種類、使用の有無と異常行動については、特定の関係に限られるものではないと考えられた。

また、薬局サーベイランスによる薬剤毎の推定患者数を用いた重度の異常行動の薬剤別発症率の分散分析の結果、0-9歳での全ての重度な異常行動においてのみ有意となり、ザナミビル使用例での発症率がラニナミビル使用例やオセルタミビル使用例での発症率より有意に低かった。

一方、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重度の異常行動の薬剤別発症率の分散分析の結果、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む場合の、全ての重度な異常行動の薬剤別発症率において有意となり、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

2013/2014 シーズンのインフルエンザ流行は、発生動向調査では過去 10 年と比較して小規模な流行であった。重度の異常な行動の報告数は過去 8 年間で 4 番目に多かった。

重度の異常な行動の発生状況について、従来インフルエンザ罹患患者における報告と概ね類似していた。年齢は 9 才が最頻値で、男性が 68%、女性が 32%と、男性の方が多かった。

重度の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は、統計学的な検討の結果に全体的な傾向は認められなかったため、引き続き検討が必要であると考えられた。

加えて、有意に発症率が低いことがその薬剤の安全性を意味するものではなく、異常行動は有意に発症率が低いノイラミニダーゼ阻害剤においても報告されていた。

また、報告内容には、飛び降りなど、結果として重大な事案が発生しかねない報告もあった。

E. 結論

以上のことから、インフルエンザ罹患時における異常行動による重大な転帰の発生を抑制するために、次の点に対する措置が引き続き必要であると考えられた。

- 抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無に関わらず、インフルエンザ発症後の異常行動に関して、再度、注意喚起を行うこと。
- 抗インフルエンザウイルス薬についても、従来同様の注意喚起を徹底するとともに、異常行動の収集・評価を継続して行うこと。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, Taniguchi K, Miyazaki C, Momoi M, Okabe N. Abnormal behavior during influenza in Japan during the last seven seasons: 2006-2007 to 2012-2013. J Infect Chemother. 2014 Dec;20(12):789-93.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし

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に関する研究」

委託業務成果報告 分担 1

「2013/2014 シーズンにおけるインフルエンザ様疾患罹患時の異常行動（重度）」

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の実態把握の必要があり、2013/2014 シーズンにおいて調査を行う。

方法：重度の異常な行動に関する調査（重度調査）はすべての医療機関においての調査を依頼した。報告方法はインターネット又は FAX とした。

結果：重度の異常な行動の発生状況について、従来同様にインフルエンザ罹患患者における報告と概ね類似している。

考察：報告内容には飛び降りなど、結果として重大な事案が発生しかねない報告もあったことから、引き続きの対応が必要であると考えられた。

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、昨年度に引き続いて調査を行った。

2006/2007 シーズンは後向き調査であったが、2007/2008 シーズン、2008/2009 シーズン、2009/2010 シーズン、2010/2011 シーズン、2011/2012 シーズン、2012/2013 シーズンは、前向き調査として実施されており、2013/2014 シーズンは前向き調査の 7 年目になる。

B. 材料と方法

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

2013年11月1日～2014年3月31日とした。

分析

本報告では重度の分析を行い、その後突然走り出す・飛び降りのみ、で分析を行う。

倫理的配慮

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 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

本研究は、2014年10月29日の厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて報告された。

本報告の分析対象のデータは、重度として100例を分析対象とする。これまでと比較すると4番目に多い件数であった。過去7シーズンと比較して図を示す。

図1は異常行動(重度)の発熱週と発生動向調査の発生状況の比較、図2は患者の年齢、図3は患者の性別を示す。

表1は2013/2014シーズンの全ての重度の異常行動の発現における性差についての検討について示した。表2は発熱から異常行動発現までの日数について、2007年から2014年まで示した。

図4は最高体温、図5はインフルエンザ迅速診断キットの実施の有無、図6は迅速診断キットによる検査結果、図7は異常行動と睡

眠の関係を示す。

図8は服用した薬の組み合わせ、図9は薬の服用の有無を示す。図8では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)、ラニナミビル(2010/2011シーズン以降)、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「いずれかが不明」に分類される。図9では他の薬剤の使用の有無が不明であった報告も含めた、各薬剤の使用の有無の集計である。

図10は異常行動の分類を示す。

図11～図18及び表3には対象を突然走り出す・飛び降りのみ限定した結果が示されている。

重度の異常行動は、平均8.79歳(07/08(8.66)、08/09(8.89)、09/10(9.67)、10/11(9.19)、11/12(8.55)、12/13(8.42))、男性に多く(07/08、08/09、09/10、10/11、11/12、12/13同じ)、発熱後2日以内(07/08、08/09、09/10、10/11、11/12、12/13同じ)の発現が多かった。

薬剤服用の割合は、オセルタミビルの服用のみは6%(07/08は9%、08/09は14%、09/10は11%、10/11は14%、11/12は8%、12/13は5%)、ザナミビルのみは2%(07/08は8%、08/09は6%、09/10は10%、10/11は5%、11/12は3%、12/13は2%)だった。10/11シーズンに発売のあったラニナミビルのみは3%(11/12は2%、12/13は2%)であった。

睡眠との関係は、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった(07/08、08/09、09/10、10/11、11/12、12/13同じ)。

昨シーズン(12/13)及び過去シーズン(07/08、08/09、09/10、10/11、11/12)と比べると、薬剤服用の割合に違いがみられたが、

性別や異常行動の分類別の割合では殆ど違いは見られなかった。

D. 考察

- 2013/2014 シーズンのインフルエンザ流行は発生動向調査では、過去 10 年と比較して小規模な流行であった。
- 重度の異常な行動の報告数は過去 8 年間で 4 番目に多かった。
- 重度の異常な行動の発生状況について、従来のインフルエンザ罹患患者における報告と概ね類似している。
- 年齢は 9 才が中央値で、男性が 68%、女性が 32%と、男性の方が多かった。
- 重度の異常な行動の服用薬別の報告件数は、オセルタミビル（他薬の併用を含む。以下同じ）33 件（19 件）、アセトアミノフェン 31 件（16 件）、ザナミビル 22 件（14 件）、ラニナミビル 24 件（13 件）であり、これらの医薬品の服用がなかったのは 11 件（6 件）であった。（（ ）の件数は、突然走りだす・飛び降りの内数。）
- したがって、これまで同様に、抗ウイルス薬の種類、使用の有無と異常行動については、特定の関係に限られるものではないと考えられた。
- 報告内容には、飛び降りなど、結果として重大な事案が発生しかねない報告もあった。

E. 結論

以上のことから、インフルエンザ罹患時における異常行動による重大な転帰の発生を抑制するために、次の点に対する措置が引き続き必要であると考えられた。

- 抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無に関わらず、インフルエンザ発症後の異常行動に関して、再度、注意喚起を行うこと。

- 抗インフルエンザウイルス薬についても、従来同様の注意喚起を徹底するとともに、異常行動の収集・評価を継続して行うこと。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, Taniguchi K, Miyazaki C, Momoi M, Okabe N. Abnormal behavior during influenza in Japan during the last seven seasons: 2006-2007 to 2012-2013. J Infect Chemother. 2014 Dec;20(12):789-93.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

特になし

図1. 異常行動（重度）の発熱週と発生動向調査

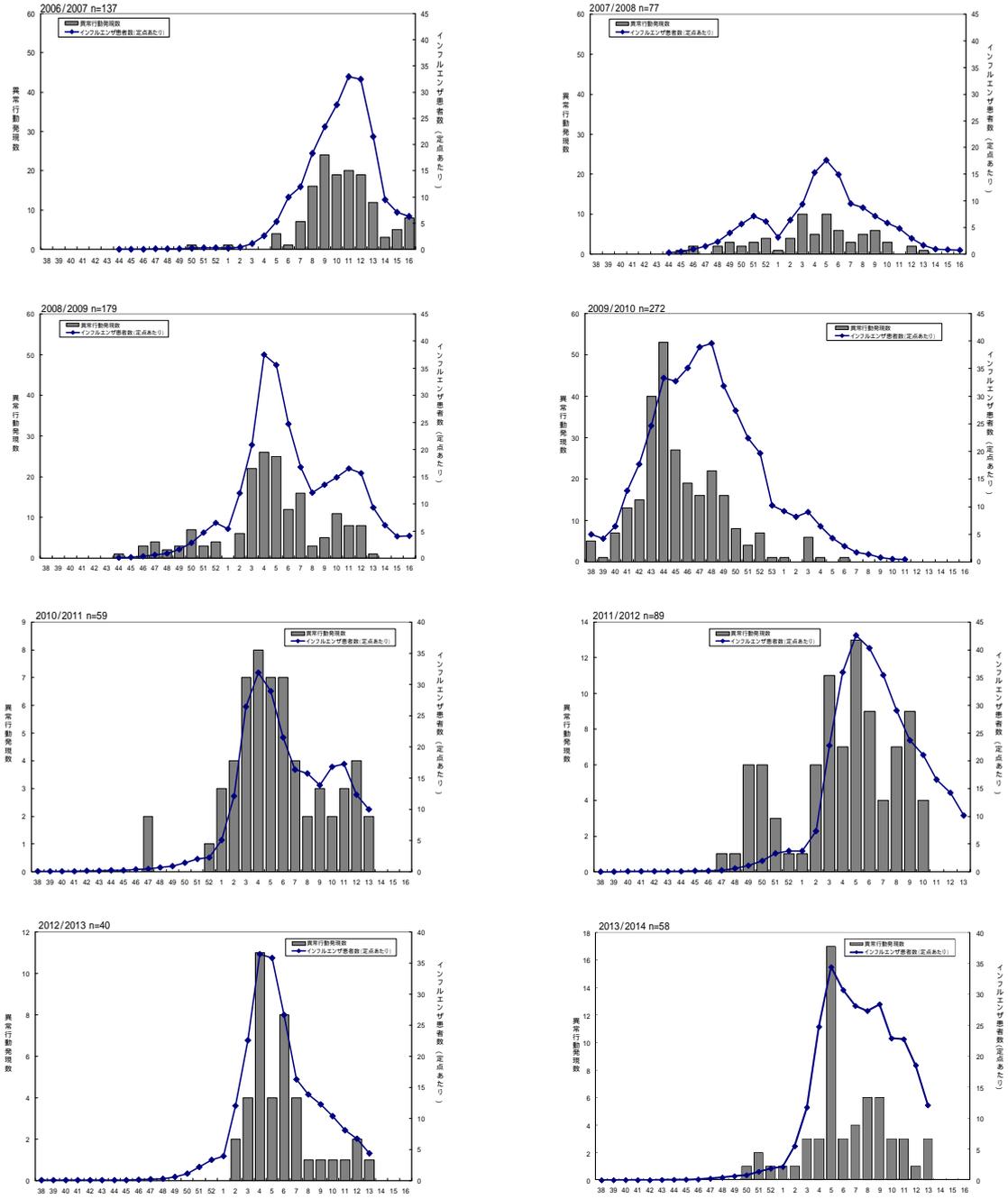


図2. 患者の年齢

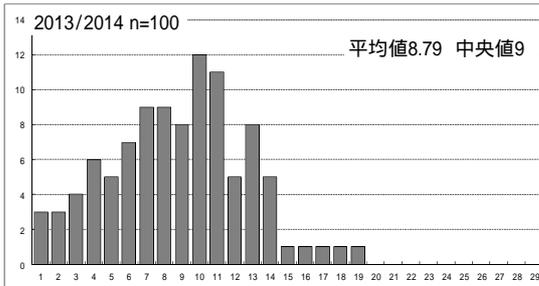
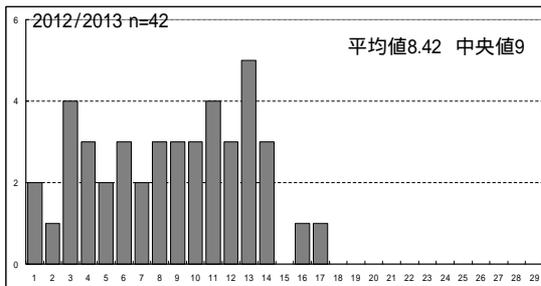
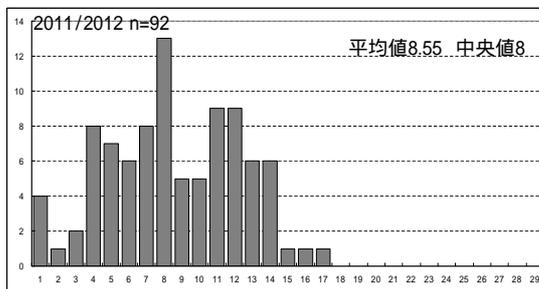
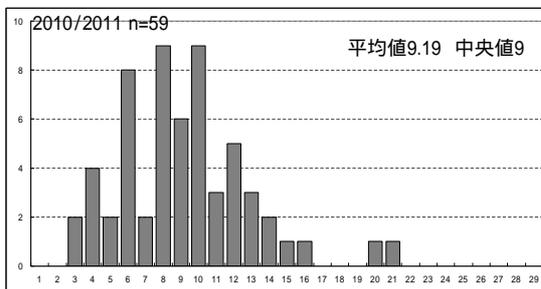
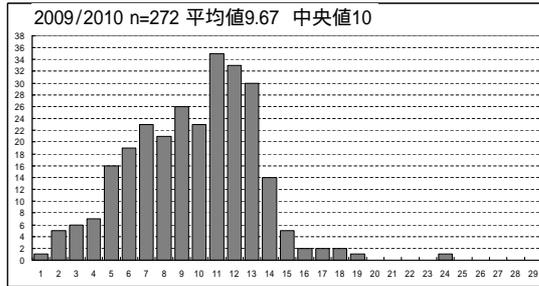
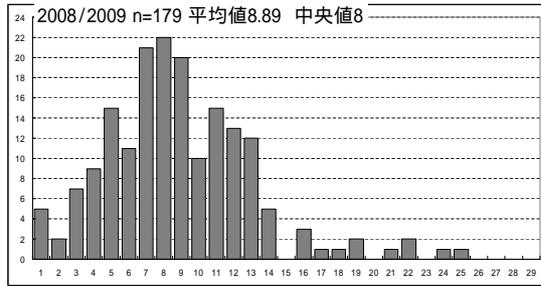
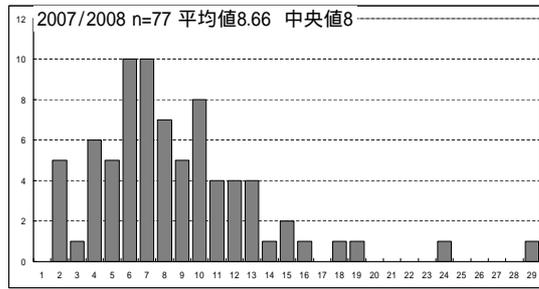
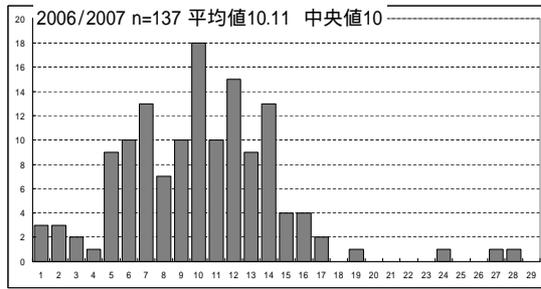


図3. 患者の性別

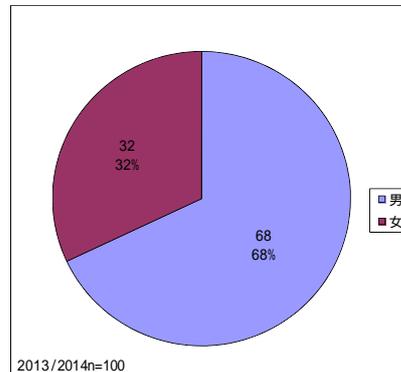
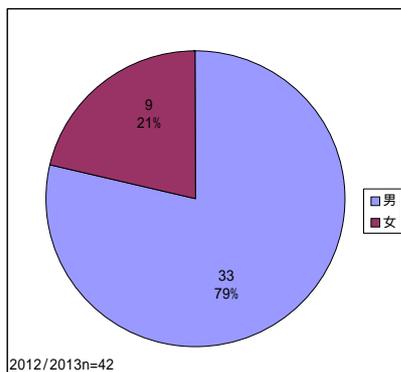
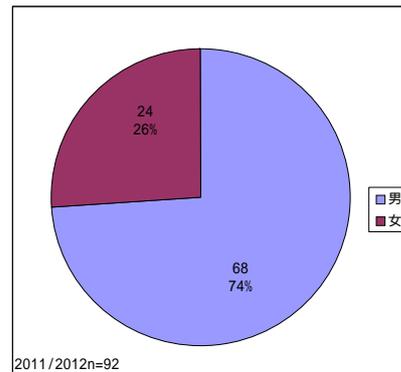
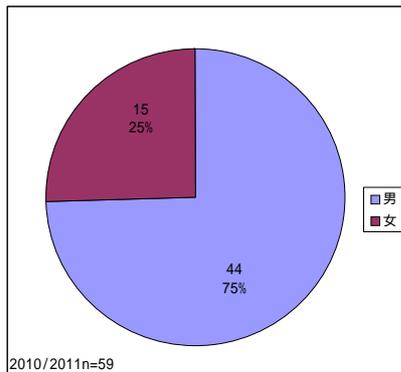
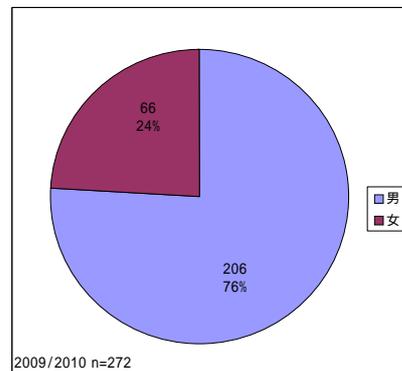
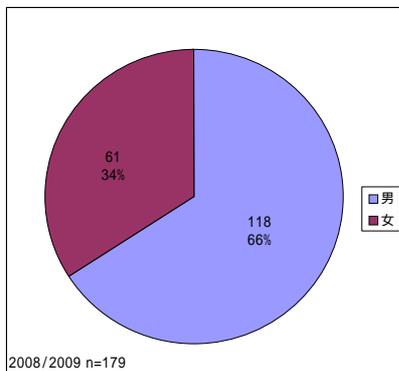
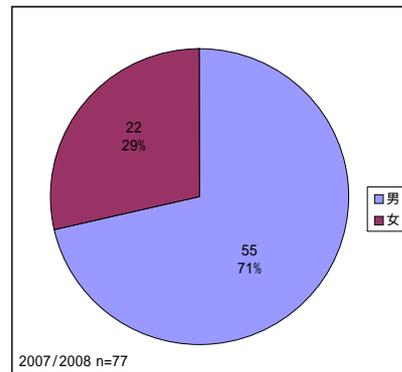
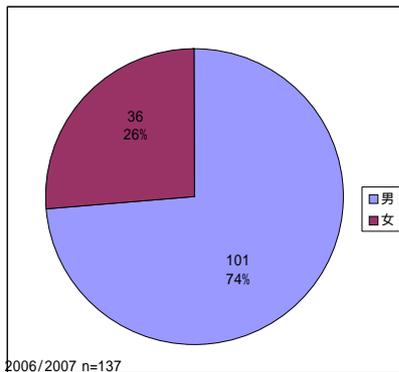


表1. 2013/2014シーズンの全ての重度の異常行動の発現における性差

(A) 5歳未満と5歳以上10歳未満における性差

(症例数)

	5歳未満	5歳以上 10歳未満
男性	9	23
女性	7	15

厳密検定の確率値=0.772

(B) 6歳未満と6歳以上10歳未満における性差

(症例数)

	6歳未満	6歳以上 10歳未満
男性	10	22
女性	11	11

厳密検定の確率値=0.256

表2．発熱から異常行動発現までの日数

	(2007/2008)		(2008/2009)		(2009/2010)		(2010/2011)		(2011/2012)		(2012/2013)		(2013/2014)	
	重度		重度		重度		重度		重度		重度		重度	
発現日	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱後 1日以内	25	33.33	47	27.01	66	24.72	13	22.03	25	28.09	11	26.83	29	29.90
2日目	37	49.33	87	50.57	151	56.55	36	61.02	46	51.09	23	56.10	52	53.61
3日目	11	14.67	22	12.64	42	15.73	8	13.56	8	8.99	3	7.32	9	9.28
4日目	2	2.67	17	9.76	8	2	2	3.38	10	11.23	4	9.76	7	7.21
	75	100	173	100	267	100	59	100	89	100	41	100	97	100

	走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ		走り出し、飛び降りのみ	
発現日	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
発熱後 1日以内	14	35	24	28.57	33	23.7	11	39.29	14	28.57	8	29.63	18	31.03
2日目	19	47.5	45	53.57	75	55.56	12	42.86	28	57.14	17	62.96	33	56.90
3日目	6	15	9	10.71	24	17.78	5	17.86	2	4.08	1	3.7	5	8.62
4日目 以降	1	2.5	6	7.15	4	2	0	0	5	10.20	1	3.7	2	3.45
	40	100	84	100	136	100	28	100	49	100	27	100	58	100

图 4 . 最高体温

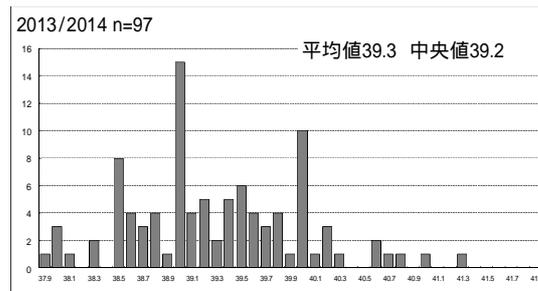
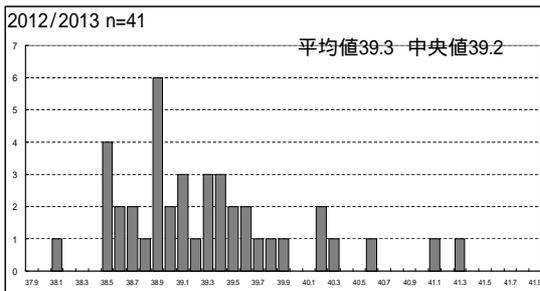
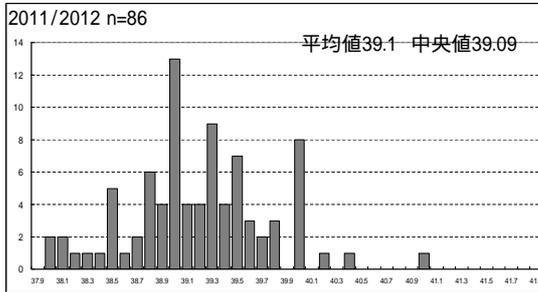
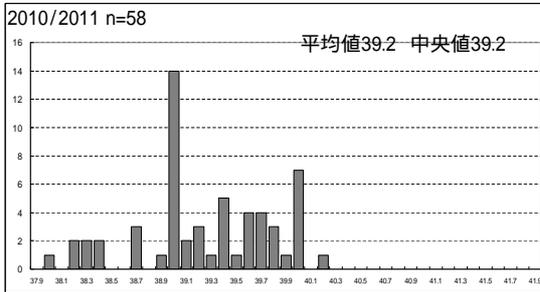
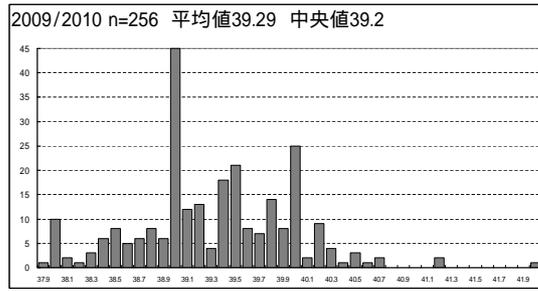
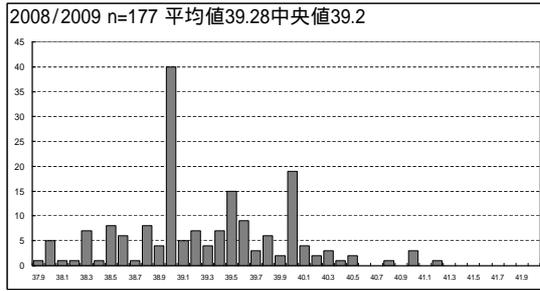
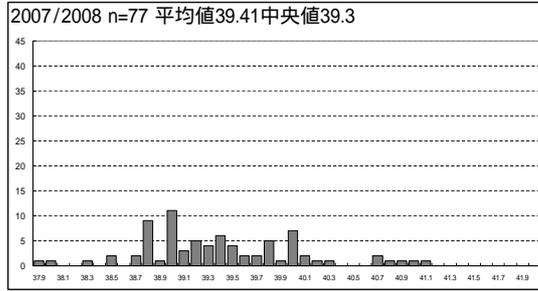
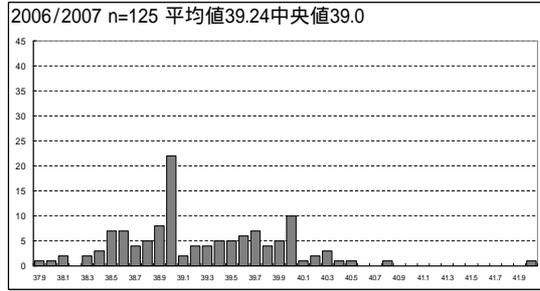


図5. インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無

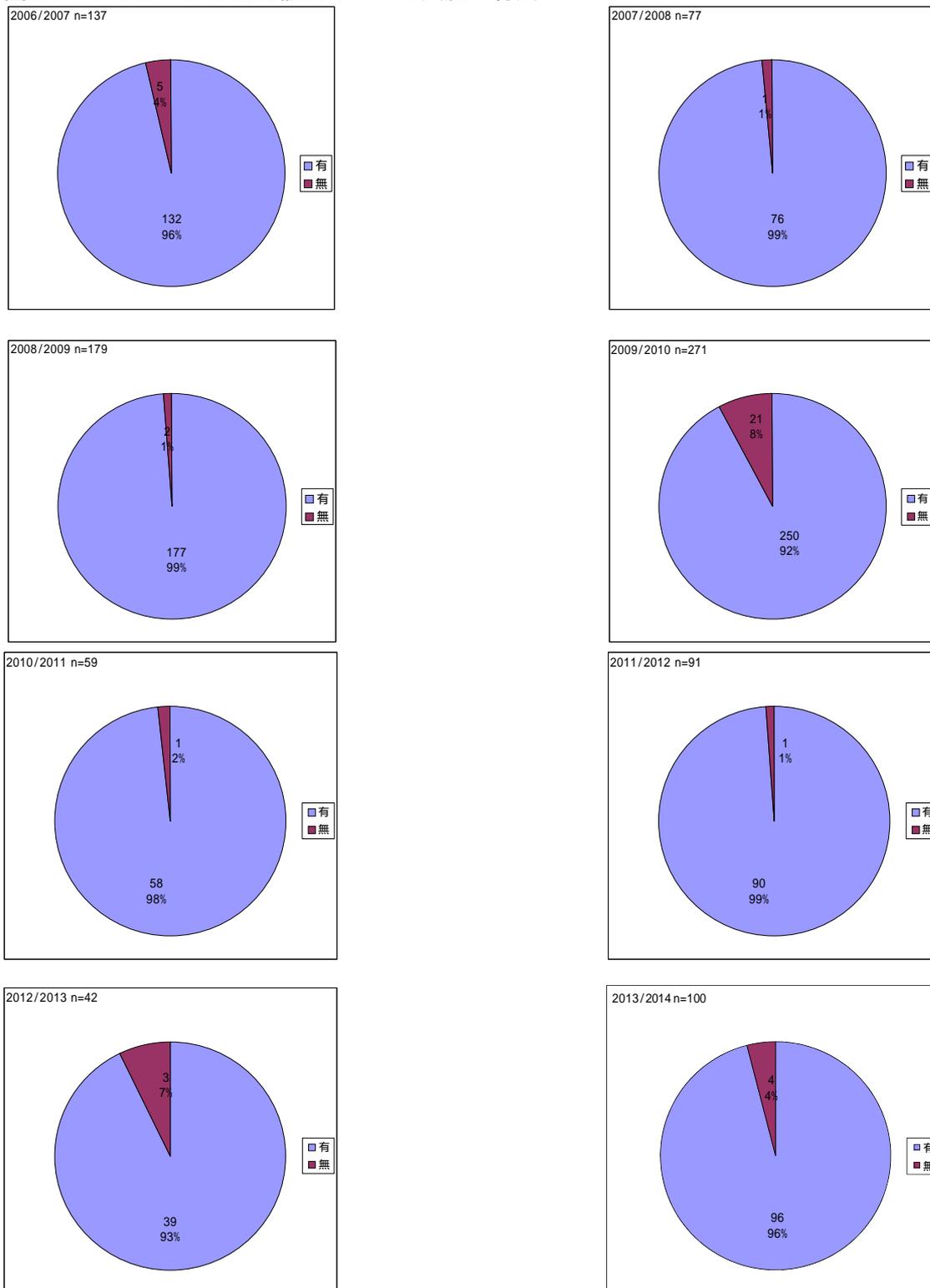


図6. 迅速診断キットによる検査結果

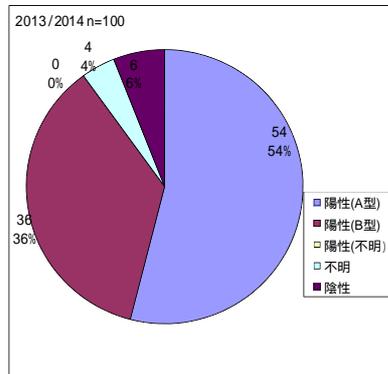
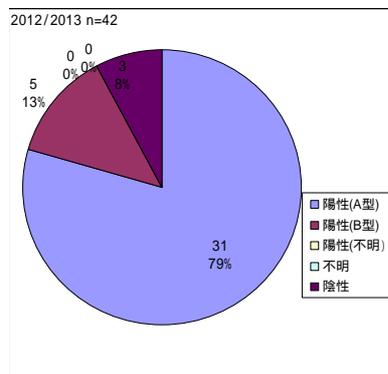
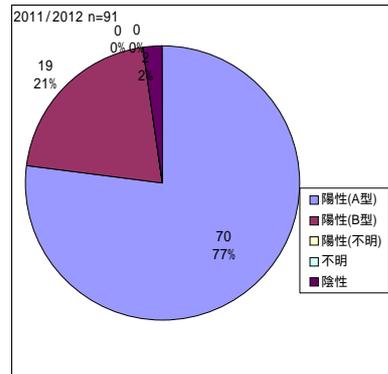
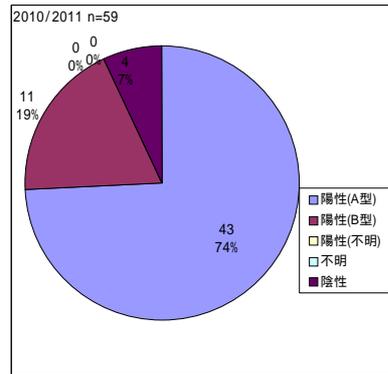
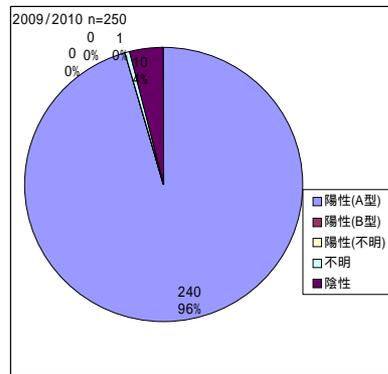
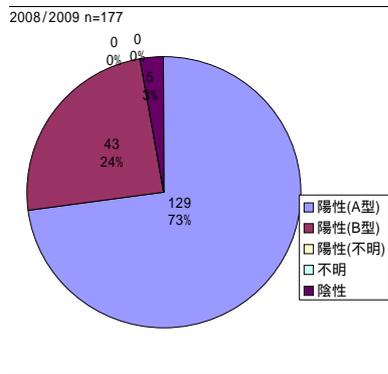
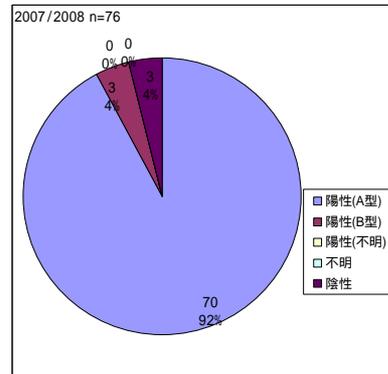
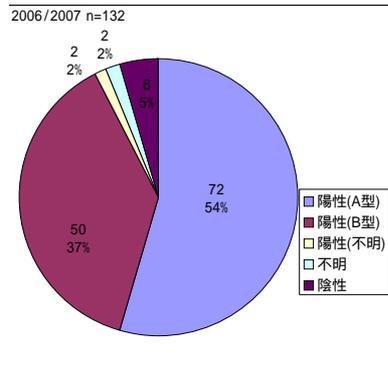
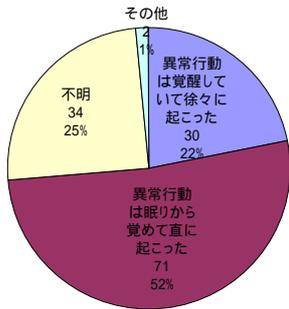
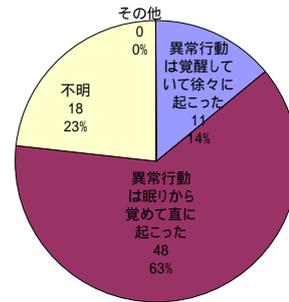


図7. 異常行動と睡眠の関係

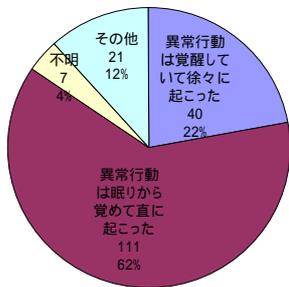
2006/2007 n=137



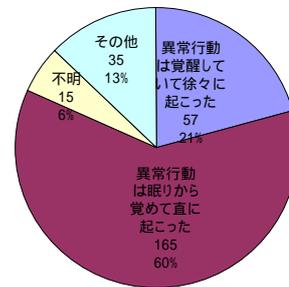
2007/2008 n=77



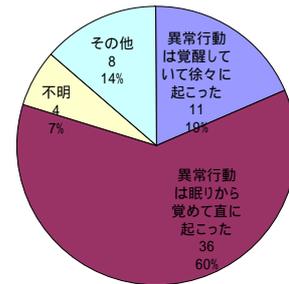
2008/2009 n=179



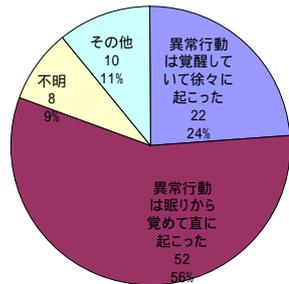
2009/2010 n=272



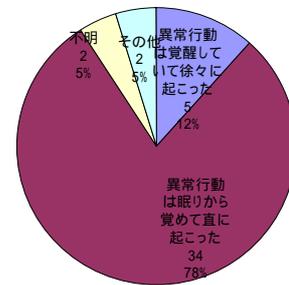
2010/2011 n=59



2011/2012 n=92



2012/2013 n=42



2013/2014 n=100

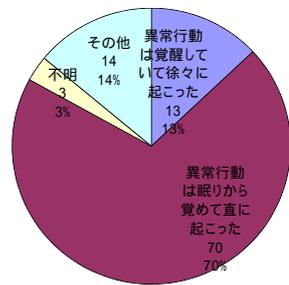
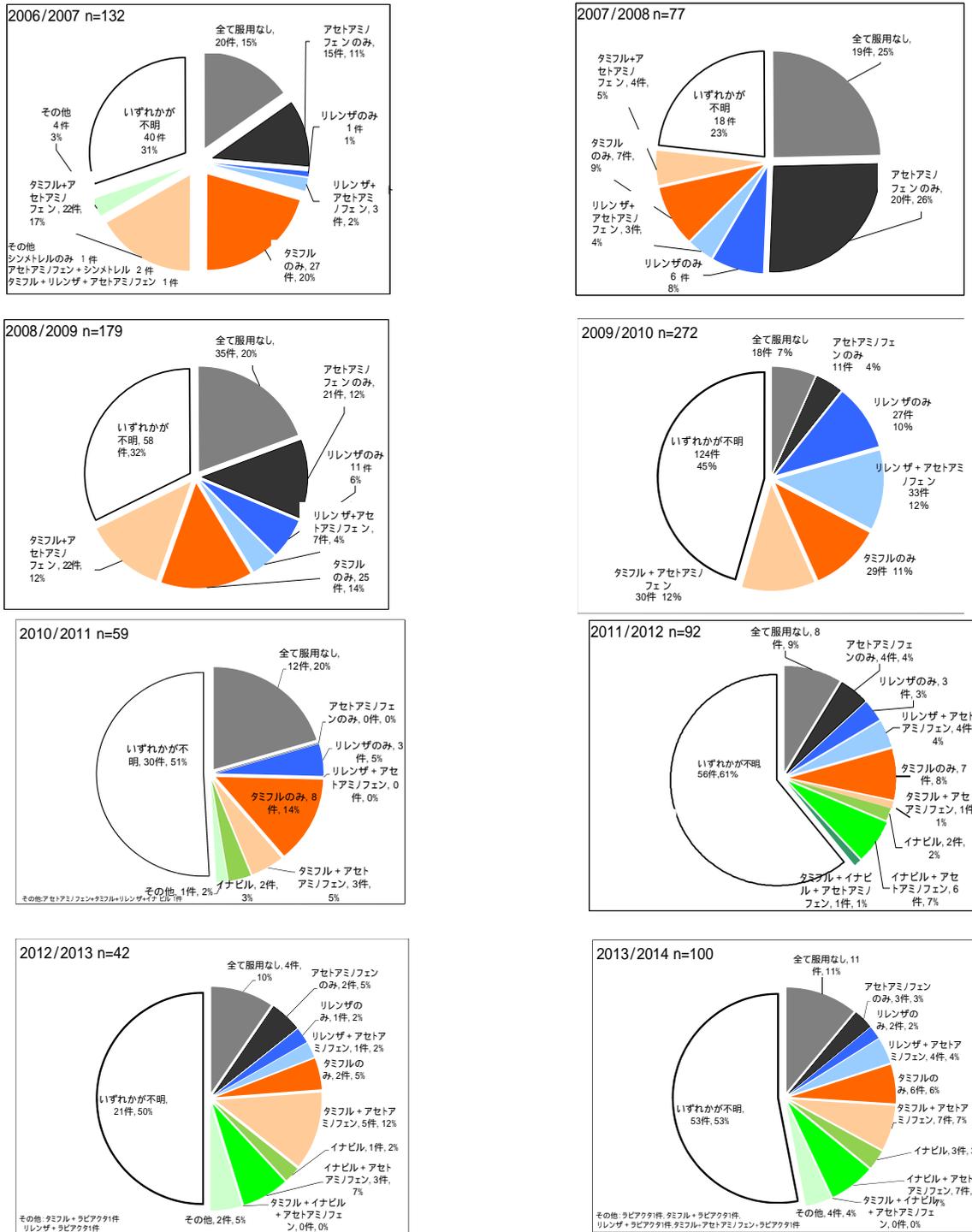


図8. 服用した薬の組み合わせ

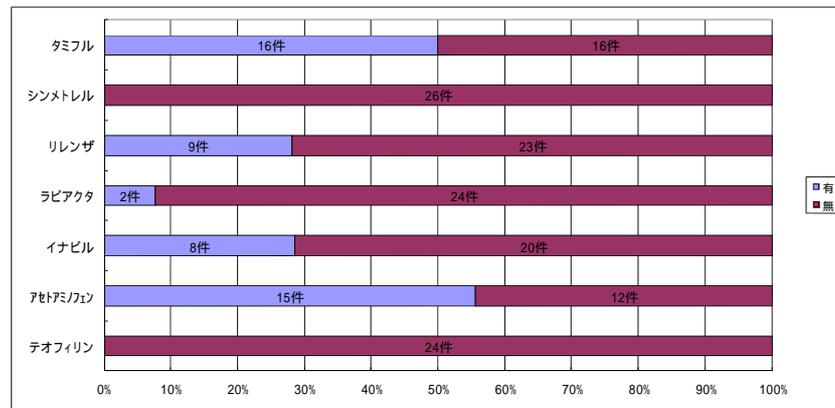


注: オセルタミビル、アマンタジン、ザナミビル、アセトアミノフェン、ペラミビル(2009/2010以降のみ)、ラニナミビル(2010/2011以降のみ)、テオフィリン(2012/2013以降のみ)の7剤の服用の有無が明らかな症例についての内訳。7剤のうち一部の薬剤服用があっても、他の調査薬剤の服用状況が不明な症例は「いずれかが不明」に分類。

図9. 薬の服用の有無

当該薬剤の服用状況が明らかな者の内、服用した者の割合(他の薬剤の服用状況は考慮せず)

2012/2013



2013/2014

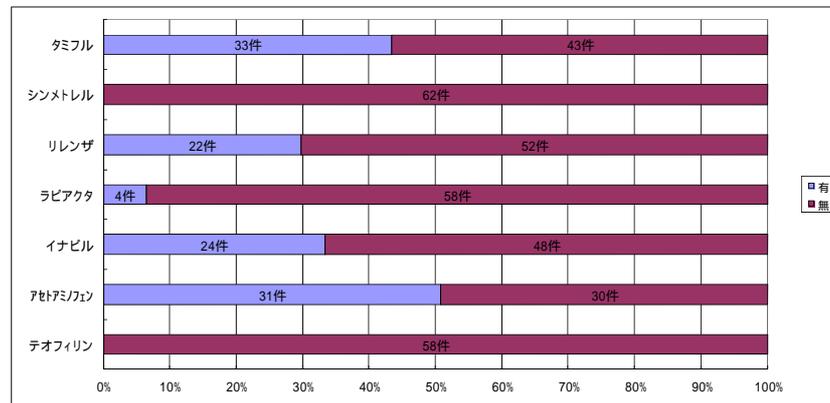


図 10. 異常行動の分類 (複数回答)

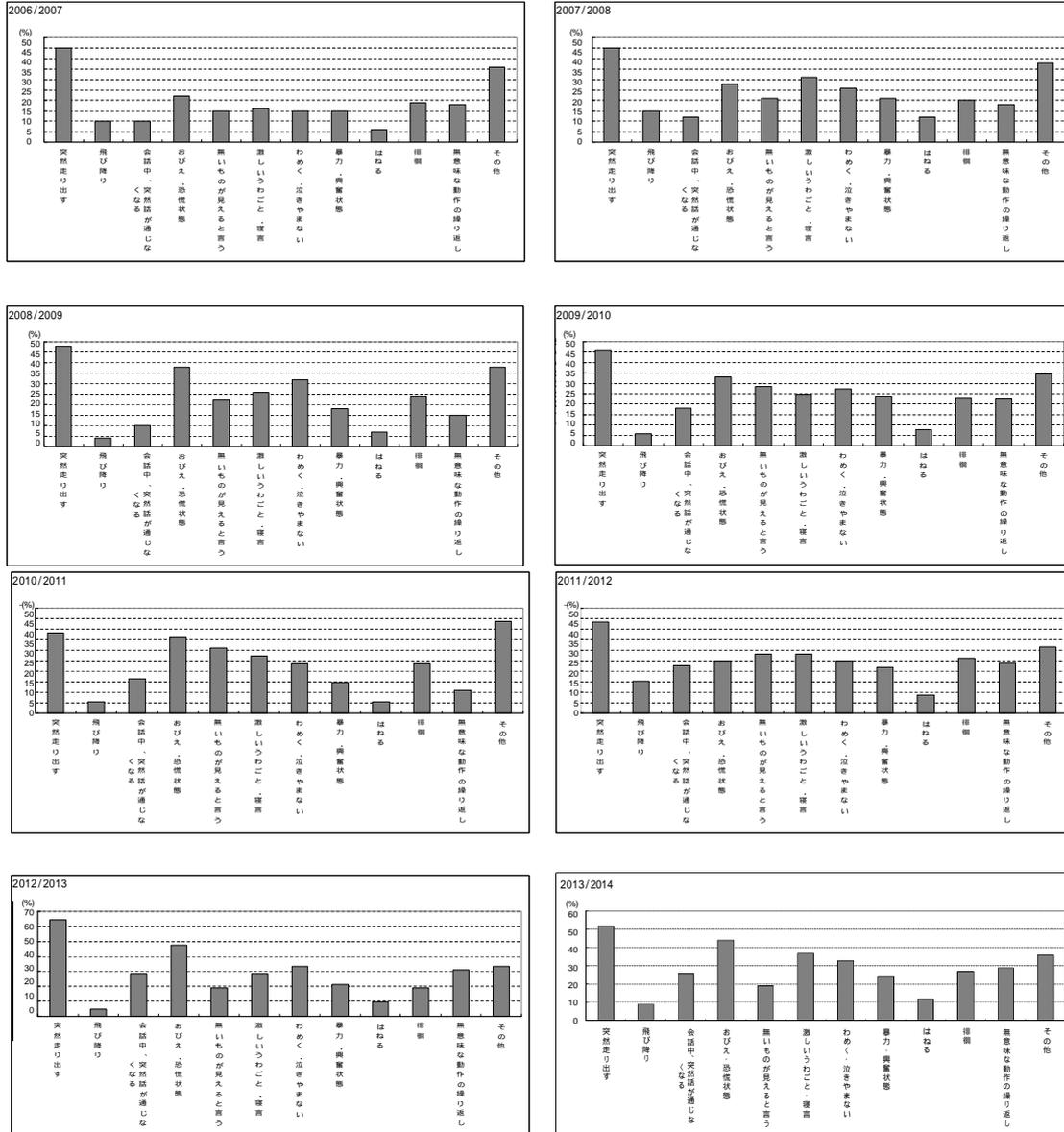


図 11. 患者の年齢 (対象: 突然走り出す・飛び降りのみ限定)

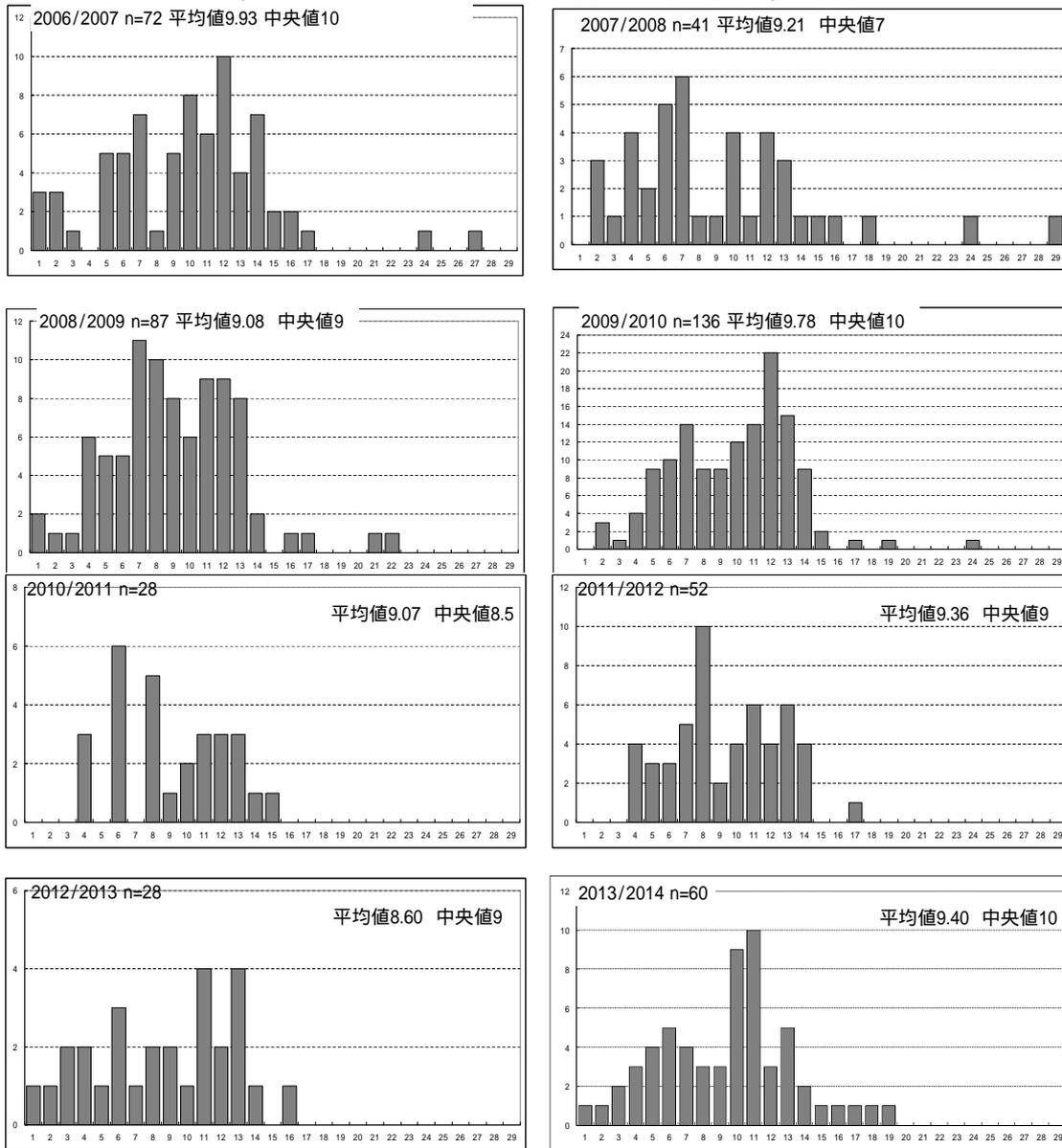


図 12 . 患者の性別 (対象：突然走り出す・飛び降りのみ限定)

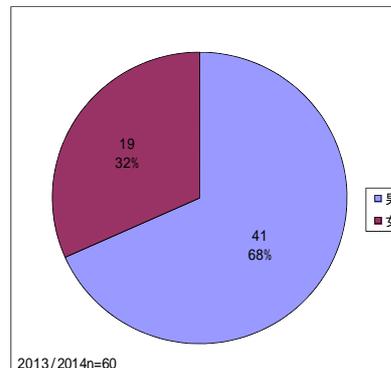
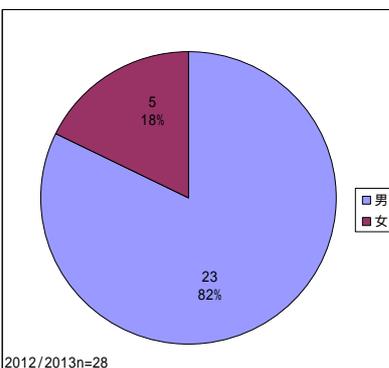
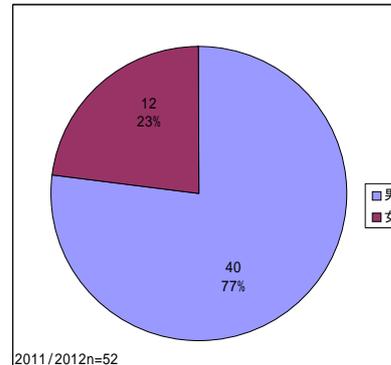
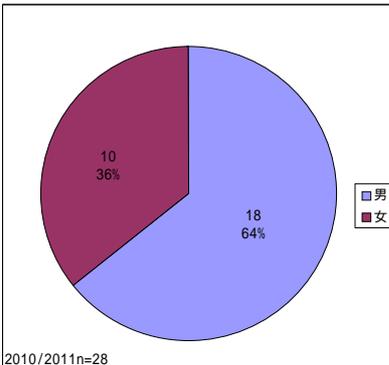
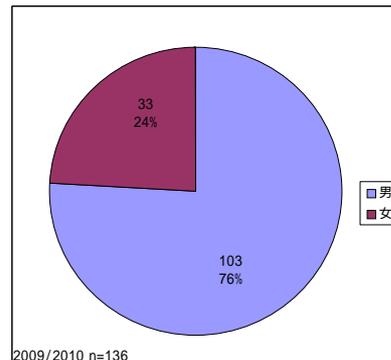
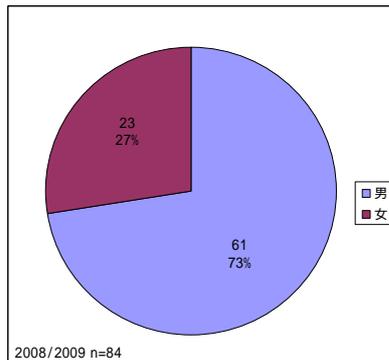
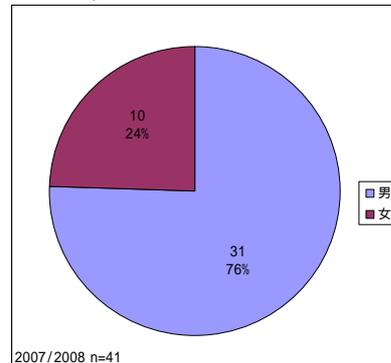
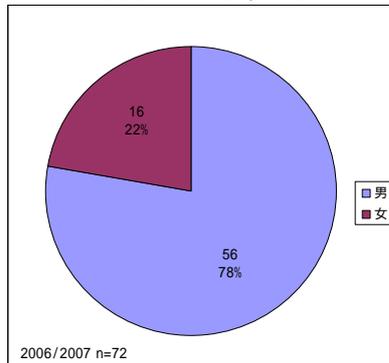


表3. 2013/2014シーズンの最も重度な異常行動の発現における性差

(A) 5歳未満と5歳以上10歳未満における性差

(症例数)

	5歳未満	5歳以上 10歳未満
男性	6	9
女性	1	10

厳密検定の確率値=0.178

(B) 6歳未満と6歳以上10歳未満における性差

(症例数)

	6歳未満	6歳以上 10歳未満
男性	6	9
女性	5	6

厳密検定の確率値=1.000

図 13 . 最高体温 (対象：突然走り出す・飛び降りの方に限定)

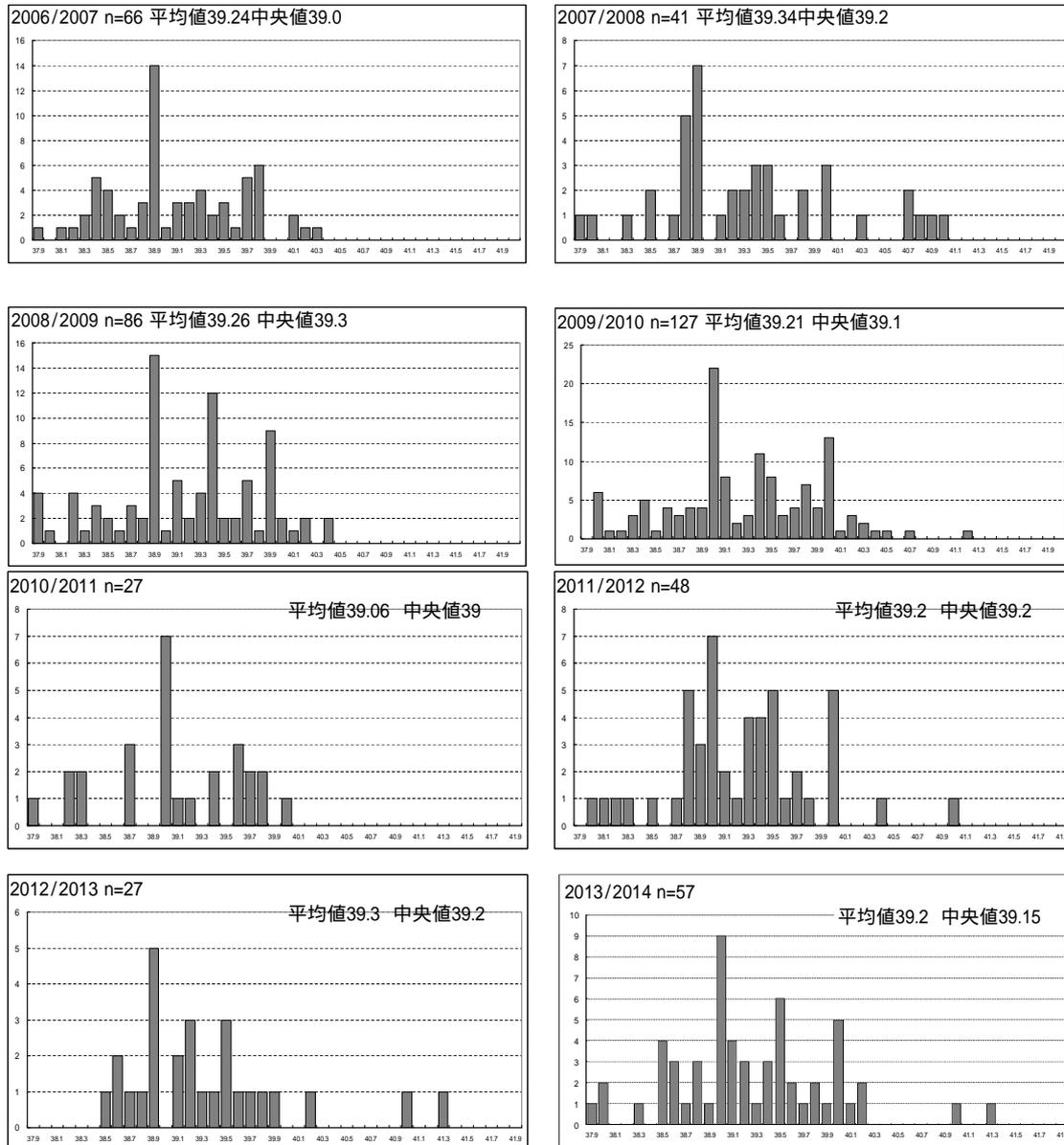


図 14 . インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無
 (対象：突然走り出す・飛び降りのみ限定)

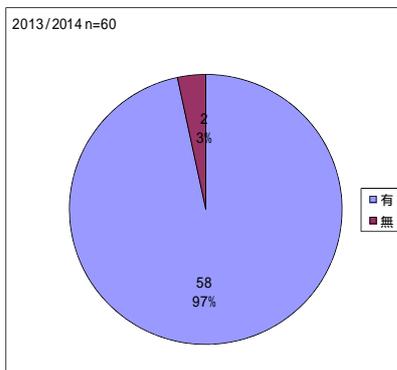
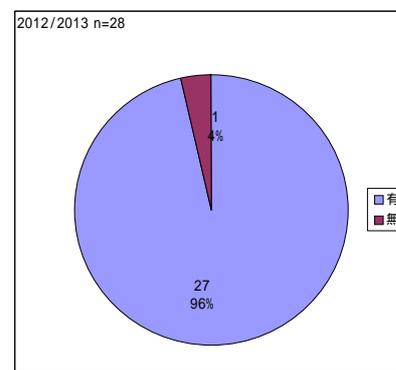
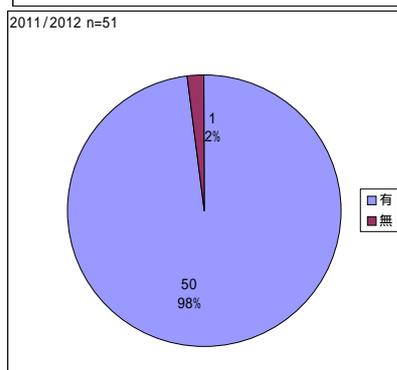
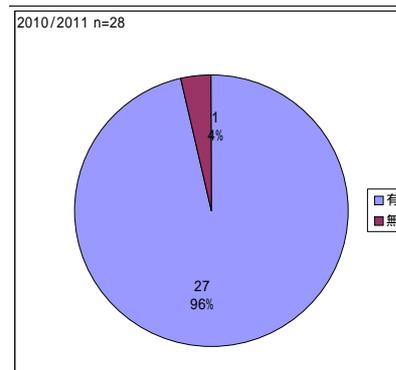
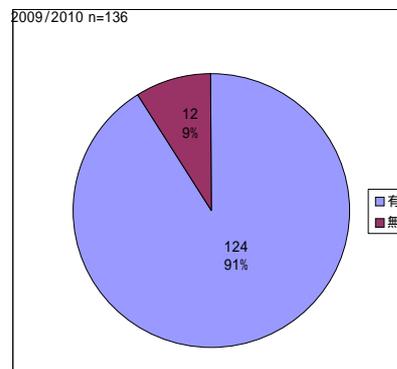
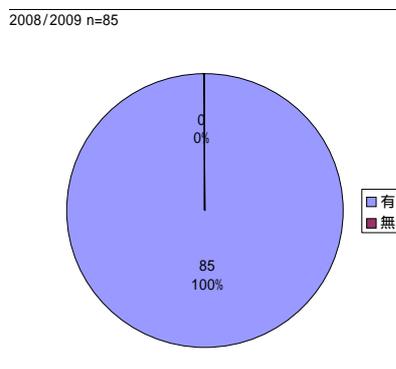
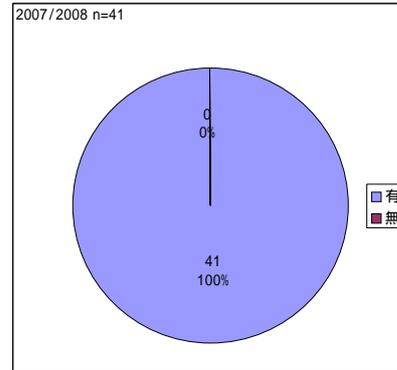
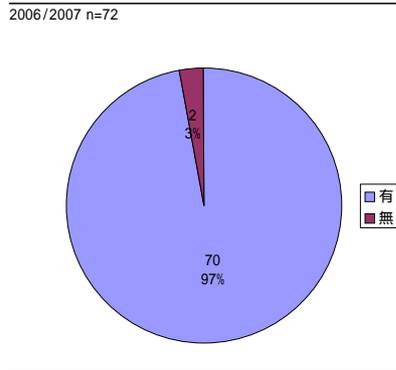


図 15. 迅速診断キットによる検査結果（対象：突然走り出す・飛び降りのみ限定）

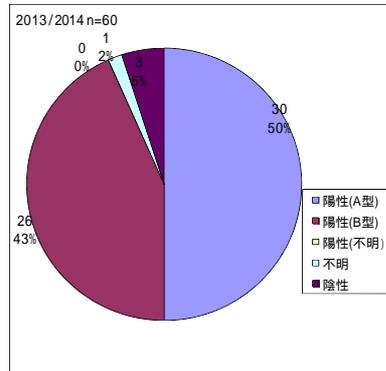
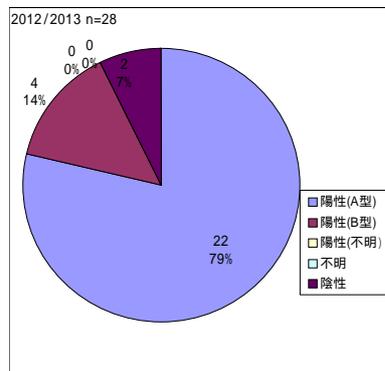
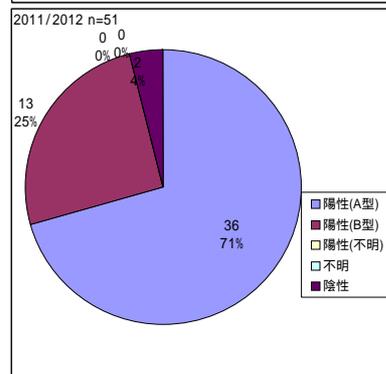
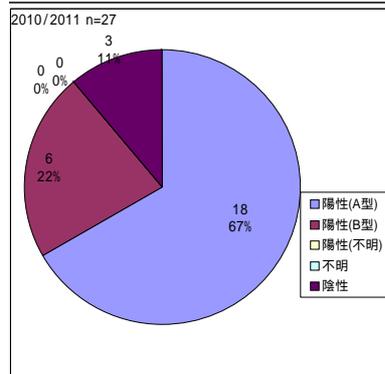
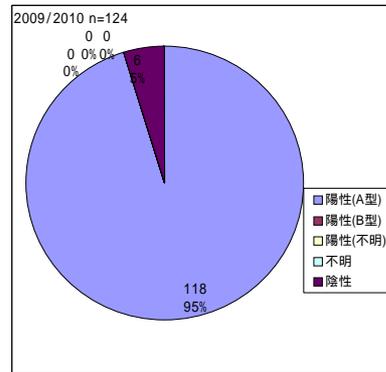
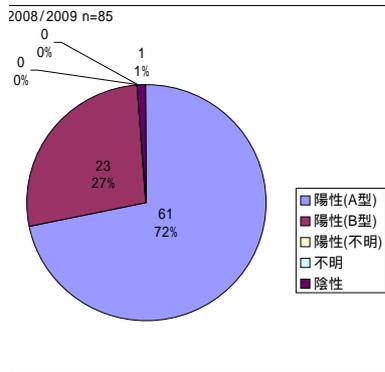
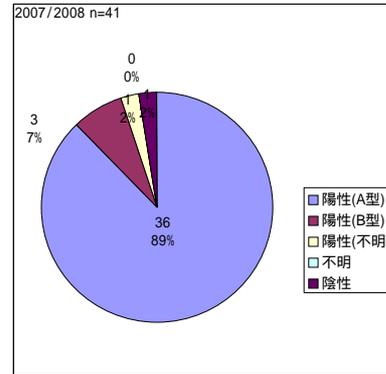
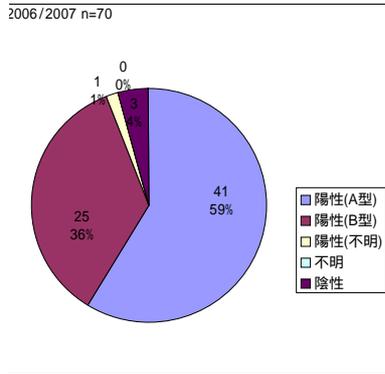
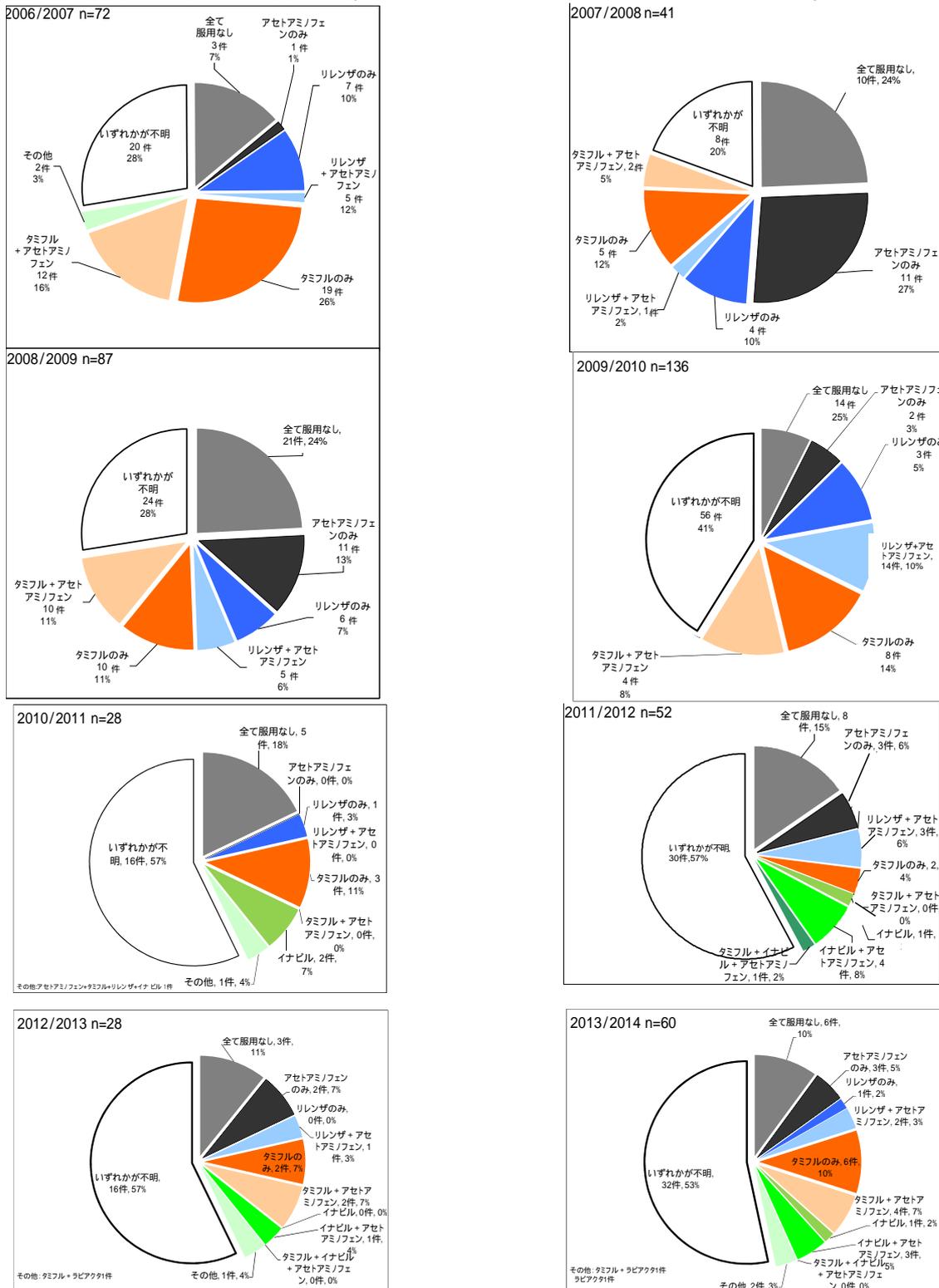


図 16 . 服用した薬の組み合わせ (対象 : 突然走り出す・飛び降りのみに限定)

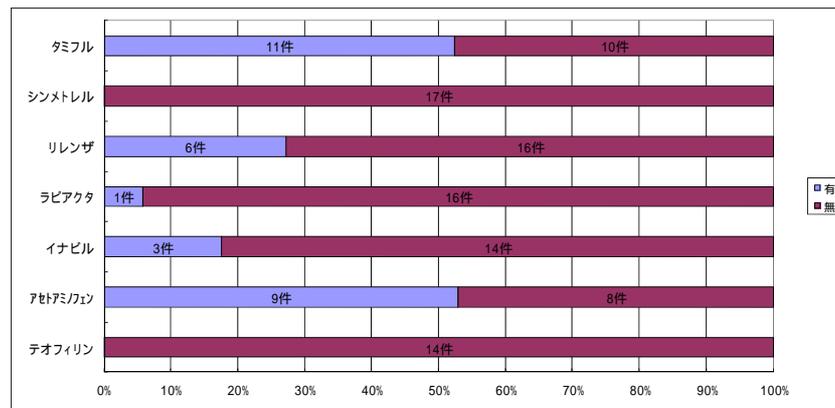


注 : オセルタミビル、アマンタジン、ザナミビル、アセトアミノフェン、ペラミビル (2009/2010 以降のみ) ラニナミビル (2010/2011 以降のみ) テオフィリン (2012/2013 以降のみ) の 7 剤の服用の有無が明らかな症例についての内訳。7 剤のうち一部の薬剤服用があっても、他の調査薬剤の服用状況が不明な症例は「いずれかが不明」に分類。

図 17 . 薬の服用の有無 (対象 : 突然走り出す・飛び降りのみ限定)

当該薬剤の服用状況が明らかな者の内、服用した者の割合 (他の薬剤の服用状況は考慮せず)

2012/2013



2013/2014

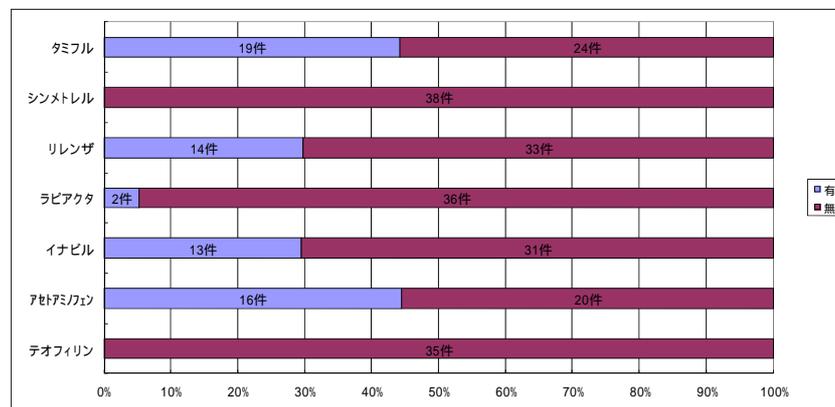
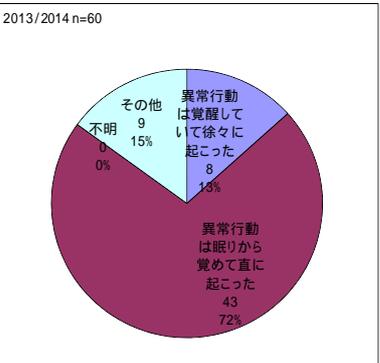
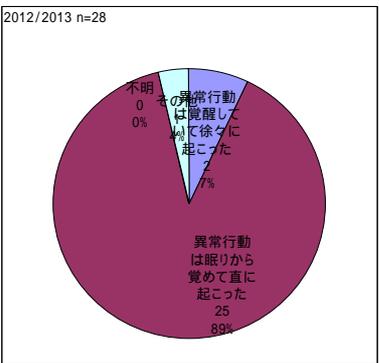
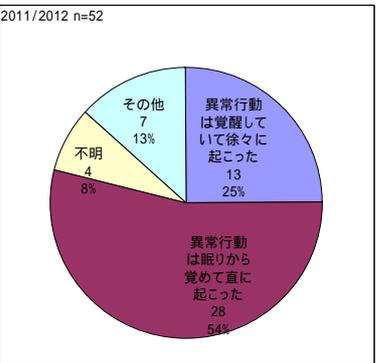
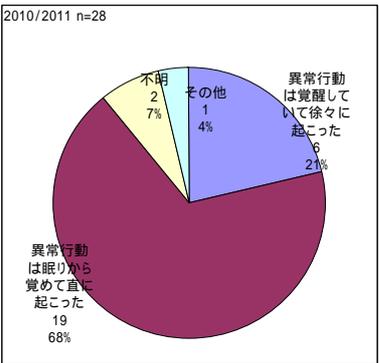
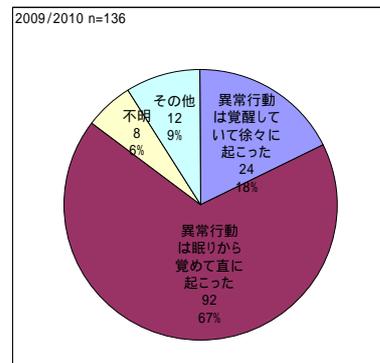
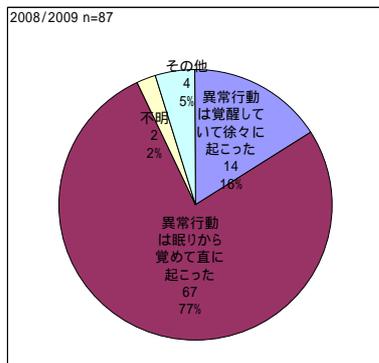
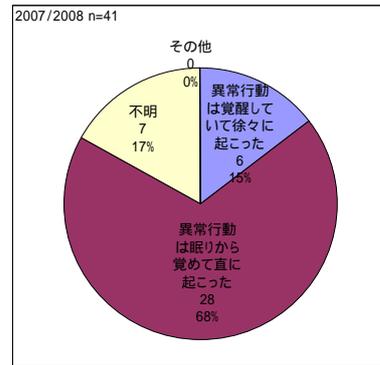
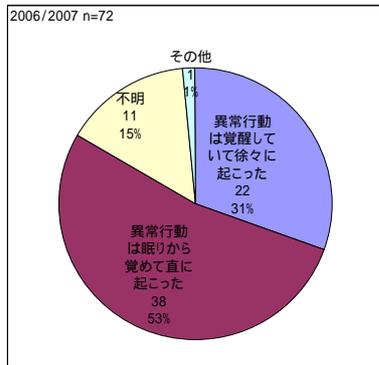


図 18 . 異常行動と睡眠の関係 (対象 : 突然走り出す・飛び降りのみ限定)



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 2

「2013/2014 シーズンにおけるインフルエンザ様疾患罹患時の異常行動（軽度）」

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の実態把握の必要があり、2013/2014 シーズン調査のうち、軽度の異常な行動に関する調査（軽度調査）を行う。

方法：軽度調査はインフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動を示した患者でインフルエンザ定点医療機関において調査を依頼した。報告方法はインターネット又は FAX とした。

結果：2013/2014 シーズンの軽度は 509 件であった。「おびえ・恐慌状態」、「激しいうわごと・寝言」が多かった。

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の背景に関する実態把握の内、軽度調査を昨年度に引き続いて調査を行った。

B. 材料と方法

調査概要

調査依頼対象はインフルエンザ定点医療機関とした。報告対象は、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、軽度の異常な行動を示した患者（何かにおびえて手をばたばたさせるなど、その行動自体が生命に影響を及ぼすことは考えられないものの、普段は見られない行動）とした。報告方法はインターネット又は FAX とした。

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

分析

本報告では軽度の分析を行う。分析の枠組みは重度の異常行動と同様とした。

倫理的配慮

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 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

2013/2014 シーズンの軽度は 509 件であった。

図 1 は異常行動（軽度）の発熱週と発生动向調査を示した。

図 2 は患者の年齢を示した。6 歳が最も多く、平均値 6.94 歳、中央値 7 歳であった。

図 3 は患者の性別を示した。男性が 65%であった。

表 1 は 2013/2014 シーズンの全ての軽度異常行動の発現における性差についての検討について示した。

図 4 は最高体温を示した。39.0 度が最も多く、次いで 40.0 度で、平均値は 39.3 であった。

図 5 はインフルエンザ迅速診断 キットの実施の有無を示した。97%で実施されていた。

図 6 は迅速診断キットによる検査結果で、陽性 A 型が多く、次いで陽性 B 型であった。

図 7 は異常行動と睡眠の関係で、異常行動は眠りから覚めて直ちに起こったが 60%であった。

図 8 は服用した薬の組み合わせを示した。調査対象とした薬剤（オセルタミビル、アマタジン、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)、ラニナミビル(2010/2011 シーズン以降)、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「いずれかが不明」に分類される。全ての服用なしとオセルタミビルのみが最も多く 13%、次いでオセルタミビルとアセトアミノフェンが 7%であった。ラニナミビルのみが 4%、ザナミビルのみが 5%であった。

図 9 は異常行動の分類を示した。その他を除くと「おびえ・恐怖状態」が多かった。次

いで、「激しいうわごと・寝言」であった。

D. 考察

軽度の異常行動は、平均 7 歳、男性に多い発現であった。「おびえ・恐怖状態」「激しいうわごと・寝言」が多かった。これまでと比較すると件数は重度同様に少なかった。(2007/2008 シーズンの軽度は 520 件、2008/2009 シーズンの軽度は 938 件、2009/2010 シーズンの軽度は 1003 件、2010/2011 シーズンの軽度は 321 件、2011/2012 シーズンの軽度は 428 件、2012/2013 シーズンの軽度は 231 件)。性別はこれまでと同様、男性が多かった(2007/2008 シーズンは 59%、2008/2009 シーズンは 65%、2009/2010 シーズンは 67%、2010/2011 シーズンは 67%、2011/2012 シーズンは 67%、2012/2013 シーズンは 61%)。

E. 結論

2013/2014 シーズンの軽度の異常行動は 509 件であり、これまでと比較すると重度の異常行動同様に少なかった。また、これまで同様に、服用した薬の種類、使用の有無と異常行動については、特定の関係に限られるものではないと考えられたことから、引き続き、調査、検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

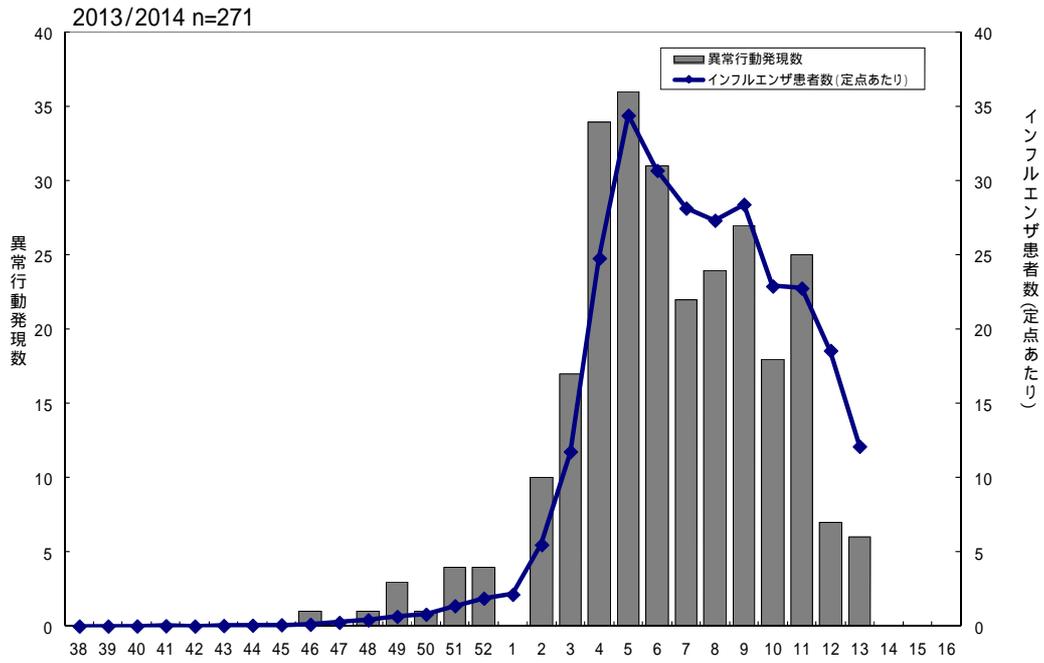
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

図1. 異常行動(軽度)の発熱週と発生動向調査



1

図2. 患者の年齢

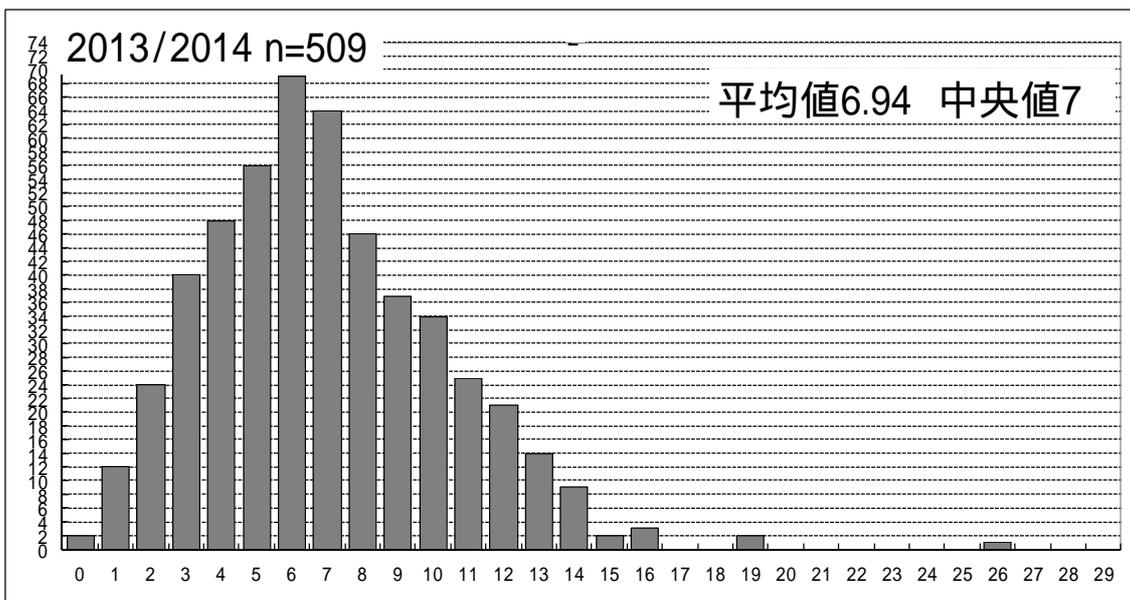


図3. 患者の性別

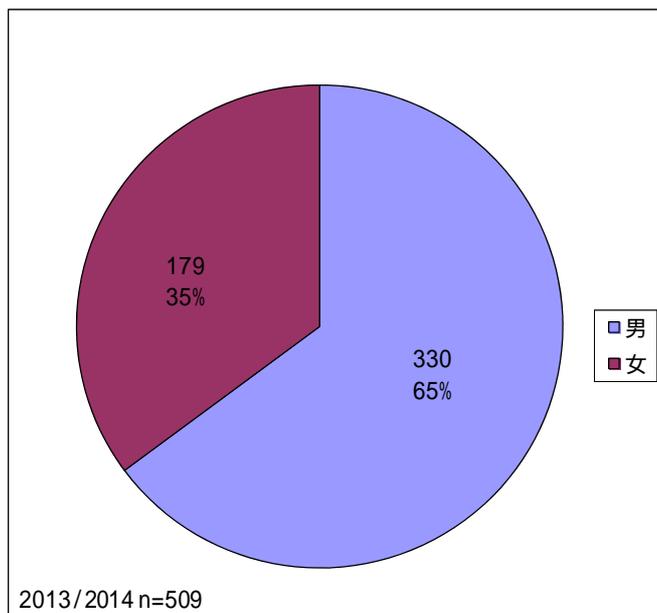


表 1 . 2013/2014 シーズンの全ての軽度の異常行動の発現における性差
 (A) 5 歳未満と 5 歳以上 10 歳未満における性差
 (症例数)

	5 歳未満	5 歳以上 10 歳未満
男性	72	169
女性	54	103

厳密検定の確率値=0.378

(B) 6 歳未満と 6 歳以上 10 歳未満における性差
 (症例数)

	6 歳未満	6 歳以上 10 歳未満
男性	108	133
女性	74	83

厳密検定の確率値=0.681

图 4 . 最高体温

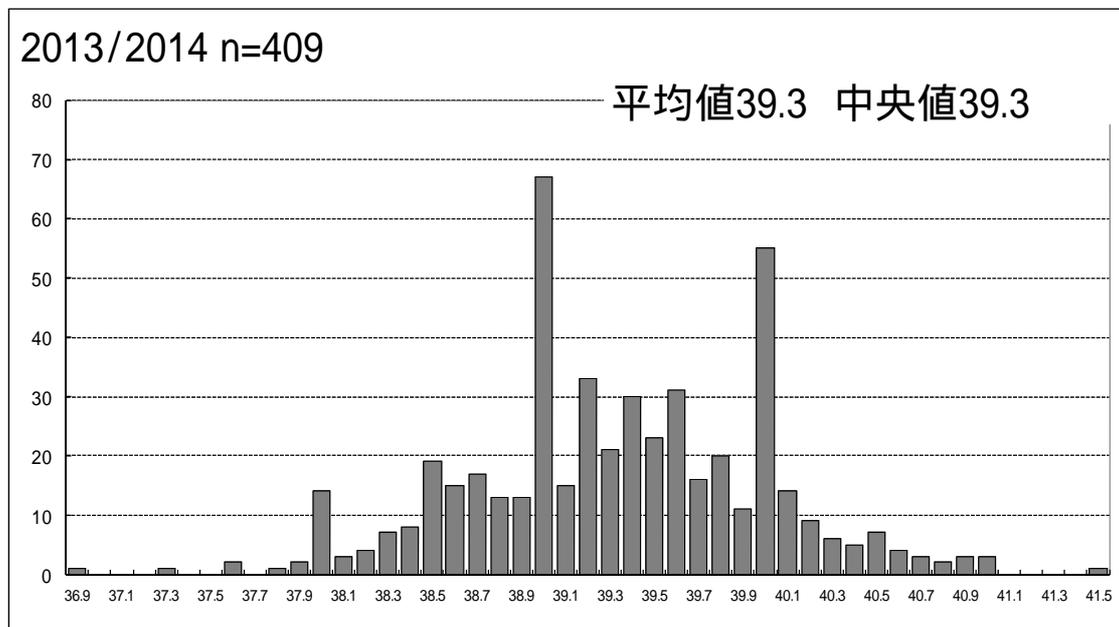


図5. インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無

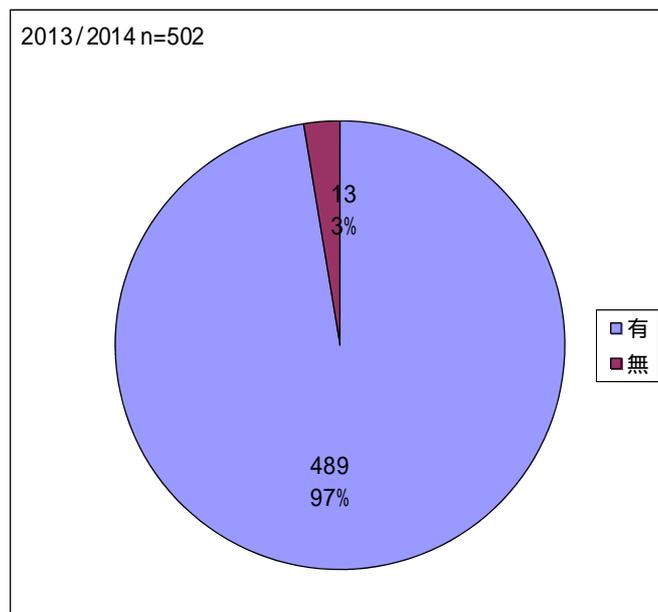


図6. 迅速診断キットによる検査結果

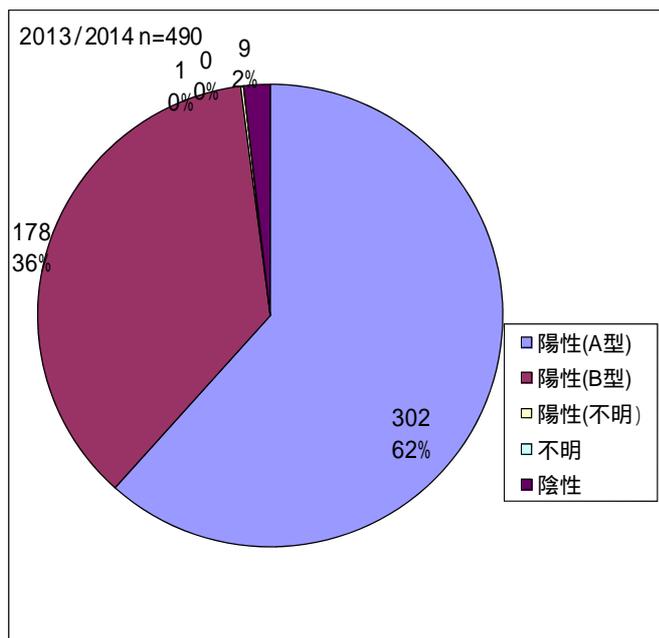


図7. 異常行動と睡眠の関係

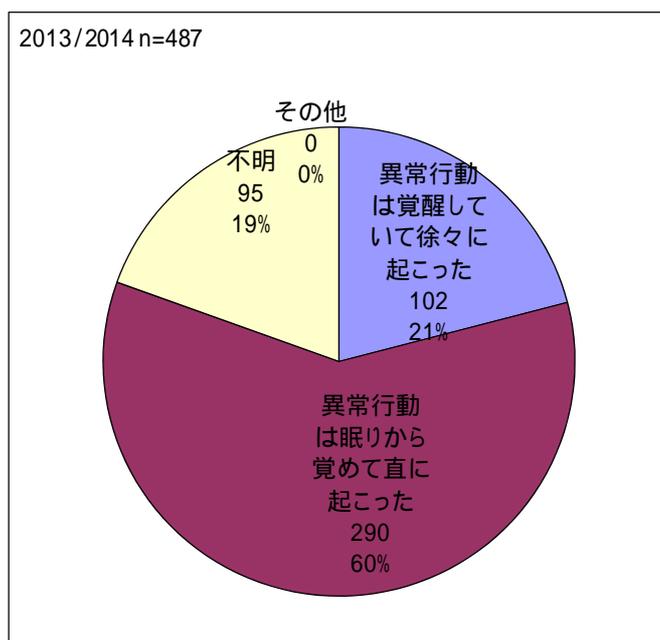
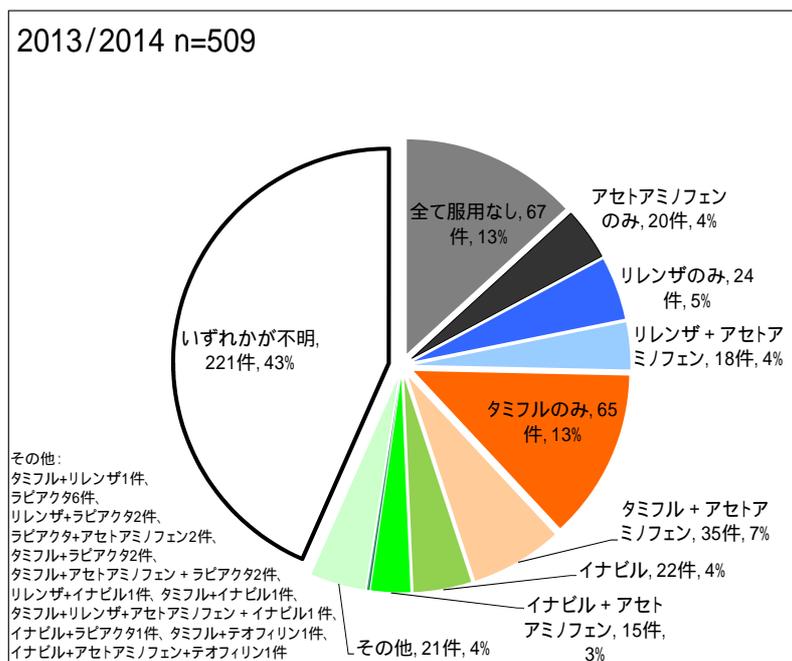
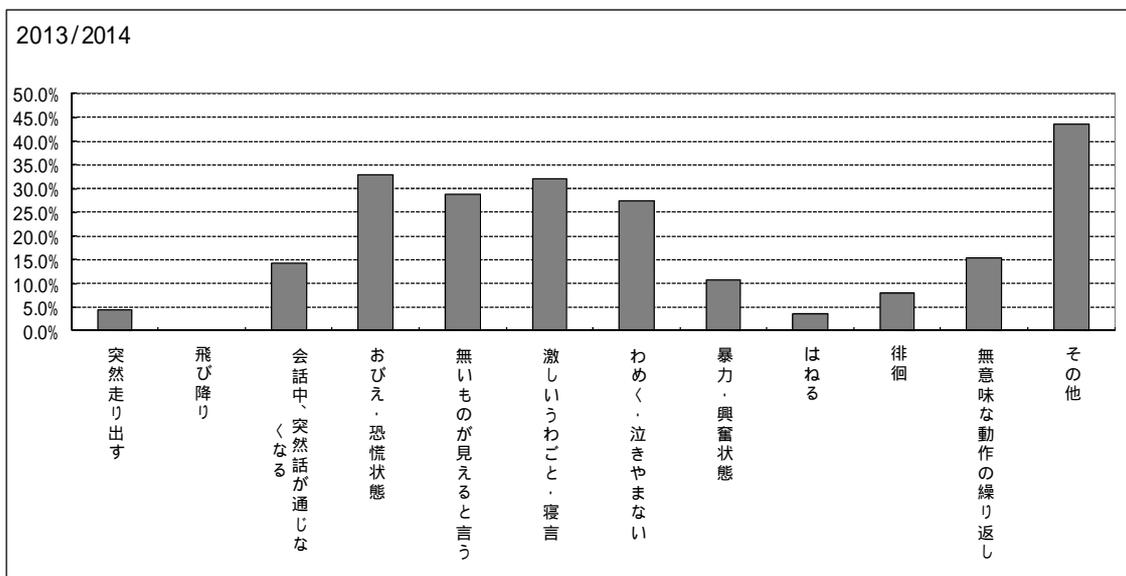


図 8 . 服用した薬の組み合わせ



注：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以降のみ）、ラニナミビル（2010/2011以降のみ）、テオフィリン（2012/2013以降のみ）の7剤の服用の有無が明らかな症例についての内訳。7剤のうち一部の薬剤服用があっても、他の調査薬剤の服用状況が不明な症例は「いずれかが不明」に分類。

図9. 異常行動の分類（複数回答）



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 3

「薬局サーベイランスにおける推定患者数を用い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

研究協力者

亀井美和子	日本大学薬学部
川野原弘和	株式会社 EM システムズ
中村 裕樹	日本大学大学院薬学研究科

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薬局サーベイランスのデータを用いて検討する。

方法：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を用いて、0-9歳、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を行った。

結果：0-9歳で全ての重度な異常行動においてのみザナミビル使用例での発症率がラニナミビル使用例やオセルタミビル使用例での発症率より有意に低かった。

考察：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、今後のデータの蓄積が必要であると考えられた。

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については、医学的にも社会的にも問題である。その実態把握の必要性から、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)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

また、ノイラミニダーゼ阻害剤毎の推定患者数は、薬局サーベイランスによる薬剤毎の推定患者数をそれぞれ用いた。薬局サーベイランスは参加薬局（全薬局の約 20%、2014 年 12 月現在）で扱った処方せんの情報から、薬剤毎の患者数の推定を行う。

期間は、2010/2011 シーズンから 2013/2014 シーズンの 4 年間とした。

・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、薬剤毎の推定患者数あたりの異常行動発症率を算出し、分散分析を行い、分散分析が有意な場合には使用薬剤間での厳

密検定も行った。

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、ラニナミビル、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。

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 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」）。

薬局サーベイランスについては、そのデータ収集時に既に連結不可能匿名化されているために、研究者において患者やあるいは薬局とも紐づけられず、倫理的問題は生じない。

C. 研究結果

表 1 に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 に分散分析の結果を示した。分散分析の結果、全ての重度な異常行動における 0-9 歳でのみ有意であったことから、この場合の厳密検定を行った。

表 4 に分散分析で有意であった全ての重度な異常行動における 0-9 歳での厳密検定の結果を示した。厳密検定の結果、ザナミビル使用例での発症率がラニナミビル使用例やオセ

ルタミビル使用例より有意に低かった。

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。

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

データの蓄積が必要であると考えられた。

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はばらつきがあった。

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、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 回新型コロナウイルス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/2r9852000000n6tv-att/2r9852000000n7ph.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 11 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	ラニナミビル	ペラミビル	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミビル
(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	ラニナミビル	ペラミビル	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル	ペラミビル
(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

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, Momoï M, Okabe N.	J Infect Chemother. 2014 Dec;20(12) :789-93.	2014 Dec	国内

研究成果の刊行物・別冊