

インフルエンザ罹患に伴う 異常行動研究:追加報告

2007年12月25日

【2006/2007シーズン（9月30日まで報告）
：重度のみ】

厚生労働科学特別研究事業
「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動
情報収集に関する研究」主任研究者
国立感染症研究所 岡部信彦

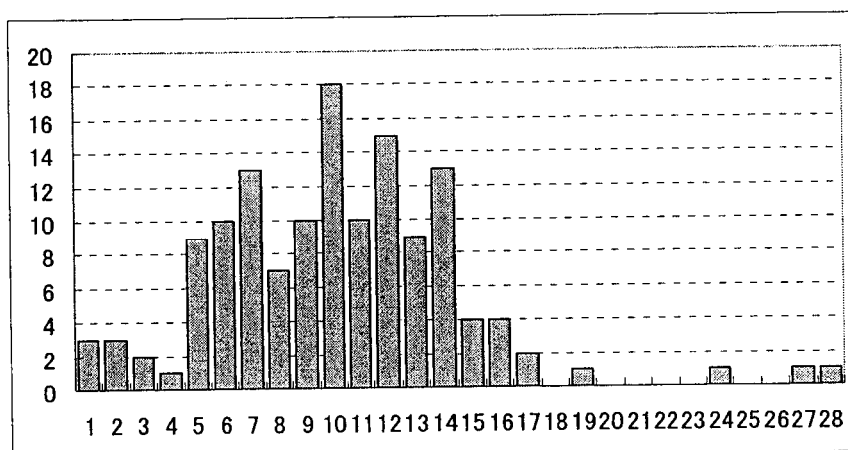
1

12/16臨床WGで頂いたコメント

- タミフルの服用の有無別の年齢分布
- タミフルの服用の有無別のアセトアミノフェンの服用率
- 男女別のタミフルの服用率
- 通知前後における異常行動の発症率（タミフル服用の有無を問わず）の違い

タミフルの服用の有無別の 年齢分布

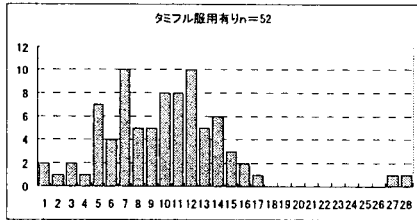
図1. 患者の年齢n=137



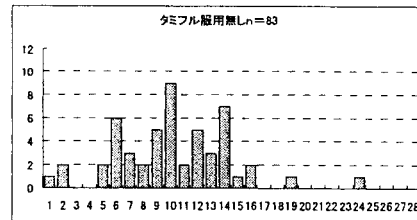
平均値10.11
中央値10

タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無と年齢n=125（全標本）

*タミフル服用の不明を除く



平均値10.23
中央値10

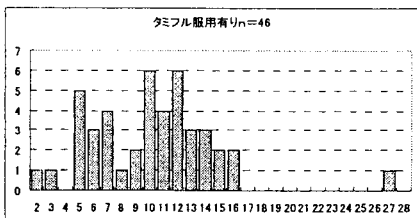


平均値9.92
中央値10

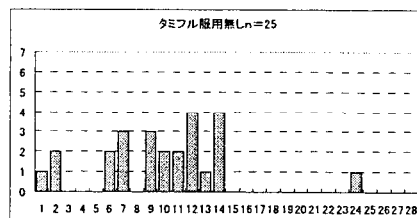
平均年齢はタミフル服用の有無で差がない

タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無と年齢n=71（突然走り出す・飛び降りのみ）

*タミフル服用の不明を除く



平均値10.23
中央値10



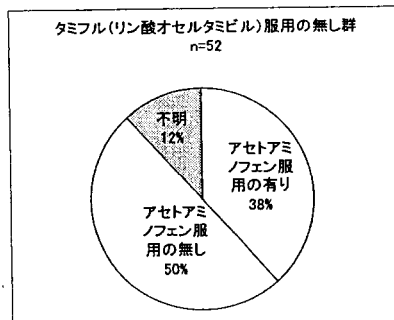
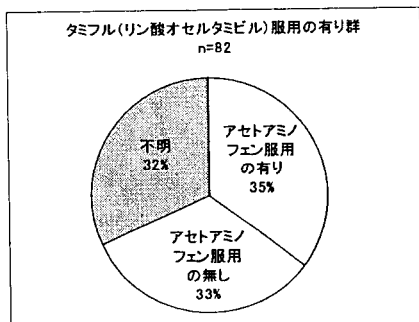
平均値9.92
中央値10

平均年齢はタミフル服用の有無で差がない

タミフルの服用の有無別の のアセトアミノフェンの服用率

アセトアミノフェン服用の有無とタミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無n=134（全標本）

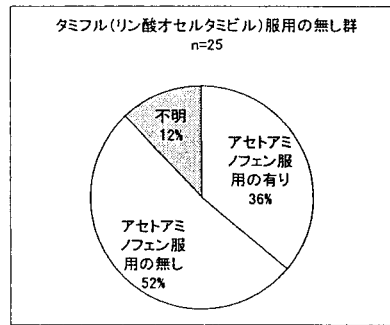
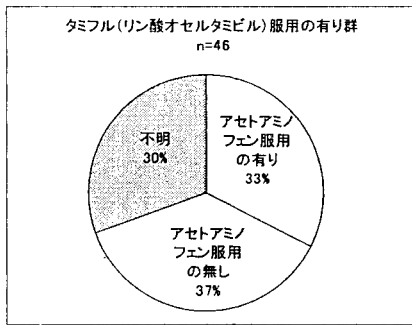
*タミフル服用の不明を除く



アセトアミノフェンの服用率は両群でほぼ同じ

アセトアミノフェン服用の有無とタミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無n=71（突然走り出す・飛び降りのみ）

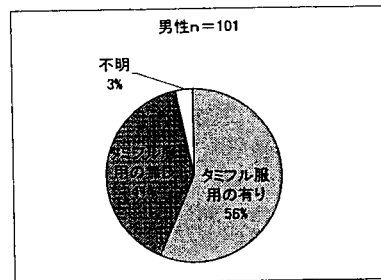
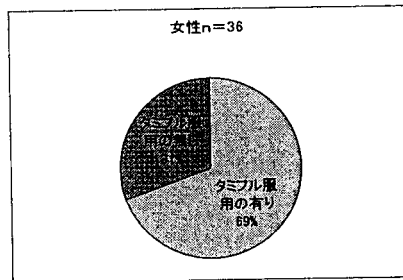
*タミフル服用の不明を除く



アセトアミノフェンの服用率は両群でほぼ同じ

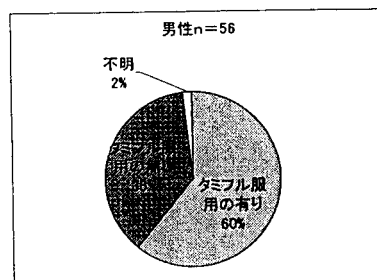
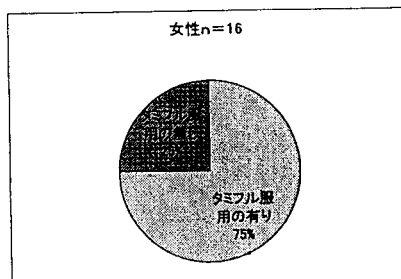
男女別のタミフルの服用率

タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無と性別n=137（全標本）



タミフル服用の性別の有意差はない

タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無と性別n=72（突然走り出す・飛び降りのみ）



タミフル服用の性別の有意差はない

通知前後における異常行動の発症率（タミフル服用の有無を問わず）の違い

全標本 (137例の異常行動例/年齢別インフルエンザ患者 総数推定値)			飛び降り・突然の走り出しのみ (72例の異常行動例/年齢別インフルエンザ患者 総数推定値)		
	通知前の発症率 /通知後の 発症率	95%信頼区間		通知前の発症率 /通知後の 発症率	95%信頼区間
20歳未満	1.532	[1.037 , 2.801]	20歳未満	2.632	[1.406 , 4.925]
10歳未満	1.585	[0.897 , 2.801]	10歳未満	2.648	[1.078 , 6.503]
10代	1.344	[0.785 , 2.300]	10代	2.371	[0.987 , 5.697]
0-4歳	2.846	[0.591 , 13.700]	0-4歳	2.033	[0.394 , 10.478]
5-9歳	1.340	[0.726 , 2.475]	5-9歳	2.827	[0.957 , 8.353]
10-14歳	1.233	[0.696 , 2.186]	10-14歳	1.944	[0.800 , 4.722]
15-19歳	1.937	[0.402 , 9.326]	15-19歳	分析不能	

10代、あるいは10歳未満では通知の前後で発症率は変わらない
ただし、20歳未満全体を対象とすると通知前の発症率が通知後の発症率より有意に高い
この傾向は、異常行動を飛び降り・突然の走り出しに限定しても同じ

平成19年12月25日

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ
(臨床WG)における調査検討の結果について

リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(以下「臨床WG」という。)は、本年5月14日、6月4日、11月21日、12月16日及び同月25日に会議を開催し、リン酸オセルタミビル(タミフル)等の安全性について、臨床的な側面から調査検討を行った。疫学調査、臨床試験等についての臨床WGにおける調査検討の結果は、下記のとおりである。

記

第1 疫学調査について

1 「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度厚生労働科学研究「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動情報収集に関する研究」(以下「岡部班疫学調査」という。)

○主任研究者

岡部信彦(国立感染症研究所感染症情報センター長)

○目的

インフルエンザ様疾患罹患時に発現する異常行動の背景に関する実態把握

○内容

① 2006/2007シーズン(平成18年9月～平成19年7月)の後向き調査

重度調査

- ・対象施設：すべての医療機関
- ・報告対象：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(注1)を示した患者

(注1) 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

② 2007/2008シーズン(平成19年8月～平成20年3月)の前向き調査

重度調査

- ・対象施設：すべての医療機関
- ・報告対象：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(注1)を示した患者

(注1) 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

軽度調査

- ・対象施設：インフルエンザ定点医療機関
- ・報告対象：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(注2)

を示した患者

(注2) 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

(2) 報告された結果 (概要)

《2006 / 2007 シーズンの重度調査の結果 (概要)》

- 重度の異常な行動は 164 例報告され、2006 / 2007 シーズン前のものなど 27 例を除外し、137 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 137 例の年齢は、10 歳未満 58 例、10 歳代 76 例、20 歳以上 3 例 (平均 10 歳) であった。また、性別は、男性 101 例 (74%)、女性 36 例 (26%) であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	58 (42)
10 歳代	76 (55)
20 歳以上	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
男性	101 (74)
女性	36 (26)
合計	137

- また、重度の異常な行動 137 例のうち、タミフル服用の有無は有り 82 例 (60%)、無し 52 例 (38%)、不明 3 例 (2%) であった。

同様に、シンメトレル服用の有無は有り 5 例 (4%)、無し 110 例 (80%)、不明 22 例 (16%)、リレンザ使用の有無は有り 9 例 (7%)、無し 105 例 (76%)、不明 23 例 (17%) であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)
タミフル服用無し	52 (38)
不明	3 (2)
合計	137

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	5 (4)
シンメトレル服用無し	110 (80)
不明	22 (16)
合計	137

	例数 (%)
リレンザ服用有り	9 (7)
リレンザ服用無し	105 (76)
不明	23 (17)
合計	137

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 137 例のうち、「異常行動は覚醒していて徐々に起こった」30 例 (22%)、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」71 例 (52%)、不明・その他 36 例 (26%) であった。タミフルの服用の有無でみると、タミフル服用有り群 82 例で前者が 20 例 (24%)、後者が 42 例 (52%)、不明・その他 20 例 (24%)、タミフル服用無し群 52 例で前者が 10 例 (19%)、後者が 26 例 (50%)、不明 16 例 (31%) であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル有群 (%)	タミフル無群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒していて徐々に起こった	20 (24)	10 (19)	0	30 (22)

異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	42 (52)	26 (50)	3	71 (52)
不明・その他	20 (24)	16 (31)	0	36 (26)
合計	82	52	3	137

- 下表のとおり、10歳代での異常な行動と10歳未満での異常な行動との比率は、3月20日の通知（注）前後で有意な差はなかった。

（注）10歳以上の未成年の患者においては原則としてタミフルの使用を差し控えること等を内容とする緊急安全性情報発出の指示通知（平成19年3月20日付け）

【年齢別の報告数】

	10歳未満	10歳代	計	確率値
3/20以前	39	51	90	0.690
3/21以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方率は相当程度減少したと思われるが、10歳代での異常な行動が有意に減少したとは言えなかった。
- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（72例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。
- この調査の限界と課題は、以下のとおりである。
- ・ 本調査は、後向き調査で行われたので、バイアスが生じている可能性がある。
 - ・ タミフルの処方率が正確には分からないので、異常な行動の発症率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

（3）臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査のうち、2006 / 2007シーズンの重度調査の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 重度の異常な行動137例のうち、タミフル服用の有無は有り82例（60%）、無し52例（38%）であった。
- 岡部班疫学調査の結果報告にもあるとおり、この結果からタミフルの服用の有無別の異常な行動の発症率を導き出すことは困難である。
- しかし、この調査により、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常な行動発現例のうち、タミフルを服用していない例が38%を占めるということが明らかとなったことから、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動発現のおそれがあることについて、改めて注意喚起する必要があると考えられた。これは、タミフルの服用の有無を問わないものである。
- 今回報告を受け調査検討を行った2006 / 2007シーズンの疫学調査は、研究実施者も指摘しているとおり、後向き調査であることから結論を導き出すことは難しい。この調査の結果について更に分析を進めるとともに、現在実施中の2007 / 2008シーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査）の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

2 「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成 19 年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(以下「廣田班疫学調査」という。)

○分担研究者

廣田良夫(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授)

○目的

インフルエンザを発症した 18 歳未満の者における臨床症状と治療薬剤との関連の調査

廣田班疫学調査は、平成 17 年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」(主任研究者：横田俊平(横浜市立大学大学院医学研究科発生生育小児医療学教授))の結果(注)を踏まえ、平成 18 年度において調査対象人数の拡大、調査対象年齢の引上げ(18 歳未満)、臨床症状発現と薬剤使用との時間的關係の検討を可能とすること等を図った上で、平成 17 年度の調査と同様の方法により収集された調査票を基に、データベースを作成し、解析を行ったものである。

(注)平成17年度分担研究報告書(抜粋)

薬剤使用状況と臨床症状との関連性について検討したところ、タミフルと異常言動との関連性はタミフル未使用での発現頻度は10.6%であったのに対し、タミフル使用では11.9%と有意差を認めなかった。なお、同じ期間に異常言動発現とタミフル使用があった場合に、異常言動発現前にタミフルを使用したと仮定した場合のハザード比は1.16で、 p 値0.259で有意差はなく、一方、異常言動発現後にタミフル使用したと仮定した場合のハザード比は0.90であり、 p 値0.463でやはり有意差は認められなかった。

○内容

① 経過観察調査

- ・ インフルエンザ感染を最初に確認した患者について、参加医師が定めた特定の日から連続する 10 ~ 20 名を調査。
- ・ 参加医師は、「医師用調査票」に患者基本情報(注1)を記入し、患者・家族に「患者家族用調査票」を渡し、必要事項(注2)の記入等を依頼。再診時又は返送にて「患者家族用調査票」を回収し、その内容を基に「医師用調査票」に臨床症状、治療薬剤等(注3)を記入。「医師用調査票」、「患者家族用調査票」等をまとめて研究班に送付。

(注1) 性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断(A型、B型、型不明)、既往歴の有無等、最初の発熱(度)、発熱の測定日時等

(注2) 生年月日、性別、初診日時、最初に発熱した日時、その時の体温、受診までに使用した薬剤(市販薬など)、薬の使用・体温・症状の経過(時間軸に具体的に記載)、異常行動・異常言動の有無等、異常行動・異常言動の具体的な内容等

(注3) 臨床症状(意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動、肺炎・気管支炎の併発、中耳炎の併発、筋炎の併発)の発現の有無、有りの場合、最初の発現日時~その消失日時、治療薬剤の種類(シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤)等

② 事例調査

- ・ 2006 / 2007 シーズンにインフルエンザ罹患後の重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）事例を診察した場合に報告。ただし、上記①の経過観察調査で報告した事例については不要。
- ・ 参加医師は、医師用の「事例調査票」に必要事項（注4）を記入し、研究班に送付。

（注4）性別、生年月日、初診日時、今シーズンのワクチン接種回数、迅速診断キットによる診断の有無、インフルエンザの診断（A型、B型、型不明）、既往歴の有無等、最初の発熱（度）、発熱の測定日時、重篤な精神神経症状（意識障害、無熱性けいれん、熱性けいれん、異常行動・異常言動）の有無、有りの場合、最初の発現日時～その消失日時、治療薬剤の種類（シンメトレル、タミフル、リレンザ、アセトアミノフェン、非ステロイド系抗炎症薬、抗菌薬、その他の薬剤）等

③ その他

- ・ 上記①経過観察調査及び②事例調査に当たり、異常行動・異常言動については、以下の5つの分類で報告。
 - A群： 事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動
 - B群： 幻視・幻覚・感覚の混乱
 - C群： うわごと・歌を唄う・無意味な動き
 - D群： おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応
 - E群： 何でも口に入れてしまう
- ・ 研究班に送付された調査票について、CRO（医薬品開発業務受託機関）に委託し、データベースを作成。また、薬剤師による点検等を実施。

（2）報告された第一次予備解析結果（概要）

これまでに報告された廣田班疫学調査の第一次予備解析結果の概要は、以下のとおりである。

- 全国 692 施設から報告があり、回収された症例は 11,661 症例であった。
- 医師用調査票と患者家族用調査票が一致した 9,358 症例、医師用調査票のみの 876 症例及び患者家族用調査票のみの 674 症例について、データベースの構築が試みられた。医師を対象に、未記入項目等について、5,313 症例の追加調査を行い、4,774 症例について返答が得られた。
- 現時点で、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータが整理された。なお、事例調査票は解析対象としなかった。
- タミフル使用率は 79.3 %（7870/9929）であった。
- インフルエンザ発症者の 14.7 %（1478/10038）に異常行動の発現が認められ、異常行動に占める重度のもの（A群：事故につながったり、他人に危害を与えたりする可能性がある異常な行動）の割合が 3.2 %（47/1459）であった。
- タミフル服用の有無と異常行動・異常言動の発現の有無について、以下のとおり解析を行った。

	異常行動・異常言動
--	-----------

		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	A	C	A + C
	(-)	B	D	B + D
	計	A + B	C + D	A+B+C+D
オッズ比、95 %信頼区間		X、Y ~ Z		
χ^2 検定、P値		K、P		

- 第一次予備解析の結果、異常行動に対するタミフルの crude-OR（オッズ比）は、別添参考資料のとおりであった。
- 今後の課題は、以下のとおりである。
 - ・ 本研究デザインの長所と短所をより深く見極めることが必要である。
 - ・ 交絡因子を調整した多変量解析結果の検討が必要である。ただし、交絡因子に関する情報は不足している。
 - ・ データ欠損による結果の偏りの解釈を行う必要がある。

(3) 臨床WGの意見・考察

- 現時点までの分析データが廣田班によって臨床WGに示された。廣田班の分析結果は、これまでの途中経過であり、当臨床WGにおいて結論について議論するまでには至らなかった。
当臨床WGは、廣田班に対して更なる分析を進め、その結論についてできるだけ速やかに提出するよう求めた。
- 以上のことから、この調査の結果について更に解析を進めるとともに、現在実施中の岡部班疫学調査（2007 / 2008 シーズンの前向き調査（重度調査及び軽度調査））等の結果などと併せて、引き続き検討を行う必要がある。

第2 臨床試験について

(1) 目的等

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例の症状、経過等が睡眠障害に類似しているものがあるとの指摘があったことを踏まえ、当臨床WGは、製薬企業に対し、タミフルの服薬時における睡眠への影響を検討することを目的とした「リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験」（以下「睡眠検査室試験」という。）の実施を指示した。
- 睡眠検査室試験のデザイン等は、以下のとおりである。
 - ・ 試験デザイン： 反復投与による多施設二重盲検無作為割付クロスオーバー試験
 - ・ 対象者： 20歳以上 25歳未満の健康成人男子
 - ・ 施設数： 3施設
 - ・ 目標症例数： 30例（中間解析症例数は11例）
 - ・ 主要評価項目： 定性的な睡眠時異常脳波の確認、入眠潜時、睡眠開始後の夜間覚醒回数、早朝覚醒、睡眠開始後の覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化 等

(2) 報告された結果(概要)

当臨床WGは、睡眠検査室試験の中間解析(症例数 11 例)の結果について報告を受けた。その結果の概要は、以下のとおりである。

- ビデオ観察中の睡眠期間において、異常な行動は認められなかった。
- 有害事象として、頭痛、手のこわばり、耳介びらんなどが認められたが、これらの発現はプラセボ投与期間であった。
- 臨床検査値としては、いくつかの項目でわずかな上昇が認められたが、いずれもタミフルとの因果性は否定された。
- 覚醒時の心電図(標準 12 誘導)測定において、著明な変化は認められなかった。
- 中間解析においては、症例数が限られていること、睡眠検査項目が多岐にわたることから、タミフル投与による影響に関して結論を得ることは困難であると考えられた。

(3) 臨床WGの意見・考察

睡眠検査室試験の中間解析の結果についての当臨床WGの意見・考察は、以下のとおりである。

- 当臨床WGは、製薬企業からいわゆる睡眠検査室試験の結果について報告を受け、主要評価項目である睡眠時異常脳波、睡眠段階に関連した変化、心電図検査の結果などを評価した結果、タミフルについて、睡眠異常を起こさないこと、睡眠を妨げる作用が認められないこと、心電図検査において著明な変化が認められないことなどが確認された。

しかし、今回報告を受けた結果は、目標症例数 30 例のところ、11 例について中間解析を行ったものであることに留意すべきであり、また、この試験自体が多岐にわたる睡眠検査項目について探索的に行われているものであることから、今後提出される最終報告を基に改めて検討を行う必要がある。

- また、製薬企業は、当臨床WGの指示を受け、タミフルの服薬時における夜間の心電図への影響をホルター 12 誘導心電計により検討することを目的として「健康成人男子を対象とした夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験」を別途実施中であり、この結果についても上記の最終報告の結果と併せて検討を行う必要がある。

第3 「異常な行動」、突然死等の副作用報告等の追加調査について

(1) 目的等

●タミフル

- タミフル服用後に異常な行動等を発現した副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、その詳細な検討を目的として、異常な行動が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か、異常な行動の回復に要した時間、異常な行動に関する記憶の有無、睡眠障害の既往歴・家族歴の有無等について追加調査を行うよう、当臨床WGは製薬企業に対し指示した。

また、タミフル服用後の突然死を含む死亡症例について、その詳細な検討を目的として、心電図、剖検等の結果、心疾患等の既往歴・家族歴の有無等について