

インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動発症例における 使用薬剤の組み合わせが不明であった症例の検討

ナカムラ ユウキ オオクサ ヤスシ スガワラ タミエ タニグチ キヨス
 中村 裕樹*1 大日 康史*2 菅原 民枝*2 谷口 清州*3
 ミヤザキ チアキ モモイ マリコ オカベ ノブヒコ
 宮崎 千明*4 桃井 眞里子*5 岡部 信彦*6

目的 インフルエンザ罹患時における異常行動の発症について、過去の研究では、調査対象薬剤のいずれかの使用状況が不明であった症例が多数存在した。本研究では、調査対象薬剤のいずれの使用状況も明らかになるように調査を行い、それらの割合を用いて、過去の症例数を割り戻すことで改めて薬剤ごとの異常行動発症に関する検討を行った。

方法 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、テオフィリンを調査対象薬剤とし、2012/2013シーズンから2014/2015シーズンの3シーズンでの、いずれかの使用状況が不明であった症例数を、いずれの使用状況も明らかになるように調査を行った2015/2016シーズンの症例数を元に割り戻し、それぞれの使用例での異常行動症例数を正確確率検定（厳密検定）によって比較した。

結果 異常行動発症例において使用が認められたオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、アセトアミノフェンにおいて、シーズン間で使用した患者の割合に有意差はなかった。また、それらの使用薬剤の組み合わせが不明であった症例を割り戻しても同様の結果となった。

結論 使用薬剤の組み合わせが不明であった症例数を考慮に入れても、異常行動の発症と使用薬剤との特定の関連がある、とは言えないことが示された。ただし、本研究での症例数は2015/2016シーズンでのみの結果を反映したものであるため、今後も引き続き検証が必要であると考えられる。

キーワード インフルエンザ、異常行動、ノイラミニダーゼ阻害剤、オセルタミビル

I 緒 言

2007年2月に、インフルエンザに罹患した10代患者が2名、高所から飛び降りて死亡する事故が報告された¹⁾。こうした事例報告を受け、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いて、オセルタミビルの10代患者への使用を差し控える旨の緊急安全性情報が出された²⁾。オセルタミビル以外の抗インフルエンザウイルス薬についても同様に、添付文書に

において、使用上の注意として10代患者への使用に関して注意喚起がなされている³⁾⁻⁶⁾。加えて、厚生労働省は、2007年4月以降、抗インフルエンザウイルス薬の使用の有無によらず保護者は注意が必要である、として注意喚起を行っている⁷⁾。

インフルエンザ罹患時における異常行動の発症については、特に異常行動の発症と使用薬剤との関連について、多くの研究がされている⁸⁾⁻¹⁸⁾。しかしながら、2016年7月現在、異常

*1 日本大学大学院薬学研究科博士課程 *2 国立感染症研究所感染症疫学センター主任研究官
 *3 独立行政法人国立病院機構三重病院臨床研究部長 *4 福岡市立心身障がい福祉センター長
 *5 両毛整肢療護園 *6 川崎市健康安全研究所長

行動の発症の要因については明らかにされておらず、使用薬剤と異常行動の発症の関連についても特定の関連は示されていない。過去、「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究」(研究代表者：岡部信彦)による、全医療機関においてインフルエンザ様疾患罹患時に異常行動を示した症例に関する情報¹⁸⁾⁻²¹⁾についても同様であった。ただし、この報告では調査対象薬剤としたオセルタミビル、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、テオフィリンの7剤のうち、一部の薬剤使用があっても、他の調査薬剤の使用状況が不明な症例については「いずれかが不明」として分類を行っており、その割合が全異常行動報告症例の5割前後であった。本研究では、これらの「いずれかが不明」の症例が排除されるよう新規に調査を行い、改めて薬剤ごとの異常行動発症に関する検討を行った。

Ⅱ 方 法

(1) 対象者

インフルエンザ様疾患罹患時に異常行動を示した症例に関しては「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究」(研究代表者：岡部信彦)によって全医療機関を対象に調査を行った¹⁸⁾⁻²¹⁾。調査対象はすべての内科および小児科医療機関とした。報告対象は、インフルエンザ様疾患と診断され、重度な異常行動を示した患者とした。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。

- 1) 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
- 2) 迅速診断キットで陽性であった者

また、重度な異常行動とは、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、と定義した。この重度な

異常行動のうち、他者による制止がなければ特に生命に関わる可能性が特に高い、飛び降りと、急に走り出すの2つを最も重度な異常行動とした。報告方法はインターネットまたはFAXとした。

(2) 使用薬剤

薬剤の使用状況については、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、テオフィリンの使用の有無について調査を行った。2014/2015シーズンまでは、各薬剤の「使用の有無」について「有」のみに記載があり、「無」もしくは「不明」に記載がない回答があった。これらは他の調査薬剤の使用状況の一部が不明な症例として「いずれかが不明」とした。そこで2015/2016シーズンにおいては各薬剤の使用の有無について明確に記載を行った。これにより、2015/2016シーズンの回答では「いずれかが不明」に該当する症例は0件となった。この症例数をもとに、過去のシーズンの「いずれかが不明」であった症例数を割り戻して、各薬剤の使用状況に関して正確確率検定(厳密検定)を用いて検討した。

なお、本調査において、ペラミビル、ラニナミビルは2010/2011シーズン以降、テオフィリンは2012/2013シーズン以降が調査対象となったことから、本研究では、2012/2013シーズンから2015/2016シーズンの4シーズンを対象とした。

(3) 倫理的配慮

本研究は、国立感染症研究所医学研究倫理審査および川崎市健康安全研究所倫理審査を受け、承認されている(受付番号375(平成24年9月24日)、462(平成25年9月24日)「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」、番号26-6(平成26年10月6日)、27-5(平成27年8月31日)「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究」)。

Ⅲ 結 果

調査対象薬剤のうち、異常行動発症例において使用が認められたのは、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、アセトアミノフェンであった。表1に最も重度な異常行動の発現における、当該薬剤の使用例数および

表1 最も重度な異常行動の発現における当該薬剤の使用例数

(単位 例)

オセルタミビル	服用あり	服用なし
2012/2013シーズン -2014/2015シーズン	27	90
2015/2016シーズン	6	29

正確確率検定の確率値0.641

(単位 例)

ザナミビル	服用あり	服用なし
2012/2013シーズン -2014/2015シーズン	7	110
2015/2016シーズン	3	32

正確確率検定の確率値0.697

(単位 例)

ペラミビル	服用あり	服用なし
2012/2013シーズン -2014/2015シーズン	7	110
2015/2016シーズン	1	34

正確確率検定の確率値0.682

(単位 例)

ラニナミビル	服用あり	服用なし
2012/2013シーズン -2014/2015シーズン	35	82
2015/2016シーズン	15	20

正確確率検定の確率値0.158

(単位 例)

アセトアミノフェン	服用あり	服用なし
2012/2013シーズン -2014/2015シーズン	56	61
2015/2016シーズン	18	17

正確確率検定の確率値0.847

(単位 例)

5 薬剤計	いずれか服用あり	いずれも服用なし
2012/2013シーズン -2014/2015シーズン	92	25
2015/2016シーズン	29	6

正確確率検定の確率値0.811

び当該薬剤のいずれも使用していない症例数を示した。各薬剤において2012/2013シーズンから2014/2015シーズンの3シーズン分の集計値と、2015/2016シーズンとで使用した患者の割合について正確確率検定を行った結果、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、アセトアミノフェンのそれぞれの確率値は0.641, 0.697, 0.682, 0.158, 0.847であった。

Ⅳ 考 察

「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究」調査における回答の薬剤使用状況においては、2014/2015シーズンまでは、各薬剤の「使用の有無」について「有」のみに記載があり、「無」に記載がない回答があった。これらの症例については、他の調査薬剤の使用状況の一部が不明な症例として「いずれかが不明」とし、薬剤ごとの分析対象から除外せざるを得なかった¹⁸⁾⁻²⁰⁾。そこで、2015/2016シーズンにおいては各薬剤の使用の有無について、明確に記載を行ったことにより、2015/2016シーズンの回答では「いずれかが不明」に該当する症例は0件となった。本研究では、先行研究では分析対象から除外した、2014/2015シーズンまでの「いずれかが不明」であった症例数を、2015/2016シーズンの結果に基づいて割り戻し、各薬剤の使用状況に関して改めて検討を行った。

異常行動発症例において使用が認められたオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル、アセトアミノフェンにおいて、シーズン間で使用した患者の割合に有意な差はみられなかった。また、それらの使用薬剤の組み合わせについて「いずれかが不明」であった症例数を各薬剤の症例に割り戻しても同様の結果となった。このことから、「いずれかが不明」となった症例数を考慮に入れても、異常行動の発症と使用薬剤との特定の関連がある、とは言えないことが示された。ただし、本研究での症例数は2015/2016シーズンのみの結果を反映したものであるため、今後も引き続き検証が必要であると考えられる。

V 結 論

2014/2015シーズン以前の異常行動の発症と使用薬剤の関連について、「いずれかが不明」の症例を割り戻しても、その結果は変わらなかった。ただし、この結果は2012/2013シーズンから2015/2016シーズンまでの4シーズン分のデータのみに基づいた結果であり、今後も引き続き検証を行う必要がある。

文 献

- 厚生労働省. インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ (インフルエンザ治療開始後の注意事項について)のお願い. 2007. (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/02/h0228-3.html>) 2017.10.20.
- 中外製薬(株). タミフル服用後の異常行動について. 2007. (<http://www.pmda.go.jp/files/000147877.pdf>) 2017.10.20.
- タミフルカプセル75添付文書. (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250021M1027_1_30/) 2017.10.20.
- リレンザ添付文書. (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250702G1028_1_16/) 2017.10.20.
- イナビル吸入粉末剤20mg添付文書. (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250703G1022_1_10/) 2017.10.20.
- ラピアクタ点滴静注液バッグ300mg添付文書. (http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250405A1032_1_02/) 2017.10.20.
- 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). 平成19年度第1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 リン酸オセルタミビル(タミフル)の副作用報告等を踏まえた当面の対応に関する意見. 2007. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/s0404-3.html>) 2017.10.20.
- 横田俊平, 藤田利治, 森雅亮, 他. インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する調査研究第1報 薬剤使用および臨床症状発現の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 1545-58.
- 藤田利治, 森雅亮, 根津敦夫, 他. インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する調査研究第2報 薬剤使用と臨床症状発現との関連についての統計解析. 日本小児科学会雑誌 2007; 111: 1559-67.
- 成相昭吉, 小林梓, 真部哲治. インフルエンザ小児例におけるリン酸オセルタミビル初回服用後の異常言動に関する前方視的検討. 小児感染免疫 2008; 20(2): 148-52.
- 森田啓督, 清水順也, 安藤由香, 他. 2006/07シーズンにインフルエンザと診断された入院症例-岡山市内3施設での検討-. 小児感染免疫 2007; 19(4): 455-61.
- 田辺卓也, 原啓太, 富永三和, 他. 2006~2007年のインフルエンザシーズンに神経症状を呈した小児例の前方視的検討1. 小児感染免疫 2007; 19(4): 463-7.
- 富永三和, 田辺卓也, 原啓太, 他. 2006/07インフルエンザシーズンに神経症状を呈した小児例の前方視的検討2-異常行動・言動について-. 小児感染免疫 2007; 19(4): 468-72.
- 高橋協, 赤城邦彦, 池田裕一, 他. 2005/06年, 2006/07年のインフルエンザ2シーズンに, 神奈川県内で異常行動を呈した症例の検討結果-特に「飛び出し・飛び降り」例について-. 小児感染免疫 2007; 19(4): 473-7.
- 高宮光. 過去5シーズンの当院におけるインフルエンザ患者の異常行動の検討. 小児感染免疫 2007; 19(4): 479-85.
- Kashiwagi S, Yoshida S, Yamaguchi H, et al. Safety of the long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate hydrate in post-marketing surveillance. Int J Antimicrob Agents 2012; Nov; 40(5): 381-8.
- Nakano T, Okumura A, Tanabe T, et al. Safety evaluation of laninamivir octanoate hydrate through analysis of adverse events reported during early post-marketing phase vigilance. Scand J Infect Dis 2013; Jun; 45(6): 469-77.
- Nakamura Y, Sugawara T, Ohkusa Y, et al. 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.
- 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). 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 資料2-1 インフルエンザ罹患に伴う異常行動研究(2013/2014シーズン報告). 2014. (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000063417.pdf>) 2017.10.20.
- 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). 平成27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1 インフルエンザ罹患に伴う異常行動研究(2014/2015シーズン報告). 2015. (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000103556.pdf>) 2017.10.20.
- 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). 平成28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1 インフルエンザ罹患に伴う異常行動研究(2015/2016シーズン報告). 2016. (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000142736.pdf>) 2017.10.20.