

平成 21 年 6 月 16 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、平成 19 年 5 月 14 日、同年 6 月 4 日、同年 11 月 21 日、同年 12 月 16 日、同月 25 日、平成 20 年 6 月 17 日、同年 7 月 10 日及び平成 21 年 6 月 3 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、臨床試験及び異常な行動、突然死等の副作用報告等の追加調査の結果等（概要等は下記参照）についての臨床WGにおける調査検討の結果は、次のとおりである。

【臨床WGにおける調査検討の結果】

臨床WGにおいて、「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」（研究分担者：廣田良夫）（以下「廣田班」という。）の報告、「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」（研究代表者：岡部信彦）（以下「岡部班」という。）の報告並びに平成 21 年 3 月 31 日までに報告された異常な行動、突然死等の副作用報告等の追加調査の結果等について、調査検討を行った。

廣田班報告における 2006/2007 シーズンの調査の解析及び岡部班報告における 2006/2007 から 2008/2009 シーズンまでの調査の解析において、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが明らかに示された。なお、岡部班報告の調査の解析においては、平成 19 年 3 月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008 及び 2008/2009 シーズンでは異常行動を発現した 10 代のほとんどがタミフルを服用していないことから、服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが、より明確となった。

さらに、タミフルがインフルエンザに伴う異常行動のリスクを高めるかどうかについては、廣田班報告の調査の解析においては、特に重篤な異常行動（事故につながったりする可能性がある異常行動等）を起こした 10 代の患者に限定して解析すると、タミフル服用者と非服用者の間に統計的な有意差はないが、非服用者に比べリスク（オッズ比）は 1.54 倍になるとの数値が示された。また、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班報告の解析結果のみで、タミフルと異常な行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であると判断された。

また、平成 19 年 3 月以降の予防的な安全対策（10 代に対する原則使用差控え及び異常行動に対する観察等の注意喚起）により、それ以後、タミフルの副作用報告において 10 代の転落・飛び降りによる死亡等の重篤な事例が報告されていないことから、安全対策については一定の効果が認められる一方、これまでに得られた調査結果において 10 代の予防的な安全対策を変更する積極的な根拠が得られているという認識ではないため、現在の安全対策を継続することが適当と判断した。

特に、臨床WGの中では、抗インフルエンザウイルス薬を服用しなくても異常行動が発現する可能性があることが明らかになったことから、注意深く患者を観察する等の注意喚起は必要であり、現在の安全対策を継続すべきであるとして意見の一致をみた。今後も、タミフル等の抗インフルエンザウイルス薬と異常行動の発現の推移を含め、引き続き、関係者は情報収集に努め、臨床現場に対しても情報提供を行い、現在の安全対策について適時・適切に必要な対応を検討すべきである。

その他、現在のタミフルの使用上の注意においても、10代のインフルエンザ患者のうち、合併症、既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することを妨げるものではない趣旨であることが理解されるよう、国は平易に説明するよう努めるべきであること、新型インフルエンザ対策において、リスク・ベネフィットを考慮して、どのような状況でタミフル等が使用されるべきかについては、関係学会において専門的な立場から助言等をお願いしたいこと等の意見があった。

また、タミフルの服用と突然死との因果関係については、臨床試験（いわゆる夜間心電図試験）等の結果からみて、それを肯定する根拠は示されていないと考えられた。

今後とも、異常な行動、突然死等の副作用報告等の状況及び岡部班疫学調査（2009/2010シーズンの調査）の結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

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の情報収集に関する研究」について

(1) 目的等

○研究名

平成19年度及び平成20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の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（研究代表者）

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）及び2008/2009 シーズン（平成20年11月～平成21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（42%）、10歳代76例（55%）、20歳以上3例（2%）（平均10.11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 (%)		例数 (%)		例数 (%)
タミフル服用有り	82 (60)	シンメトレル服用有り	5 (4)	リレンザ使用有り	9 (7)
タミフル服用無し	52 (38)	シンメトレル服用無し	110 (80)	リレンザ使用無し	105 (76)
不明	3 (2)	不明	22 (16)	不明	23 (17)
合計	137	合計	137	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・その他 16 例（31 %）であり、タミフル服用の有無で差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	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、平成 19 年 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
平成19年3月20日以前	39	51	90	0.690
平成19年3月21日以後	17	18	35	
計	56	69	125	

- 通知後は、タミフルの処方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、異常な行動の発現率の厳密な推定、タミフル服用の有無別の比較は難しい。

《2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査及び軽度調査の結果（概要）》
 〈2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査〉

- 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度の異常な行動は、それぞれ、88 例及び 185 例報告され、日時不明のものなど 11 例及び 6 例を除外し、77 例及び 179 例について分析が行われた。
- 重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)の年齢は、それぞれ、10 歳未満 49 例(64 %)及び 112 例(63 %)、10 歳代 26 例(34 %) 及び 62 例(35 %)、20 歳以上 2 例(3 %)及び 5 例(3 %)、平均 8.66 歳及び 8.89 歳であった。また、性別は、男性 55 例(71 %)及び 118 例(66 %)、女性 22 例(29 %) 及び 61 例(34 %)であり、男性が多かった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
10 歳未満	49 (64)	112 (63)
10 歳代	26 (34)	62 (35)
20 歳以上	2 (3)	5 (3)
合計	77	179

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
男性	55 (71)	118 (66)
女性	22 (29)	61 (34)
合計	77	179

- 発熱から異常行動発現までの日数については、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、それぞれ、不明な 2 例及び 5 例を除くと、発熱後 1 日以内が 25 例(33 %)及び 47 例(27 %)、2 日目が 37 例(49 %) 及び 87 例(51 %)、3 日目が 11 例(15 %)及び 22 例(13 %)、4 日目以降が 2 例(3 %) 及び 17 例(10 %)であった。

	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
発熱後 1 日以内	25 (33)	47 (27)
2 日目	37 (49)	87 (51)
3 日目	11 (15)	22 (13)
4 日目	2 (3)	17 (10)
合計	75	174

- また、重度の異常な行動 77 例(2007/2008 シーズン)及び 179 例(2008/2009 シーズン)のうち、タミフル服用の有無は、それぞれ、有り 24 例(31 %)及び 76 例(42 %)、無し 50 例(65 %)及び 81 例(46 %)、不明 3 例(4 %)及び 22 例(12 %)であった。
 同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 0 例(0 %)及び 0 例(0 %)、無し 62 例(81 %)及び 134 例(75 %)、不明 15 例(19 %)及び 45 例(25 %)、リレンザ使用の有無は、有り 11 例(14 %)及び 43 例(24 %)、無し 53 例(69 %)及び 108 例(60 %)、不明 13 例(17 %)及び 28 例(16 %)、アセトアミノフェン服用の有無は、有り 33 例(43 %)及び 65 例(36 %)、無し 34(44 %)及び 77 例(43 %)、不明 10 例(13 %)及び 37 例(21 %)であった。

タミフル	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	24 (31)	76 (42)
服用無し	50 (65)	81 (46)
不明	3 (4)	22 (12)
合計	77	179

シメトレル	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	0 (0)	0 (0)
服用無し	62 (81)	134 (75)
不明	15 (19)	45 (25)
合計	77	179

リンザ	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
使用有り	11 (14)	43 (24)
使用無し	53 (69)	108 (60)
不明	13 (17)	28 (16)
合計	77	179

アセトアミノフェン	例数 (%)	
	2007/2008	2008/2009
服用有り	33 (43)	65 (36)
服用無し	34 (44)	77 (43)
不明	10 (13)	37 (21)
合計	77	179

- 異常行動と睡眠の関係については、重度の異常な行動 77 例 (2007/2008 シーズン) 及び 179 例 (2008/2009 シーズン) のうち、それぞれ、「異常行動は覚醒していて徐々に起こった」11 例 (14 %) 及び 40 例 (22 %), 「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」48 例 (63 %) 及び 111 例 (62 %), 不明 18 例 (23 %) 及び 7 例 (4 %), その他 0 例 (0 %) 及び 21 例 (12 %) 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 24 例及び 76 例で、前者が 1 例 (4 %) 及び 21 例 (28 %), 後者が 17 例 (71 %) 及び 43 例 (56 %), 不明 6 例 (25 %) 及び 2 例 (3 %), その他 0 例 (0 %) 及び 10 例 (13 %), タミフル服用無し群 50 例及び 81 例で、前者が 9 例 (18 %) 及び 16 例 (20 %), 後者が 30 例 (60 %) 及び 53 例 (65 %), 不明 11 例 (22 %) 及び 3 例 (4 %), その他 0 例 (0 %) 及び 9 例 (11 %) であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

2007/2008 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒していて徐々に起こった	1 (4)	9 (18)	1	11 (14)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	17 (71)	30 (60)	1	48 (63)
不明	6 (25)	11 (22)	1	18 (23)
その他	0 (0)	0 (0)	0	0 (0)
合計	24	50	3	77

2008/2009 シーズン	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒していて徐々に起こった	21 (28)	16 (20)	3	40 (22)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	43 (56)	53 (65)	15	111 (62)
不明	2 (3)	3 (4)	2	7 (4)
その他	10 (13)	9 (11)	2	21 (12)
合計	76	81	22	179

- 重度の異常な行動 77 例 (2007/2008 シーズン) 及び 179 例 (2008/2009 シーズン) の分類 (複数回答) については、それぞれ、突然走り出す 35 例及び 86 例、おびえ・恐慌状態 22 例及び 70 例、わめく・泣きやまない 20 例及び 57 例、激しいうわごと・寝言 24 例及び 48 例の順に多く、2006/2007 シーズンと同様の傾向であった。

- 重度の異常な行動の内容を突然の走り出し・飛び降り（41 例及び 87 例）のみに限定しても、上記の結果は変わらなかった。

〈2007/2008 シーズンの軽度調査〉

注) 2008/2009 シーズンの軽度調査の結果は、現在取りまとめ中

- 軽度の異常な行動は 532 例報告され、日時不明のものなど 12 例を除外し、520 例について分析が行われた。
- 軽度の異常な行動 520 例の年齢は、10 歳未満 432 例（83 %）、10 歳代 74 例（14 %）、不明 14 例（3 %）（平均 6.6 歳）であった。また、性別は、男性 307 例（59 %）、女性 210 例（40 %）、不明 3 例（1 %）であり、男性が多かった。

	例数 (%)
10 歳未満	432 (83)
10 歳代	74 (14)
20 歳以上	0 (0)
不明	14 (3)
合計	520

	例数 (%)
男性	307 (59)
女性	210 (40)
不明	3 (1)
合計	520

- また、軽度の異常な行動 520 例のうち、タミフル服用の有無は、有り 211 例（41 %）、無し 274 例（52 %）、不明 35 例（7 %）であった。

同様に、シンメトレル服用の有無は、有り 4 例（1 %）、無し 404 例（77 %）、不明 112 例（22 %）、リレンザ使用の有無は、有り 72 例（14 %）、無し 351 例（67 %）、不明 97 例（19 %）であった。

	例数 (%)
タミフル服用有り	211 (41)
タミフル服用無し	274 (52)
不明	35 (7)
合計	520

	例数 (%)
シンメトレル服用有り	4 (1)
シンメトレル服用無し	404 (77)
不明	112 (22)
合計	520

	例数 (%)
リレンザ使用有り	72 (14)
リレンザ使用無し	351 (67)
不明	97 (19)
合計	520

- 異常行動と睡眠の関係については、軽度の異常な行動 520 例のうち、「異常行動は覚醒して徐々に起こった」122 例（24 %）、「異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった」270 例（52 %）、その他・不明 128 例（25 %）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 211 例で前者が 41 例（19 %）、後者が 106 例（51 %）、その他・不明 64 例（30 %）、タミフル服用無し群 274 例で前者が 73 例（27 %）、後者が 148 例（54 %）、その他・不明 53 例（19 %）であり、タミフル服用の有無で大きな差はなかった。

	タミフル服用有り群 (%)	タミフル服用無し群 (%)	不明	合計 (%)
異常行動は覚醒して徐々に起こった	41 (19)	73 (27)	8	122 (24)
異常行動は眠りから覚めて直ぐに起こった	106 (51)	148 (54)	16	270 (52)
その他・不明	64 (30)	53 (19)	11	128 (25)
合計	211	274	35	520

〈2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査のまとめ〉

- 2007/2008 は、2006/2007 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数が少なかった（2006/2007 シーズンに比べ、患者の年齢別にみると、0 - 4 歳、5 - 9 歳の割合が多かった。）。また、2008/2009 シーズンは、2007/2008 シーズンに比べ、発生動向調査によるインフルエンザ様疾患患者報告数は多かった。
- 重度の異常行動は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、平均 8 歳、男性に多く、発熱後 2 日以内の発現が多かった。
- 重度の異常行動における薬剤服用の割合は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンにおいて、それぞれ、タミフルの服用は 31 % 及び 42 %、リレンザの使用は 14 % 及び 24 %、アセトアミノフェンの服用は 43 % 及び 36 % だった。
- 睡眠との関係は、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンともに、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった。
- 2006/2007 シーズンと 2007/2008 シーズンを比べると、薬剤服用の割合に違いが見られたが、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。2007/2008 シーズンと 2008/2009 シーズンを比べた場合も同様であった。

〈参考：年齢群別異常行動発現率の経年比較〉

※ 発現率の分母は、年齢区分別の発生動向調査からの推定患者数

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (重度の異常行動))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以前	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.0000126	0.0000187	.6725543	.4738345	.9546145
10 歳代	0.000022	0.0000216	1.016379	.7182737	1.438207

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (重度の異常行動))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以後	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.0000157	0.0000187	.8414886	.5103252	1.387553
10 歳代	0.0000346	0.0000216	1.600432	.9624689	2.661262

(2006/2007 シーズンの通知前との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以前	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.00000742	0.00000847	.875897	.5477455	1.400642
10 歳代	0.0000129	0.0000125	1.037121	.6584207	1.633637

(2006/2007 シーズンの通知後との比較 (走り出し、飛び降りのみ))

発現率 (%)	2007 年 3 月 20 日以後	2007/2008 シーズン 2008/2009 シーズン	発現率の比	95 %信頼区間	
				下限	上限
10 歳未満	0.00000556	0.00000847	.6558661	.285184	1.508361
10 歳代	0.0000115	0.0000125	.9254326	.3964459	2.160258

(5 歳刻みでの比較 (重度の異常行動))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007年3月20日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.5840734	.2594405	1.314913
	5 - 9 歳	.6980793	.4728271	1.030641
	10 - 14 歳	1.024899	.7063877	1.487027
	15 - 19 歳	2.184836	.6934387	6.883822
2007年3月20日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.3697504	.0889327	1.537289
	5 - 9 歳	1.130923	.661351	1.9339
	10 - 14 歳	1.995648	1.163287	3.423584
	15 - 19 歳	1.961896	.3806383	10.11205

(5 歳刻みでの比較 (走り出し、飛び降りのみ))

		発現率の比	95 %信頼区間	
			下限	上限
2007年3月20日 以前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.8112103	.3011832	2.184923
	5 - 9 歳	.9137064	.5345999	1.561653
	10 - 14 歳	.9874282	.6104609	1.597178
	15 - 19 歳	1.248483	.3352594	4.649267
2007年3月20日 以後と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンとの比較	5 歳未満	.7189554	.1668227	3.098481
	5 - 9 歳	.7017565	.2538173	1.940223
	10 - 14 歳	1.220192	.5211484	2.8569
	15 - 19 歳	0	N.A.	N.A.

- 通知の対象である 10 歳代の重度の異常行動、あるいは走り出し・飛び降りに関しては、2006/2007 シーズンの通知前と 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンでは発現率に有意な差はない。10 - 14 歳においては、2006/2007 シーズン通知後よりも 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの方が重度の異常行動の発現率が有意に低い (走り出し・飛び降りに限定すれば有意差はない。)
- タミフルの使用差し控えによって大幅に異常行動が減ったわけではない。ただし、2006/2007 シーズンは後向き調査、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは前向き調査であることに留意する必要がある (2006/2007 シーズンの調査は、後向き調査で、また、10 歳代のタミフル服用患者の転落・飛び降りが社会問題化していたことが影響したため、10 歳代を中心とした重度事例の報告が相対的に多くなされ、他方、10 歳未満の重度事例については患者・家族からの情報が得られず報告がなされにくい環境であった可能性がある。2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンは、前向き調査であり、また、事前にタミフルの服用の有無を問わず小児・未成年者全般において重度の異常行動のおそれがあることの注意喚起が徹底されたため、2006/2007 シーズンに比べ 10 歳未満の重度事例の報告が多くなされる環境になった可能性がある。)

(3) 臨床WGの意見・考察

岡部班疫学調査 (2006/2007 シーズン、2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査等) 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。

- 2006/2007 シーズンの重度調査により、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り、更に 2007/2008 シーズン及び 2008/2009 シーズンの重度調査においてもタミフルを服用していない例が 65 %及び 46 %を占めていた。このようなことから、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発生する場合があることが明らかに示された。
- 平成 19 年 3 月の安全対策措置以前とそれ以降で異常行動の発現率全般に有意な差はなく、2007/2008 及び 2008/2009 シーズンでは異常行動を発現した 10 代のほとんどがタミフルを服用していないことから、服用の有無にかかわらず、異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する場合があることが、より明確となった。
インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動の発現のおそれがあることについて、引き続き注意喚起が必要と考えられた。
- 2009/2010 シーズンにおいても、前向き調査（重度調査及び軽度調査）を実施する予定とされており、引き続き、その結果等についてフォローアップすべきと考えられる。

2 「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」について

(1) 目的等

○研究名

平成 19 年度及び平成 20 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(研究分担者)

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関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を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

- ・ 2006/2007 シーズンに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(調査開始日)から連続した10例以上を調査。
- ・ 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、非ステロイド性抗炎症薬、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、非ステロイド性抗炎症薬、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) 報告された結果（概要）

報告された廣田班疫学調査の結果の概要は、以下のとおりである。

- 協力機関は 697 施設（医師用調査票提出 664、患者家族用調査票提出 690、両方提出 656）、提出された症例数は 10,745 人であった（医師用調査票 10,316、患者家族用調査票 10,103、両方あり 9,674）。医師用調査票の提出があった 10,316 人のうち、最終的に 9,666 人を解析対象とした（除外理由：登録時年齢が 18 歳以上 21、受診前に異常行動・異常言動発現 351、「異常行動・異常言動の有無」と「異常行動・異常言動 A-E」の両方が欠損 278）。
- 異常行動・異常言動の発現頻度は、「全異常行動・異常言動」12 %、「異常行動・異常言動 A」0.4 %、「異常行動・異常言動 B-E」11 %であった。「異常行動・異常言動 A」は「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」であり、最も重篤な異常行動・異常言動である。

（性別の異常行動・異常言動発現頻度）

	異常行動・異常言動発現頻度 n / N (%)		
	全異常行動・異常言動	異常行動・異常言動 A	異常行動・異常言動 B-E
性			
男	656 / 5,106 (13)	26 / 5,096 (0.5)	620 / 5,070 (12)
女	470 / 4,560 (10)	9 / 4,552 (0.2)	453 / 4,543 (10)
計	1,126 / 9,666 (12)	35 / 9,648 ^{注1)} (0.4)	1,073 / 9,613 ^{注2)} (11)

注1) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人) を除外。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」と扱った。

注2) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外。

(特性比較；性・年齢)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値 ^{注)}	不明	
					オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
男 年齢	n (%)	3,924 (53)	1,182 (53)	0.806	0	0
	平均±標準偏差	7.5 ± 3.9	8.4 ± 4.0	<0.0001	1	1
	中央値(範囲)	7(0-17)	9(0-17)	<0.0001		
< 10 歳	n (%)	5,117 (69)	1,284 (58)			
≥ 10 歳	n (%)	2,320 (31)	943 (42)	<0.0001		

注) 連続変数のうち、「平均±標準偏差」表記については Student の t 検定、「中央値(範囲)」表記については Wilcoxon の順位和検定。カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定。

(特性比較；異常行動・異常言動発現頻度)

特性		オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし	P 値*
全異常行動・異常言動 あり ^{注1)}	n (%)	N=7,438 ^{注2)} 840 (11)	N=2,228 ^{注2)} 286 (13)	0.046
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者	n (%)	777 (93)	—
異常行動・異常言動 A あり ^{注1)}	n (%)	N=7,527 ^{注3)} 28 (0.4)	N=2,121 ^{注3)} 7 (0.3)	0.777
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者	n (%)	25 (89)	—
異常行動・異常言動 B-E あり ^{注1)}	n (%)	N=7,394 ^{注4)} 796 (11)	N=2,219 ^{注4)} 277 (12)	0.024
	うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者	n (%)	742 (93)	—

*カイ 2 乗検定。

注 1) 「あり」と「うち、オセルタミビル服薬後に発現したことが明確な者」の差は、オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動発現の時間的前後関係が不明の者。

注 2) 解析対象 9,666 人 (オセルタミビル服薬あり 7,545 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人) のうち、異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者 107 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,438 人、オセルタミビル服薬なし 2,228 人となった。

注 3) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人) を除外 (9,648 人：うち、オセルタミビル服薬あり 7,529 人、オセルタミビル服薬なし 2,119 人)。なお、異常行動・異常言動 B-E を発現した者は「異常行動・異常言動 A なし」として取り扱った。さらに、異常行動・異常言動 A 発現後にオセルタミビルを服薬した者 2 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,527 人、オセルタミビル服薬なし 2,121 人となった。

注 4) 解析対象 9,666 人のうち、異常行動・異常言動の有無に「あり」と回答したが A-E の分類が欠損値であった者 (18 人)、異常行動・異常言動 A を発現した者 (35 人) を除外 (9,613 人：うち、オセルタミビル服薬あり 7,499 人、オセルタミビル服薬なし 2,114 人)。さらに、異常行動・異常言動 B-E 発現後にオセルタミビルを服薬した者 105 人を「服薬なし」として取り扱ったため、オセルタミビル服薬あり 7,394 人、オセルタミビル服薬なし 2,219 人となった。

(特性比較：インフルエンザワクチン接種、インフルエンザの診断型)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値 ^{注)}	不明	
					オセルタミビル服薬あり	オセルタミビル服薬なし
当該シーズンのインフルエンザワクチン接種回数					150	53
0 回	n (%)	4,466 (61)	1,410 (65)	0.011		
1 回	n (%)	580 (8)	157 (7)			
2 回	n (%)	2,242 (31)	608 (28)			
迅速診断キットによるインフルエンザの診断型					3	1
A 型	n (%)	4,017 (54.0)	973 (43.7)	<0.0001		
B 型	n (%)	3,293 (44.5)	1,223 (54.9)			
A・B型両方	n (%)	24 (0.3)	7 (0.3)			
型識別不能	n (%)	67 (0.9)	18 (0.8)			

*カイ 2 乗検定。

(特性比較：治療薬剤)

特性		オセルタミビル服薬あり (N=7,438)	オセルタミビル服薬なし (N=2,228)	P 値*
アマンタジン (あり)	n (%)	3 (0.04)	18 (0.8)	<0.0001
オセルタミビル (あり)	n (%)	7,438 (100)	107 (4.8) ^{注)}	—
ザナミビル (あり)	n (%)	26 (0.3)	846 (38.0)	<0.0001
アセトアミノフェン (あり)	n (%)	3,959 (53.2)	1,114 (50.0)	0.008
非ステロイド性抗炎症薬 (あり)	n (%)	267 (3.6)	105 (4.7)	0.016
抗菌薬 (あり)	n (%)	1,265 (17.0)	463 (20.8)	<0.0001
その他 (あり)	n (%)	3,952 (53.1)	1,469 (65.9)	<0.0001

*カイ 2 乗検定。

注) 異常行動・異常言動発現後にオセルタミビルを服薬した者。

- 施設差を考慮した conditional logistic model による解析の結果、オセルタミビル服薬の multivariate odds ratio (OR) は、「全異常行動・異常言動」に対して 0.62 (95 % CI : 0.51-0.76)、「異常行動・異常言動 A」に対して 1.25 (0.37-4.23)、「異常行動・異常言動 B-E」に対して 0.60 (0.49-0.74) であった。同様の OR は、10 歳未満に限定すると 0.60 (0.47-0.76)、0.91 (0.17-4.95)、0.59 (0.46-0.75)、10 歳以上に限定すると 0.89 (0.53-1.49)、1.54 (0.09-26.2)、0.82 (0.48-1.41) となった (下表参照)。
- その他、男、異常行動・異常言動の既往、報告期間中の最高体温、などが異常行動・異常言動に対する OR の上昇と関連した。
- オセルタミビル服薬と異常行動・異常言動の間に、有意な正の関連を認めるには至らなかった。オセルタミビル服薬の OR は、最も重篤な「異常行動・異常言動 A」に対し 1 を超えたが、有意には至らなかった。但し、これらの所見は、直ちに「オセルタミビル使用と異常行動・異常言動の間に関連がない」ことを意味するものではない。

【単変量・多変量解析】

(「全異常行動・異常言動」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および95%信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 なし	286/2,228 (13)	1	1	1	1
あり	840/7,438 (11)	0.86 (0.75-0.99) 0.047	0.69 (0.59-0.81) <0.0001	0.82 (0.68-0.98) 0.030	0.62 (0.51-0.76) <0.0001

(「異常行動・異常言動 A」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および95%信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 なし	7/2,121 (0.3)	1	1	1	1
あり	28/7,527 (0.4)	1.13 (0.49-2.59) 0.777	1.14 (0.47-2.81) 0.771	1.32 (0.47-3.66) 0.599	1.25 (0.37-4.23) 0.719

(「異常行動・異常言動 B-E」に対する「オセルタミビル服薬 (あり)」のオッズ比および95%信頼区間)

	全異常行動・異常言動あり	Unconditional (OR (95%CI), P 値)		Conditional (OR (95%CI), P 値)	
	n / N (%)	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 なし	277/2,219 (12)	1	1	1	1
あり	796/7,394 (11)	0.85 (0.73-0.98) 0.024	0.67 (0.57-0.79) <0.0001	0.79 (0.66-0.96) 0.015	0.60 (0.49-0.74) <0.0001

(10歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および95%信頼区間 (unconditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.74 (0.63-0.88)	0.65 (0.55-0.78)	0.87 (0.32-2.34)	0.95 (0.32-2.85)	0.73 (0.62-0.87)	0.64 (0.54-0.77)

(10歳未満に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および95%信頼区間 (conditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.71 (0.58-0.89)	0.60 (0.47-0.76)	1.15 (0.32-4.08)	0.91 (0.17-4.95)	0.70 (0.56-0.87)	0.59 (0.46-0.75)

(10歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および95%信頼区間 (unconditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル服薬 (あり)	0.97 (0.72-1.31)	0.80 (0.58-1.10)	1.80 (0.39-8.34)	1.41 (0.30-6.78)	0.91 (0.67-1.23)	0.75 (0.54-1.03)

(10歳以上に限定した場合の、各異常行動・異常言動に対するオッズ比および95%信頼区間 (conditional))

	全異常行動・異常言動		異常行動・異常言動 A		異常行動・異常言動 B-E	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
オセルタミビル薬 (あり)	0.97 (0.62-1.52)	0.89 (0.53-1.49)	0.91 (0.15-5.68)	1.54 (0.09-26.2)	0.95 (0.59-1.51)	0.82 (0.48-1.41)

- 本調査においては、解析の段階で克服できない選択バイアス (selection bias)、適応 (適用) による交絡 (confounding by indication)、時間性情報の不整合などが、結果の妥当性と信頼性に大きな影響を及ぼしている。堅固な結論を得るためには「異常行動・異常言動 A」を発現した患者を症例とした、症例対照研究を実施すべきである。そして研究の計画段階から、疫学者が参画する研究班を組織すべきである。

(3) 臨床WGの意見・考察

廣田班疫学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。

- 異常行動はインフルエンザ自体に伴い発現する可能性があることが明らかに示された。さらに、タミフルがインフルエンザに伴う異常行動のリスクを高めるかどうかについては、特に重篤な異常な行動 (事故につながったりする可能性がある異常な行動等) を起こした 10 代の患者に限定して解析すると、タミフル服用者と非服用者の間に統計的な有意差はないが、非服用者に比べリスク (オッズ比) は 1.54 倍になるとの数値が示された。また、解析方法の妥当性に関して疫学及び統計学それぞれの専門家から異なる意見があり、データの収集、分析に関わるさまざまな調査の限界を踏まえると廣田班疫学調査の解析結果のみで、タミフルと異常行動の因果関係関係に明確な結論を出すことは困難であると判断された。
- タミフル服用者、タミフル非服用者ともに、10 %程度の患者に異常行動がみられていることから、インフルエンザ様疾患と診断された小児・未成年者は、重度の異常行動の発現のおそれがあることについて、引き続き注意喚起が必要と考えられた。