

臨床WG/安全対策調査会（2007/12/25）

平成19年度 厚生労働科学研究費補助金

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」

第一次予備解析結果報告

大阪市立大学 大学院 医学研究科

公衆衛生学 廣田 良夫

お話しする内容

1) 平成17年度からの調査の経緯

インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究

○ 平成17年度 (分担研究者:横田俊平、研究協力者:7人)

12都県 2,846人 (2,545)

薬剤使用(第1・2病日): アセトアミノフェン 95.4%; タミフル 91.8%

異常行動発現: タミフル使用群 11.9%; 未使用群 10.6%

異常行動発現に対するハザード比 (薬剤使用後に症状発現と仮定)

タミフル: HR=1.16 (0.90-1.49); adj-HR=1.07 (0.80-1.44)

アセトアミノフェン: HR=1.53 (1.20-1.94); adj-HR=1.31 (0.98-1.75)

○ 平成18年度 (分担研究者:横田俊平、研究協力者:7人)

10,000人の大規模調査実施

○ 平成19年度 (分担研究者:廣田良夫、研究協力者:8人)

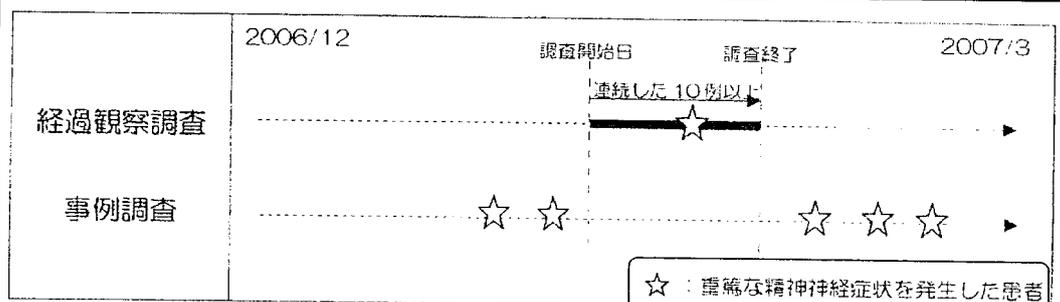
10,000人の大規模調査のデータ解析

The image shows two pages of a research form. The left page is titled "家族用調査票" (Family Survey Form) and the right page is "患者用調査票" (Patient Survey Form). Both forms contain personal information, medical history, and a large grid for recording symptoms over time. Red circles highlight specific sections: "家族用調査票" title, "患者用調査票" title, and a grid header on the left page.

お話しする内容

2) 平成18年度調査デザイン

研究方法



調査票

1. 経過観察調査票
 - 1) 医師調査票
 - 2) 患者家族調査票
2. 事例調査票

インフルエンザ予防接種実施状況に関する調査

施設概要調査票(表紙)

〒-- 市/町/区 - 番 号

施設名称

所在地

代表者

【調査施設】

種別 年 月 日

延床総数 床

12月31日現在 19歳未満 名

【送付内容】

施設概要調査票 施設概要調査票

接種施設調査票

〒-- 市/町/区 - 番 号

施設名称

所在地

代表者

【接種施設】

種別 年 月 日

延床総数 床

12月31日現在 19歳未満 名

【送付内容】

施設概要調査票 施設概要調査票

接種施設用

インフルエンザ接種票

〒-- 市/町/区 - 番 号

施設名称

所在地

代表者

【接種施設】

種別 年 月 日

延床総数 床

12月31日現在 19歳未満 名

【送付内容】

施設概要調査票 施設概要調査票

患者家族用

接種施設接種票

【家族1名用】 月 日

〒-- 市/町/区 - 番 号

施設名称

所在地

代表者

【接種施設】

種別 年 月 日

延床総数 床

12月31日現在 19歳未満 名

【送付内容】

施設概要調査票 施設概要調査票

医師調査票

患者基本情報・発熱

患者家族調査票

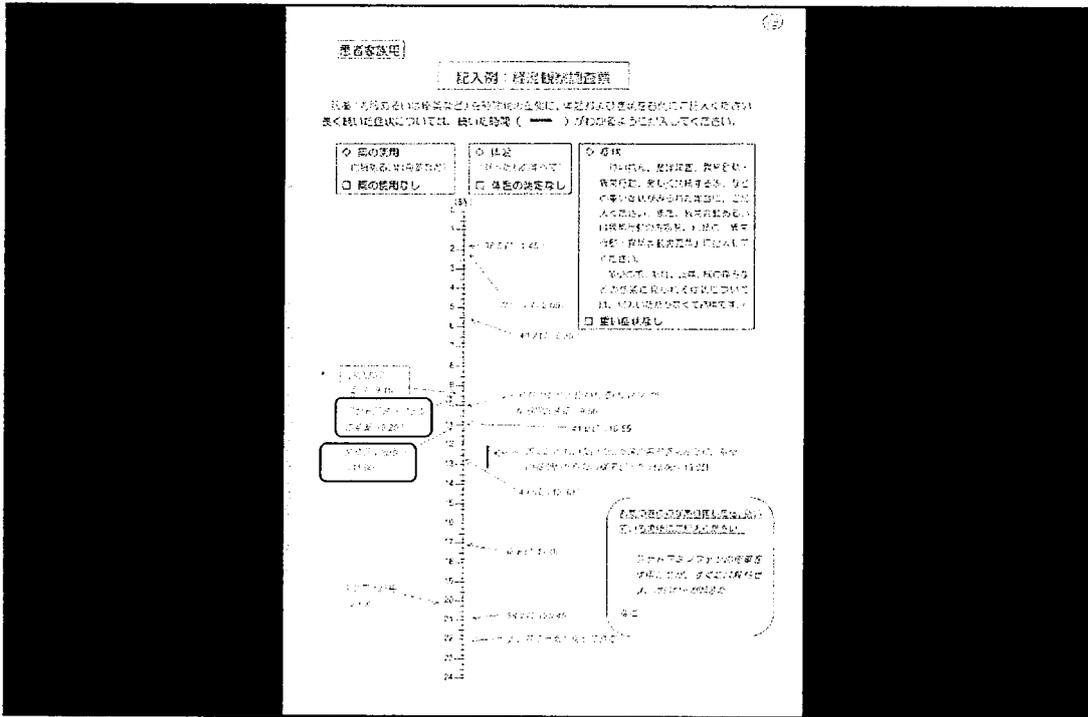
治療薬剤

医師調査票

治療薬剤

患者家族調査票

治療薬剤



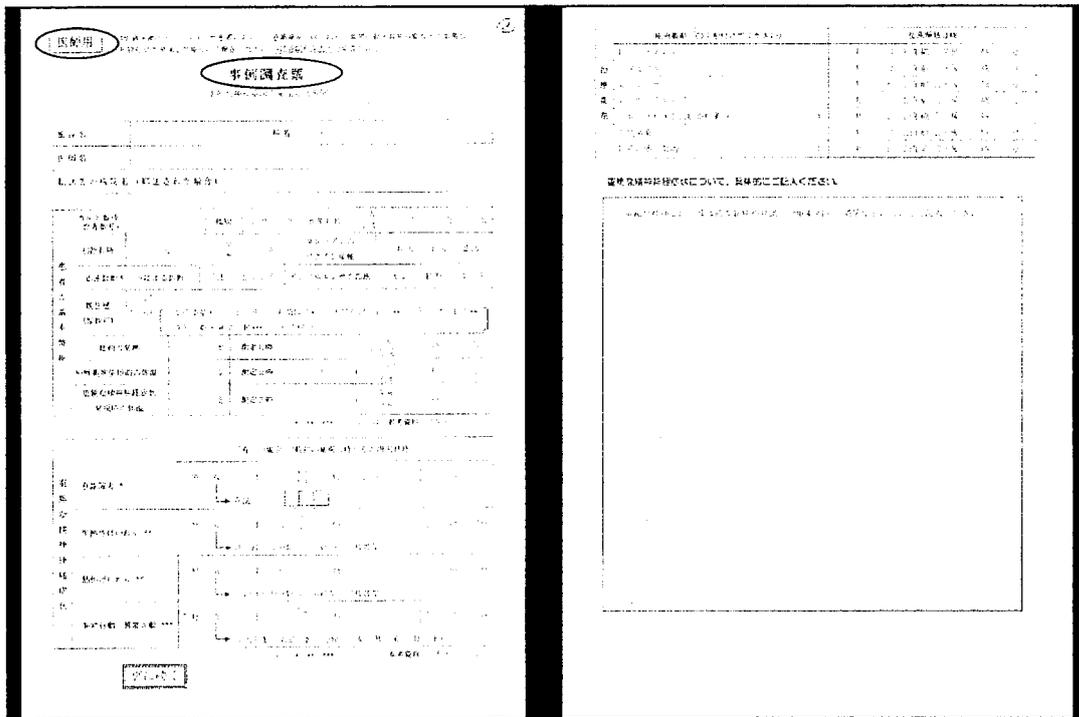
臨床症状

※ 診察や「患者家族調査票」の記載などに基づいて臨床症状の評価をお願いします。

「有」の場合 (最初の発現日時～その消失日時 (又は経過観察終了日時))
時刻は24時間法で記入してください。

意識障害	無	有	時	分	秒	日	時	分	秒
無熱性けいれん	無	有	時	分	秒	日	時	分	秒
熱性けいれん	無	有	時	分	秒	日	時	分	秒
異常行動・異常言動***	無	有	時	分	秒	日	時	分	秒
肺炎・気管支炎の併発	無	有	時	分	秒	日	時	分	秒
中耳炎の併発	無	有	時	分	秒	日	時	分	秒
筋炎の併発	無	有	時	分	秒	日	時	分	秒

*** 詳細については、参考資料をご参照ください。



お話しする内容

3) 平成19年度研究内容

平成19年度研究班構成

分担研究者	廣田良夫	大阪市立大学 公衆衛生学
研究協力者	・奥村彰久	順天堂大学 小児科学
〃	小笹晃太郎	京都府立医科大学 地域保健医療疫学
〃	・鈴木宏	新潟大学 国際感染医学
〃	中村好一	自治医科大学 公衆衛生学
〃	・細矢光亮	福島県立医科大学 小児科学
〃	・森雅亮	横浜市立大学 発生成育小児医療学
〃	森満	札幌医科大学 公衆衛生学
〃	山口直人	東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学
共同研究者	伊藤一弥	大阪市立大学 公衆衛生学
〃	・田邊卓也	市立枚方市民病院 小児科
〃	・中野貴司	(国)三重病院 国際保健医療研究室
〃	福島若葉	大阪市立大学 公衆衛生学

平成19年度研究班、活動の経緯 (1)

- CRO(医薬品開発業務受託機関)調査票受領確認
作業開始
- 仕分け・コピー終了

回収された症例	11,661 (692施設)
医師用・患者用調査票が一致している症例	9,358
医師用調査票のみ	876
患者家族用調査票のみ	674
事例調査票	753
- 簡易点検 (1次、2次) 終了
- 共立薬科大学において薬剤師による点検
- 星薬科大学において薬剤師による点検

平成19年度研究班、活動の経緯 (2)

- 研究班発足
 - 1) CRO(医薬品開発業務受託機関)に委託し、平成18年度研究班から厚生労働省が貸与を受けた調査票をもとに解析のベースとなるデータベース作成
 - 2) データベースに基づき、疫学・小児科学の専門家が中心となり解析
 - 3) 報告書作成
- 第1回班会議
- 第2回班会議
- 第3回班会議
- 第4回班会議
- 第5回班会議
- 第6回班会議
- 第7回班会議

平成19年度研究班、活動の経緯 (3)

主要な検討・実施項目

- タミフル使用と臨床症状、特に異常行動との因果関係解明を主要検討項目とする。
- 事例調査票は解析対象としない。
- 医師調査票の写し、および患者家族調査票の写しを担当医に送付し、未記入項目等についての判断を仰ぐこととした。
追加調査：5,313症例中、返答4,774症例(89.9%)
- 異常行動の自由記載欄については、疫学グループが薬剤名をマスクし、その後、小児科グループが精査し、異常行動に合致するか、大分類は正しいかをチェックすることとした。

現在まで得られた結果と考察 (1)

主要な集計結果

- 医師用・患者用調査票が一致 9,358 症例、医師用調査票のみ 876 症例、患者家族用調査票のみ 674 症例について、データベースの構築を行った。
- 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 症例について返答を得た。
- 現時点で、医師用調査票に基づき、10,316 症例のデータを整理した。
- タミフル使用率は、79.3% (78.5-80.1) (7870/9929)であった。
- 異常行動を、14.7% (14.0-15.4) (1478/10038)に認めた。
そのうち、重度の異常行動 (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」は、3.2% (2.3-4.1) (47/1459)であった。

時間性と実データ

	異常行動あり		異常行動なし		
	Tm	To	Tm	To	
タミフル 投薬あり	(a)		(f)		
	(b)				
	(c)				
	(d)			(g)	
	(e)				
タミフル 投薬なし	(h)		(j)		
	(i)				

Tm : time of medication

To : time of onset

タミフルのリスクを最大見積もりする場合

	異常行動あり		異常行動なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投薬あり	(a)		(f)	
	(b)			
タミフル 投薬なし	(c)		(g)	
	(d)			
	(e)			
タミフル 投薬なし	(h)		(j)	
	(i)			

Tm: time of medication

To: time of onset

全症例 [タミフル×異常行動]: 実データ

	異常行動あり		異常行動なし	
	Tm	To	Tm	To
タミフル 投薬あり	(a)	(700)	(f)	(5953)
	(b)	(285)		
	(c) + -	(171)		
タミフル 投薬なし	(d) - +	(32)	(g)	(528)
	(e) - -	(8)		
	(h)	(227)		
タミフル 投薬なし	(i)	(34)	(j)	(1931)

Tm: time of medication

To: time of onset

		異常行動・異常言動		
		(+)	(-)	計
タミフル	(+)	700	6181	7181
	(-)	516	1931	2477
	計	1216	8112	9658
オッズ比, 95%信頼区間		0.382	0.338 ~ 0.432	
χ ² 検定, 1自由度		217.758	<.0001	

全症例 [タミフル×異常行動]: タミフルのリスクを最大見積もり

	異常行動あり		異常行動なし		異常行動・異常言動		
	Tm	To	Tm	To	(+)	(-)	計
タミフル [投薬あり]	(a)	(700)	(f)	(5953)	911	6181	7392
	(b)	(285)					
	(c)	(171)					
	(d)	(32)	(g)	(528)	516	1931	2177
	(e)	(8)			1157	8112	9869
タミフル [投薬なし]	(h)	(227)	(j)	(1931)	オッズ比, 95%信頼区間		
	(i)	(34)			0.197	0.112 ~ 0.559	
					χ ² 検定, P値		
					139.256	<.0001	

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動]: 実データ

	異常行動あり		異常行動なし		異常行動・異常言動		
	Tm	To	Tm	To	(+)	(-)	計
タミフル [投薬あり]	(a)	(132)	(f)	(1946)	132	2121	2256
	(b)	(33)					
	(c)	+ - (25)					
	(d)	- + (8)	(g)	(178)	106	878	984
	(e)	- - (1)			238	3002	3240
タミフル [投薬なし]	(h)	(65)	(j)	(878)	オッズ比, 95%信頼区間		
	(i)	(8)			0.315	0.391 ~ 0.673	
					χ ² 検定, P値		
					21.381	0.0000	

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動] : タミフルのリスクを最大見積もり

	異常行動あり		異常行動なし		異常行動・異常行動				
	Tm	To	Tm	To	(0)	(1)	計		
タミフル [検査あり]	(a)	(132)	(f)	(1946)	(0)	186	2124	2290	
	(b)	(33)							
	(c)	(25)							
	(d)	(8)	(g)	(178)					
	(e)	(1)							
タミフル [検査なし]	(h)	(65)	(j)	(878)	計	272	3002	3271	
	(i)	(8)							
					オッズ比、95%信頼区間			0.617	0.501 ~ 0.836
					χ ² 検定、P値			11.217	0.0008

Tm: time of medication
To : time of onset

全症例 [タミフル×異常行動(A)] : 実データ

	異常行動(A)あり		異常行動(A)なし		異常行動・異常行動項目A				
	Tm	To	Tm	To	(0)	(1)	計		
タミフル [検査あり]	(a)	(22)	(f)	(6260)	(0)	22	6836	6868	
	(b)	(9)							
	(c)	+ - (7)							
	(d)	- + (2)	(g)	(586)					
	(e)	- - (0)							
タミフル [検査なし]	(h)	(6)	(j)	(2039)	計	38	8885	8923	
	(i)	(1)							
					オッズ比、95%信頼区間			0.110	0.215 ~ 0.781
					χ ² 検定、P値			7.833	0.0051

Tm: time of medication
To : time of onset

全症例 [タミフル×異常行動(A)] : タミフルのリスクを最大見積もり

	異常行動(A)あり		異常行動(A)なし		異常行動・異常言動 項目A				
	Tm	To	Tm	To	(1)	(2)	計		
タミフル [投薬あり]	(a)	(22)	(f)	(6260)	タミフル	(1)	31	6846	6877
	(b)	(9)				(2)	16	2039	2055
	(c)	(7)				計	37	8885	8932
	(d)	(2)	(g)	(586)	オッズ比, 95%信頼区間			0.577	0.315 ~ 1.057
	(e)	(0)			χ ² 検定, P値			3.248	0.0715
タミフル [投薬なし]	(h)	(6)	(j)	(2039)					
	(i)	(1)							

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動(A)] : 実データ

	異常行動(A)あり		異常行動(A)なし		異常行動・異常言動 項目A				
	Tm	To	Tm	To	(1)	(2)	計		
タミフル [投薬あり]	(a)	(8)	(f)	(2025)	タミフル	(1)	8	2223	2231
	(b)	(4)				(2)	7	907	914
	(c)	(2)				計	15	3130	3145
	(d)	(0)	(g)	(198)	オッズ比, 95%信頼区間			0.468	0.189 ~ 1.200
	(e)	(0)			χ ² 検定, P値			2.206	0.1323
タミフル [投薬なし]	(h)	(3)	(j)	(907)					
	(i)	(0)							

Tm: time of medication
To: time of onset

10歳以上 [タミフル×異常行動(A)] :
タミフルのリスクを最大見積もり

	異常行動(A)あり		異常行動(A)なし		異常行動・異常言動 項目A				
	Tm	To	Tm	To	(1)	(2)	計		
タミフル [投薬あり]	(a)	(8)	(f)	(2025)	タミフル	(1)	2223	2233	
	(b)	(4)				(2)	7	907	914
	(c)	(2)				計	17	3130	3147
	(d)	(0)	(g)	(198)	オッズ比, 95%信頼区間			0.583 0.221~ 1.536	
	(e)	(0)			χ ² 検定, P値			1.221 0.2692	
タミフル [投薬なし]	(h)	(3)	(j)	(907)					
	(i)	(0)							

Tm: time of medication
To: time of onset

現在まで得られた結論と考察 (2)

主要な集計結果

➢ 異常行動に対するタミフルの crude-OR

全症例 実データ 0.38(0.34-0.43) リスク最大見積り 0.50(0.44-0.56)

10歳以上 実データ 0.52(0.39-0.67) リスク最大見積り 0.65(0.50-0.84)

➢ 異常行動(A群)に対するタミフルの crude-OR

全症例 実データ 0.41(0.22-0.78) リスク最大見積り 0.577(0.32-1.06)

10歳以上 実データ 0.47(0.17-1.29) リスク最大見積り 0.583(0.22-1.54)

今後の課題

➢ 交絡因子を調整した多変量解析を行う

→交絡因子に関する情報不足

➢ データ欠損による偏りの解釈を検討する

➢ 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

今シーズンにおけるリン酸オセルタミビル使用症例で異常な行動が記録されている事例の概要（年齢順）

（平成19年10月1日～12月21日までに入手できたもの）

No.	識別番号	性	年齢	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	備考
1	B-07018715	男性	7歳		異常行動	回復	インフルエンザA型と診断。タミフル服用開始。翌日深夜、起きて玄関に向かっていき、その後ベランダに向かって走り出し、外に出ようとした。家人が捕まえたが、放してくれと叫び、蹴るなど暴れた。	企業報告
2	B-07020496	女性	8歳	カルボシステイン ヒベンズ酸チペピジン d-マレイン酸クロルフェニ ラミン	異常行動	回復	インフルエンザA型と診断。17時にタミフル初回内服し睡眠をとっていたが、22時頃、突然起き上がり、部屋のドアを開け「パパおかえり」と言った。その後、再び寝ていた。	企業報告
3	B-07018716	男性	11歳		異常行動	回復	本剤服用後2時間ほどで奇声を発し、3階から飛び降りようとしたとのこと で入院経過観察。	企業報告

今シーズンにおけるザナミビル水和物使用症例で異常な行動が記載されている事例の概要（年齢順）

（平成19年10月1日～12月21日までに入手できたもの）

No.	識別番号	性	年齢	併用薬	副作用	転帰	経過の概要	備考
1	B-07020144	男性	9歳	セフジトレン ピボキシル 耐性乳酸菌 L-カルボシステイン チペピジンヒベンズ酸塩	異常行動	回復	インフルエンザのためリレンザ処方。 翌日22時30分頃、父親が帰宅したのをきっかけに、突然、洗面所、クロー ゼットに行き、物を探し始めた。本人は、このことを覚えていない。 その後3日目の朝までリレンザの使用を続けた。	企業報告
2	B-07020446	男性	9歳	モンテルカストナトリウム カルボシステイン テオフィリン プロピオン酸フルチカゾン	異常行動	軽快	インフルエンザA型と診断。9時にリレンザ使用開始。16時、眠っていた が、突然起きて、怖いと訴える。立ち上がって部屋を歩く。同様の行動が8 時30分、10時30分、14時30分、16時30分に見られる。	企業報告
3	B-07020147	男性	12歳	デキストロメトルファン臭 化水素酸塩水和物 d-マレイン酸クロルフェニ ラミン製剤 アセトアミノフェン	異常行動 幻覚 飛び出し	回復	A型インフルエンザのためリレンザ処方。17時頃、初回吸入。その直後か ら、異常行動（訳のわからないことをいう。部屋を歩き回る。手で体をたた く。）発現。 同日21時頃、突然、家の外に出た。親が気づき、道路にいる患児を見つ け、家に連れ戻した。 リレンザの吸入は続行した。	企業報告