【報告様式Ａ】

課題管理番号: 21mk0101141j0003　作成／更新日:令和４年５月12日

日本医療研究開発機構　　医薬品等規制調和・評価研究事業
事後評価報告書

公開

Ⅰ 基本情報

研究開発課題名：　（日本語）インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に係る全国的な動向調査研究
（英　語）Research for Nation-wide Situation of Abnormal Behavior of Influenza-like-Illness Patients

研究開発実施期間：平成31年４月１日～令和４年３月31日

研究開発代表者　氏名：（日本語）岡部　信彦
（英　語）Nobuhiko Okabe

研究開発代表者　所属機関・部署・役職：
（日本語）川崎市健康安全研究所　所長
（英　語）Kawasaki City Institute for Public Health　, Director

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等
和文：

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、調査を行った。また、出血に関しては、ゾフルーザ®服用後に出血傾向をきたした 13 例が副作用報告されたことから、添付文書に「出血」が重大な副作用として追記された。抗インフルエンザ薬の適正使用の推進上、出血の疫学の把握、他の抗インフルエンザウイルス薬での状況、インフルエンザ罹患時抗インフルエンザウイルス薬未使用時での出血も含めた発生状況の把握が必要となったため、インフルエンザ様疾患罹患時の出血の発生状況および使用薬剤との関連について調査を実施した。

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)とした。また、重度においても特に死亡事例でみられる走り出しと飛び降りのみを最重度として定義し、重度とは

別に解析を行った。

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。

出血に関しての調査は、異常行動（重度）に関する調査依頼に同封して実施した。調査依頼は HP、内科・小児科・救急告知病院 67,000 医療機関への依頼状送付および医師会、都道府県を通じての依頼を行った。報告方法は全て FAX とした。

また、第 6 回 NDB オープンデータ（2019 年度）での処方数を分母とする使用薬剤ごとの発症率の相対リスクを分析した。

◆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、重度あるいは経度の異常な行動、もしくは出血症状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

・インフルエンザ迅速診断キットで陽性であった者

◆調査期間

2019 年 11 月 1 日～2022 年 3 月 31 日とした。

倫理的配慮

異常行動に関する調査は、川崎市健康安全研究所倫理審査委員会による倫理審査を受け、承認された（番号２７－５「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究」）。

C. 結果

2019/2020 シーズンでの重度の異常行動は 73 件、最重度（走り出し、飛び降りのみ）は 44 件報告された。この報告数は過去 13 シーズンで 7 番目に多かった（インフルエンザの流行自体は最も流行が小さかった）。重度の異常な行動の発生状況について、従来の報告と概ね類似しており、年齢は 10 歳が最頻値で、男性が 79%であった。重度の異常な行動の服用薬別の報告件数は、オセルタミビルリン酸塩（タミフル®及びオセルタミビル「サワイ」®）（他薬の併用を含む。以下同じ）28 件（13 件）、アセトアミノフェン(OTC 含む)5 件（3 件）、リレンザ®10 件（7 件）、イナビル®16 件（11 件）、ゾフルーザ®5 件（4 件）、ラピアクタ®0 件（0 件）であり、これらの医薬品の服用がなかったのは 6 件（4 件）であった［(　) の件数は、突然走りだす・飛び降りの内数］。

2019/2020 シーズンでの軽度の異常行動は 352 件であった。年齢の平均は 8 歳、男性が 68.6%であった。使用薬剤との関連では全ての服用なしが 20%で最も多く、次いでオセルタミビルのみが 17%、オセルタミビルとアセトアミノフェンが 16%であった。

出血に関しては、58 件の報告があった、そのうち女性が 31 件(54%)であった。出血部位は鼻出血が多かった。ほとんどは圧迫のみで止血したが、入院が 5 件あり、うち 2 件は輸液・輸血を受けた。基礎疾患は胃潰瘍のみ 2 件で、関連が想定された薬剤の使用はなかった。使用薬剤に関しては、タミフル®とオセルタミビル「サワイ」®で 51%を占めた。

2019/2020 シーズンにおける異常行動の報告数を分子、第 6 回 NDB オープンデータ（2019 年度）での処方数を分母とする使用薬剤ごとの発症率の相対リスクの分析では、重度においては、ゾフルーザ®は、リレンザ®、イナビル®（10 代でのみ）より発症率が低く、オセルタミビル「サワイ」®とは有意差がなかった。オセルタミビル「サワイ」®はリレンザ®より発症率が低いものの、他の薬剤とは有意差がなかった。

2020/2021 シーズン、2021/2022 シーズンにおいては、異常行動（重度、軽度）、出血のいずれにおいても、一件の報告もなかった。

D. 考察

新型コロナウイルス感染症の発生および流行により異常行動並びに出血の報告は 3 年間の研究期間中最初の 2019/2020 シーズンのみであった。新規に上市された抗インフルエンザウイルス薬であるゾフルーザ®およびオセルタミビル「サワイ」®の異常行動の発症率は他の抗インフルエンザウイルス薬と比較して高いわけではないことが確認された。また出血に関しては 1 シーズン分のデータしか取得できず、使用された抗インフルエンザウイルス薬ごとの発症率の厳密な分析には至らなかった。

なお、2020/2021 および 2021/2022 シーズンのインフルエンザの流行状況は極めて低調であった。

英文：

Results:

In 2019/2020 season, we received 73 cases of severe abnormal behavior. In particular, there were 44 cases with the most severe abnormal behavior such as sudden running away and jumping from a high place because they can be expected to engender death with higher probability than other severe abnormal behaviors. Its characteristics were similar with the previous reported as mode of age was ten years old and 79% of cases were male. The number of cases with (most) severe abnormal by administrated drug were 28 (13) with oseltamivir including generic drug , 5(3) with acetaminophen including non-prescribed drug, 10(7) with zanamivir, 16(11) with lianimivir, 5(4) with baloxavir marboxil and no case with peramivir. Also, 6(4) cases did not administered these anti-influenza virus drug or acetaminophen.

On the other hand, there were 352 moderate abnormal behavior cases were reported in 2019/2020 season. Their average age was eight years old and 68.6% of them were male. The highest proportion of the administered drug was 20% without any anti-influenza virus drug or acetaminophen and followings were 17% with oseltamivir only and 16% with oseltamivir and acetaminophen.

Concerning about bleeding, there were 58 cases were reported in 2019/2020 season. Of them, 31 cases (54%) were female. The highest frequency of bleeding site was the nose (29 cases). Though almost half of the cases, 25, were resolved with no treatment other than pressure, 5 cases were hospitalized and 2 cases had received blood transfusion or fluid infusion. Stomach ulcers were reported for two cases, presumably associated with underlying diseases. No drug among the assumed associated drugs was reported. Oseltamivir including generic accounted for 51%.

Relative risk analysis of the latest anti-influenza virus drug , baloxavir marboxil and generic drug of oseltamivir, to sever abnormal behavior using the 6th NDB open data in 2019 fiscal year, showed that

Risk of baloxavir marboxil was significantly lower than zanamivir or lainamivir among teenagers, however insignificant difference to other anti-influenza virus drug, and

Risk of generic drug of oseltamivir was significantly lower than zanamivir, however insignificant difference to other anti-influenza virus drug.

There was no report of abnormal behavior both of sever and or moderate, or bleeding case at all in 2020/2021 and 2021/2022 season, though, influenza in both season were very low level in Japan.

Discussion

Due to emerging and outbreak of COVID-19, abnormal behavior or bleeding cases were reported to this research group only in 2019/2020 season, the first year of this project. The latest anti-influenza virus drug, baloxavir marboxil and generic drug of oseltamivir, were not risker I abnormal behavior than other existing anti-influenza virus drug. Concerning about bleeding, we had data about it only in 2019/2020 season and thus we did not examine statistically test for bleeding risk by administrated drug due to small sample.