
資料 2 : 調査票書式

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」
ご協力をお願い

新年を迎え、皆様にはご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、今年もインフルエンザ流行の季節を迎え、各地から報告が届くようになりました。ご案内のように、インフルエンザは各種の随伴症状を伴う疾患で、とくにわが国では以前から乳幼児にインフルエンザ脳症を発症することが大きな問題になっております。また、インフルエンザ罹患後の異常行動等による小児の死亡例が報道されておりまして、行動範囲が広く結果として事故に結びつきやすい比較的年齢の高い小児についても、インフルエンザ罹患後の重篤な臨床症状の発現状況とその関連要因の解明が社会的に強く要請されています。

私ども厚生労働省研究班では、平成 17 年度に約 2,800 名の小児等（6 歳以下が 62%、10 歳以下が 90%）を対象として、インフルエンザによる発熱日から 7 日間にわたる臨床症状（異常言動、けいれん、熱性けいれん、意識障害、肺炎、クループ等）の発現状況を調査し、報告を行ないました。平成 17 年度調査は、小児におけるインフルエンザによる発熱後の臨床症状発現、発熱及び薬剤使用の時間経過を明らかにしたわが国初の大規模調査であり、相互の時間関係を概観し得る情報を提供することができました。しかしながら、1 日を朝・昼・夜に 3 区分しての情報収集であったために、薬剤使用と臨床症状発現との厳密な時間関係の解明には至りませんでした。

今回の平成 18 年度調査では、小児科医及び内科医の広範な協力を賜りまして、18 歳未満のインフルエンザ患者における臨床症状発現の時間経過を精密に把握し、患者特性とともに、治療薬剤（解熱薬、抗インフルエンザウイルス薬、抗菌薬等）の使用との厳密な時間関係の解明をも行ないたいと考えております。

なお、平成 17 年度報告書や平成 18 年度研究実施計画書などにつきましては、次の Web サイトでご覧いただくことができます。また、医師用調査票などをダウンロードいただけます。

<http://www.ism.ac.jp/risk/contents/medicine/flu-epi.html>

鳥インフルエンザの変異がすすみヒトへの感染が危惧される今日において、インフルエンザにおける重篤な精神神経症状等の発現実態と抗インフルエンザウイルス薬、解熱薬等の治療法の予後への影響を解明することは、新型インフルエンザ対策としても緊急に実施しなければならない研究課題です。

診療にお忙しいことは存じますが、今後のインフルエンザ治療戦略に関わる重要な調査でありますので、ご協力を賜りたくぜひ宜しくお願い申し上げます。

厚生労働省厚生労働科学研究費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
「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」

班長 横田俊平（横浜市立大学小児科）

班員 森島恒雄（岡山大学小児科）

藤田利治（統計数理研究所）

根津敦夫（横浜市立大学小児科）

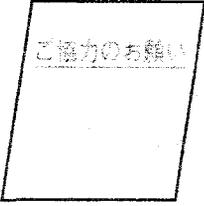
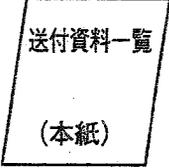
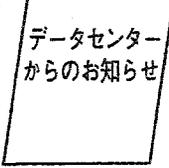
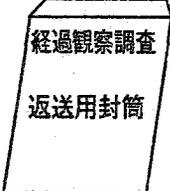
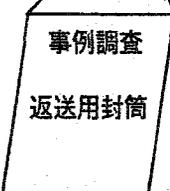
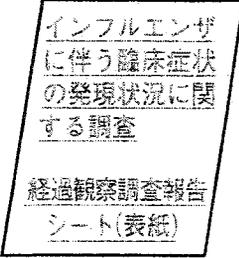
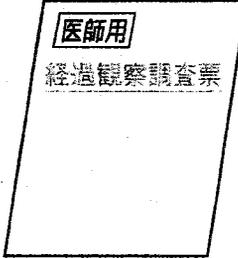
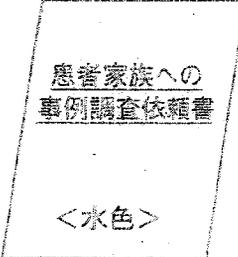
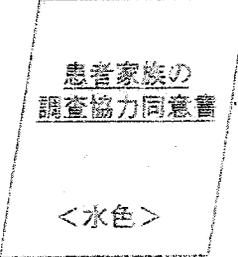
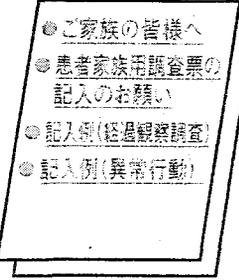
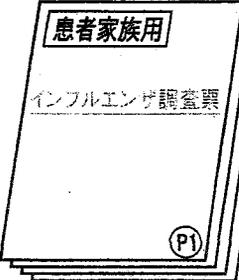
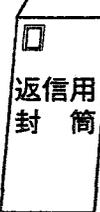
奥村彰久（順天堂大学小児科）

細矢光亮（福島県立大学小児科）

鈴木 宏（新潟大学国際感染症学）

森 雅亮（横浜市立大学小児科）

送付資料一覧

分類	詳細
ご協力のお願	 <p>1枚</p>
調査の概要	 <p>1枚</p>  <p>1枚</p>  <p>1枚</p>  <p>1枚</p>  <p>1通</p>  <p>1通</p>
(医師用) 経過観察調査票	 <p>1枚</p>  <p>20枚</p>  <p>1枚</p>
事例調査票	 <p>5枚</p>  <p>5枚</p>  <p>5枚</p>
患者家族用調査票	 <p>20部</p>  <p>20部</p>  <p>20通</p>

インフルエンザに伴う臨床症状の発現状況に関する研究

【 調 査 の 概 要 】

インフルエンザ罹患後の異常行動等による小児の死亡例が報道されるなど、重篤な精神神経症状の発現が社会的関心を集めています。

この調査では、18歳未満のインフルエンザ患者における臨床症状発現の時間経過を精密に把握し、患者特性とともに、治療薬剤（解熱薬、抗インフルエンザウィルス薬、抗菌薬等）の使用との厳密な時間関係を検討することを目的としています。

今回は、以下の2つの調査の実施をお願いいたします。

1. 経過観察調査（白の用紙の調査票）

インフルエンザに罹患した18歳未満（高校生以下）の患者における、一般的な経過の実態を把握することを目指しています。先生がインフルエンザ感染を最初に確認した患者さんについて、特定の日から連続する10~20名についての調査をお願いします。

インフルエンザが流行している期間の中で、特定の日（参加医師が定めた調査開始日）を先生ご自身でお決めいただきまして、調査を開始してください。

2. 事例調査（水色の用紙の調査票）

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）の情報を収集することを目指しています。重篤な精神神経症状が発現する患者さんは極めて少ないと思われるので、2006/2007年シーズンに該当する事例を診察された場合には全てご報告ください。なお、上記の「経過観察調査」でご報告いただきました患者さんについては、「事例調査」の必要はありません。



※ 調査の詳細につきましては、下記のWebサイトの研究実施計画書をご覧ください。
また、平成17年度研究報告書も、あわせてご覧いただけます。

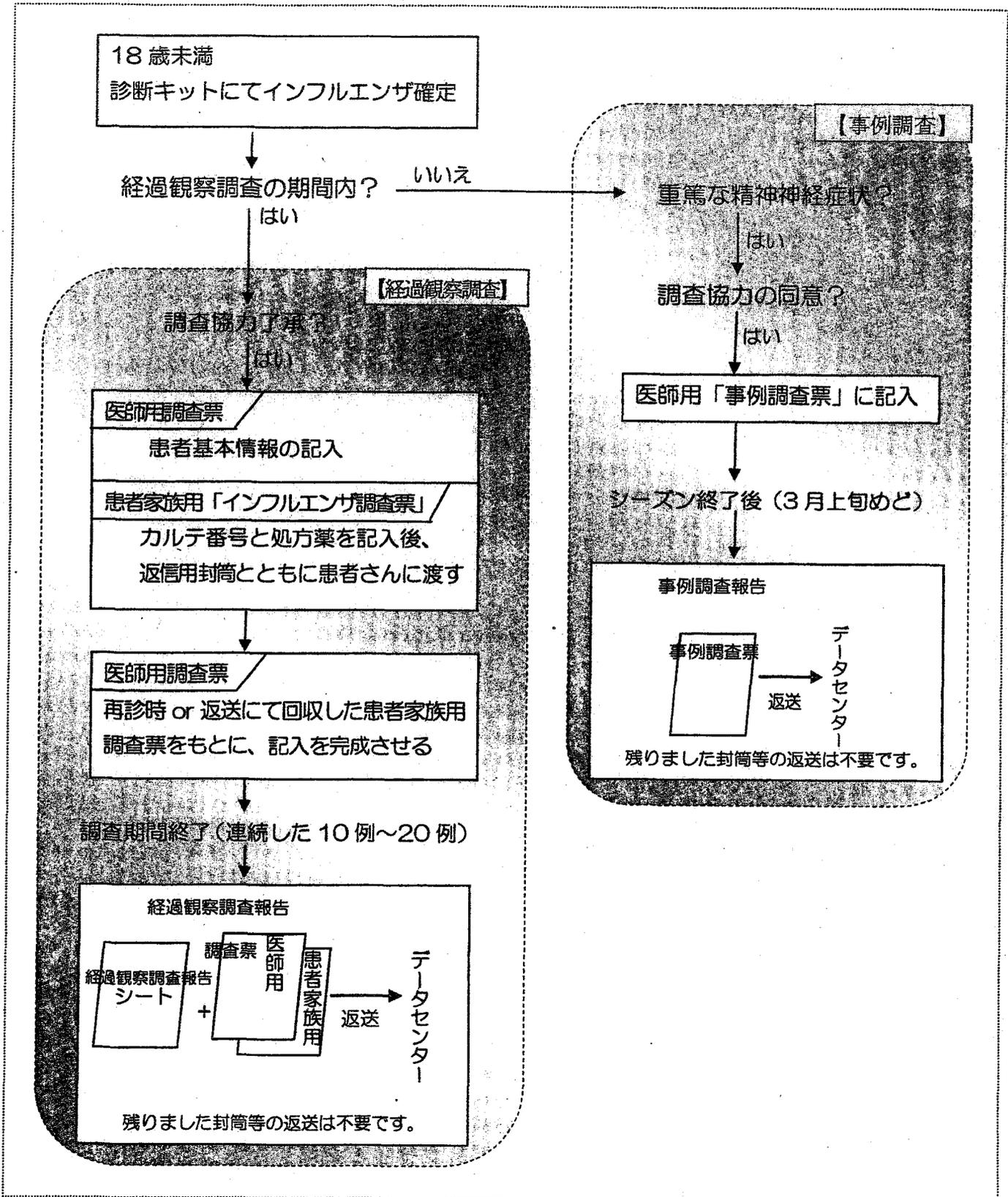
<http://www.ism.ac.jp/risk/contents/medicine/flu-epi.html>

また、医師用の経過観察調査票および事例調査票につきましては、上記Webサイトから調査票 Excel ファイルをダウンロードいただきまして、入力後にメール添付でお送りいただくことも可能です。上記のWebサイトをご参照ください。

調査の流れ

☆ 経過観察調査開始日を決める

(インフルエンザ患者が増えてきたと思われる都合のよい日)



データセンターからのお知らせ

「インフルエンザ随伴症状の発現状況に関する調査研究」データセンター

統計数理研究所・藤田研究室内

〒106-8569 東京都港区南麻布4-6-7

FAX: 03(5421)8775

E-mail: flu-epi@ism.ac.jp

- ◇ 調査実施について不明な点につきましては、EメールかFAXにて、データセンターにお問い合わせください。
- ◇ 特定の日から連続する18歳未満の患者さんにつきまして、20名以上の調査が可能な場合には、EメールかFAXにて、データセンターにお申込みください。
なお、調査票を下記のWebサイトからダウンロードして、ご使用いただきましても結構です。

<http://www.ism.ac.jp/risk/contents/medicine/flu-epi.html>

調査票の追加送付の申込書 (FAX用)

平成19年 月 日

送り先と追加部数をご記入ください。

ご所属	
ご住所	〒
ご芳名	
追加部数	部

FAX番号 03 (5421) 8775

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

経過観察調査報告シート（表紙）

- 先生がインフルエンザ感染を最初に確認した18歳未満（高校生以下）の患者さんについて、調査をお願いいたします。
- ご協力いただきました各対象者についての医師用経過観察調査票及び患者家族用調査票とともに、この用紙のご返送をお願いいたします。

施設名	〒
住所	
科名	
医師名	

【調査概況】

経過観察調査開始日	平成 19 年 月 日
経過観察調査終了日	平成 19 年 月 日
上記期間内 18 歳未満 インフルエンザ患者数	名

【送付内容】

経過観察 調査票	例分	医師調査票	例
		患者家族調査票	例

経過観察調査票

患者の 基本 情報	カルテ番号 (患者番号)	性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年	月	日
	初診日時	月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	今シーズンの ワクチン接種	<input type="checkbox"/> 0回 <input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回	
	迅速診断キットによる診断	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	インフルエンザの診断	<input type="checkbox"/> A型 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> 型不明				
	既往歴 (複数可)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり [<input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> 意識障害* <input type="checkbox"/> 無熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 異常行動・異常言動*** <input type="checkbox"/> その他 ()]						
	最初の発熱	度	測定日時	月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分
	経過観察終了日(発熱後4日目)	月 日						

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

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時間でご記入ください									
	意識障害 *	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	時	分	~	日	時	分)
		↳ 意識レベル <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>								
	無熱性けいれん **	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	時	分	~	日	時	分)
		↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)								
	熱性けいれん **	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	時	分	~	日	時	分)
		↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)								
異常行動・異常言動 ***	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	時	分	~	日	時	分)	
	↳ 異常行動・異常言動の分類 (<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E)									
肺炎・気管支炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	時	ごろ	発現日時のみ				
中耳炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	時	ごろ	発現日時のみ				
筋炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	時	ごろ	発現日時のみ				

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

治療 薬 剤	※「患者家族調査票」に薬剤の使用日時(分まで)が記載されていることを確認してください。							
	<input type="checkbox"/> シンメトレル	<input type="checkbox"/> タミフル	<input type="checkbox"/> リレンザ	<input type="checkbox"/> アセトアミノフェン				
	<input type="checkbox"/> 非ステロイド系抗炎症薬 ()		<input type="checkbox"/> 抗菌薬 ()					
	<input type="checkbox"/> その他の薬剤 ()							

<臨床症状の詳細や治療薬剤との関係など> (書ききれない場合には、裏を使用して下さい)

<参考資料 重篤な精神神経症状>

1. 意識障害 *

「意識レベル」の判定法を以下に示しました。学童期以降は表 1 を、乳幼児は表 2 を参照して、該当する意識レベルの数字を調査票に記入してください。

表 1. 意識レベル判定法 <学童期以降>

III 刺激をしても覚醒しない状態	
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II 刺激すると覚醒する状態	
030	痛み刺激を加えつつ呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
020	大きな声または体をゆさぶることにより開眼する
010	普通の呼びかけで容易に開眼する
I 刺激しないでも覚醒している状態	
003	自分の名前、生年月日がいえない
002	見当識障害がある
001	意識清明とはいえない

表 2. 意識レベル判定法 <乳幼児>

III 刺激をしても覚醒しない状態	
300	痛み刺激にまったく反応しない
200	痛み刺激で少し手足を動かしたり、顔をしかめる
100	痛み刺激に対し、払いのけるような動作をする
II 刺激すると覚醒する状態(刺激をやめると眠り込む)	
030	呼びかけを繰り返すと、辛うじて開眼する
020	呼びかけると開眼して目を向ける
010	飲み物を見せると飲もうとする。あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う
I 刺激しないでも覚醒している状態	
003	母親と視線が合わない
002	あやしても笑わないが、視線は合う
001	あやすと笑う。ただし不十分で、声を出して笑わない

2. 無熱性けいれん **, 熱性けいれん **

- 調査票には、体温 38 度以上の発熱時に生じたけいれんを「熱性けいれん (有熱性けいれん)」、38 度未満でのけいれんを「無熱性けいれん」としてご報告ください。
- 下記の熱性けいれんの分類に準じて、けいれんを単純型・複雑型に分類してください。

- | |
|---|
| (1) 単純型とは、①持続時間が 15 分以内、②繰り返しのないもの、③左右対称のけいれん、をさす。 |
| (2) 複雑型とは、単純型以外のけいれん (持続時間の長いけいれん、頻発するけいれん、左右非対称のけいれんなど) をさす。 |

3. 異常行動・異常言動 ***

下記のように異常行動・異常言動をA～Eに分類した場合、調査票の該当する□にチェックを記入してください。複数該当する場合は、それぞれチェックしてください。

A. 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

- 事故につながる可能性がある異常な行動。
例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
- 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。
例：夜間に包丁をもって母親を襲おうとした。
- 上記以外で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行動。

B. 幻視・幻覚・感覚の混乱

- 存在しないものが見えている様子。
例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
- 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
- 目の前にあるものが見えない様子。
例：そばにいるのに「ママ近くに来て。」と話す。
- よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
- 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
- 自分のいる状況が把握できない。
例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
- 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの。

C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き

- 状況に全くそぐわない言葉を使う。例：知っている単語を意味なく繰り返す。
- 普段と違う不自然な話し方をする。
例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
- 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
- 話そうとするが言葉が出ない。例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
- 大声で叫ぶ、奇声をあげる。
- 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。
- 無意味な動きをする。例：舌を何度も出す、おかしいしぐさを繰り返す。
- 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの。

D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応

- 理由もなくおびえる。例：「こわい」と叫ぶ。
- 何でもないものにおびえる。例：窓ガラスに映るものや小さいなものに怯える。
- 異常に怖がる。
例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。
- 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。
- 理由もなく怒る、暴れる。例：押さえ切れないほどの力で暴れる。
- 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。例：甲高い声でわめきだす。
- 無表情、無反応。例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。
- 上記以外でおびえ、怒る、無表情などの表現と思われるもの。

E. 何でも口に入れてしまう

- 何でも口にに入れてしまう。
例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。
- 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動。

18歳未満のインフルエンザ患者において、意識障害、けいれん、異常行動・異常言動などの重篤な神経症状が発現した場合にご報告ください。(経過観察調査の対象者を除く。)

事例調査票

(重篤な神経症状を発現した事例)

施設名		科名	
医師名			
転送先の病院名 (転送された場合)			

患者の 基本 情報	カルテ番号 (患者番号)		性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年	月	日	
	初診日時	月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	今シーズンの ワクチン接種	<input type="checkbox"/> 0回	<input type="checkbox"/> 1回	<input type="checkbox"/> 2回	
	迅速診断キットによる診断	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		インフルエンザの診断	<input type="checkbox"/> A型 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> 型不明					
	既往歴 (複数可)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり [<input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> 意識障害* <input type="checkbox"/> 無熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 異常行動・異常言動*** <input type="checkbox"/> その他 ()								
	最初の発熱	度	測定日時	月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分		
	治療薬剤使用前の体温	度	測定日時	月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分		
重篤な精神神経症状 発現時の体温	度	測定日時	月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分			

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

重篤な 精神 神経 症状	「有」の場合 (最初の発現日時~その消失日時)											
	意識障害*	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分	~	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分)
		↳ 意識レベル <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>										
	無熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分	~	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分)
	↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)											
熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分	~	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分)	
	↳ けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)											
異常行動・異常言動***	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (月	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分	~	日	<input type="checkbox"/> 午前 <input type="checkbox"/> 午後	時	分)	
	↳ 異常行動・異常言動の分類 (<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E)											

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

裏に続く

治療薬剤	使用薬剤 (○印を付けてください)	使用開始日時					
		月	日	<input type="checkbox"/> 午前	<input type="checkbox"/> 午後	時	分
	1. シンメトレル			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	2. タミフル			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	3. リレンザ			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	4. アセトアミノフェン			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	5. 非ステロイド系抗炎症薬 ()			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	6. 抗菌薬 ()			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	7. その他の薬剤 ()			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

重篤な精神神経症状について、具体的にご記入ください。

<重篤な神経症状の具体的な状態や経過、治療薬剤との関係などについてご記入ください。>

インフルエンザにかかったお子さんをお持ちのご家族の皆様へ

インフルエンザは、毎年1月下旬から2月にかけて流行するウイルス感染症です。高熱が続き、喉の痛み、激しい咳を繰り返し、全身痛や関節痛を訴えることもあり、多くのお子さんが消耗する病気です。従来から、全国で毎年100名前後の乳幼児が、インフルエンザの症状がみられてから数時間から翌日までの間に、意識障害や異常言動を伴う脳症を発病しており、1990年代中ごろからその原因調査・研究と対策について検討が行われてきました。また、インフルエンザにかかった後の異常行動等による小児の死亡例が報道されておりまして、特に10歳代の小児などにつきましては行動範囲が広く結果として事故に結びつきやすいことから、インフルエンザにかかった後の重篤な異常行動等の発現要因の解明が社会的に強く要請されています。

近年では、インフルエンザの迅速な診断技術が普及し、新しい治療薬が開発されて使用されるようになりました。こうした中で、意識障害、けいれん、異常行動などの症状が、いつごろから、どのくらいの頻度で起こっているのか、さらには、新しいインフルエンザの治療薬の使用によって症状の発現や経過がどのようになっているのかを明らかにすることが、今後のより良い治療のために非常に重要です。

私たちは、厚生労働省の研究事業の一環として、インフルエンザにかかったお子さんにできるだけ早期の段階で適切な対処を行なうことができるように、調査研究に取り組んでいます。今回、担当医の先生のご協力を得て、意識障害、けいれん、異常行動などの発現の疑いのある18歳未満のお子さんのご家族に、調査のご協力をお願いしています。

この調査へのご協力につきましては、病気のお子さんのご家族の自由意思によりお決めください。調査にご協力いただけない場合でも、なんら不利益を被ることはございません。しかしながら、この調査の趣旨や重要性をご理解いただきまして、ぜひともご協力賜りたくお願い申し上げます。

なお、お答えいただきました内容はすべて統計資料としてまとめられますので、皆様方にご迷惑をおかけすることは決してございません。また、調査以外の目的には使用いたしません。

調査にご協力いただけます場合には、別紙の調査協力同意書に署名をお願いいたします。署名いただきました同意書は、担当医の先生が大切に保管いたします。

皆様のご協力を、重ねてよろしくお願い申し上げます。

厚生労働省厚生労働科学研究費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

「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」

班長 横田俊平（横浜市立大学小児科）

班員 森島恒雄（岡山大学小児科）

藤田利治（統計数理研究所）

根津敦夫（横浜市立大学小児科）

奥村彰久（順天堂大学小児科）

細矢光亮（福島県立大学小児科）

鈴木 宏（新潟大学国際感染症学）

森 雅亮（横浜市立大学小児科）

ご協力をお願いしています「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、説明いたします。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施しています
- 2) インフルエンザにかかった後に、重篤な精神神経症状（意識障害、けいれん、異常行動など）の発生が疑われる 18 歳未満の方に調査協力をお願いしています
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的です
- 4) インフルエンザ発症後の経過についてお尋ねした情報などに基づいて、担当医の先生が調査票への記入を行ないます
- 5) 調査票には、個人を特定できる情報は含まれません
- 6) 記入後の調査票は、厚生労働省の研究班に送付されて保管されます
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行ないます
- 8) 調査協力同意書は担当医の先生が保管します
- 9) 厚生労働省の研究班では、さらに詳細な経過についての情報が必要と判断される場合に、担当医の先生を通して追加の詳細調査への協力を依頼することがあります
- 10) プライバシーは必ず守ります

調査協力同意書

医院・病院 御中

私は、「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」への調査協力に同意いたします。

平成 年 月 日

ご住所 _____

保護者のご署名 _____

お子さんのお名前 _____

インフルエンザにかかったお子さんをお持ちのご家族の皆様へ

インフルエンザは、毎年 1 月下旬から 2 月にかけて流行するウイルス感染症です。高熱が続き、喉の痛み、激しい咳を繰り返し、全身痛や関節痛を訴えることもあり、多くのお子さんが消耗する病気です。従来から、全国で毎年 100 名前後の乳幼児が、インフルエンザの症状がみられてから数時間から翌日までの間に、意識障害や異常言動を伴う脳症を発病しており、1990 年代中ごろからその原因調査・研究と対策について検討が行われてきました。また、インフルエンザにかかった後の異常行動等による小児の死亡例が報道されておりまして、特に 10 歳代の小児などにつきましては行動範囲が広く結果として事故に結びつきやすいことから、インフルエンザにかかった後の重篤な異常行動等の発現要因の解明が社会的に強く要請されています。

近年では、インフルエンザの迅速な診断技術が普及し、新しい治療薬が開発されて使用されるようになりました。こうした中で、意識障害、けいれん、異常行動などの症状が、いつごろから、どのくらいの頻度で起こっているのか、さらには、新しいインフルエンザの治療薬の使用によって症状の発現や経過がどのようになっているのかを明らかにすることが、今後のより良い治療のために非常に重要です。

私たちは、厚生労働省の研究事業の一環として、インフルエンザにかかったお子さんできるだけ早期の段階で適切な対処を行なうことができるように、調査研究に取り組んでいます。今回、担当医の先生のご協力を得て、決められた調査日にインフルエンザで受診された 18 歳未満のお子さんのご家族に、調査のご協力をお願いしています。裏面の調査についての説明もご覧ください。

この調査へのご協力につきましては、病気のお子さんご家族の自由意思によりお決めください。調査にご協力いただけない場合でも、なんら不利益を被ることはございません。しかしながら、この調査の趣旨や重要性をご理解いただきまして、ぜひともご協力を賜りたくお願い申し上げます。

調査へのご協力につきましては、別紙をご参照ください。ご記入いただきました患者家族用調査票につきましては、発熱してから第 4 日目以降に来院いただくか、添付いたしました封筒により担当医の先生にご返送いただきたく、お願いいたします。

なお、お答えいただきました内容はすべて統計資料としてまとめられますので、皆様方にご迷惑をおかけすることは決してございません。また、調査以外の目的には使用いたしません。

皆様のご協力を、重ねてよろしくお願い申し上げます。

厚生労働省厚生労働科学研究費（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

「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」

班長 横田俊平（横浜市立大学小児科）

班員 森島恒雄（岡山大学小児科）

藤田利治（統計数理研究所）

根津敦夫（横浜市立大学小児科）

奥村彰久（順天堂大学小児科）

細矢光亮（福島県立大学小児科）

鈴木 宏（新潟大学国際感染症学）

森 雅亮（横浜市立大学小児科）

「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、説明いたします。

- 1) この調査は、小児科医と内科医に参加協力をお願いして、厚生労働省の研究班が実施しています
- 2) インフルエンザにかかった18歳未満の方に調査協力をお願いしています
- 3) 性別、年齢、既往歴、発熱などの特性や、インフルエンザ発症後の症状の経過と治療薬剤の使用状況を調べて、治療薬剤使用と臨床症状発現との関連を検討することが、この調査の目的です
- 4) インフルエンザの経過について患者家族用調査票に記入いただき、担当医の先生に来院や郵送などでお届けいただきますようお願いいたします
- 5) 患者家族用調査票の回答に基づいて、担当医の先生がインフルエンザ発症後の経過についての専門的評価を行いません。この際、調査票の回答で不明な点や詳細にお聞きしたい点がある場合に、担当医の先生などが連絡する可能性があります。
- 6) 回答いただいた患者家族用調査票や担当医の先生の専門的評価のデータは、個人を特定できる情報を除いて、厚生労働省の研究班に送付されて保管されます
- 7) 厚生労働省の研究班では匿名化された情報のみを扱い、統計解析を行いません
- 8) プライバシーは必ず守ります

皆様のご協力を、よろしくお願い申し上げます。

患者家族用調査票の記入のお願い

調査票の記入を、よろしくお願い申し上げます。

【記入方法について】

- 「インフルエンザ調査票」(P1 ページ) に、お子さんの生年月日、男女別などを記入してください。
 - 「経過観察調査票(患者家族用)」(P2 ページから P5 ページまで) に、記入例(黄色い用紙)を参考にして、インフルエンザによる発熱後の出来事(「薬の使用」、「体温(発熱)」、「症状」)をご記入ください。発熱した日を「発熱 1 日目」として、「発熱 4 日目」までのそれぞれの日について、記入してください。
 - ◇ 「薬の使用」につきましては、該当する時刻まで矢印を引いて、薬剤名と時刻を記入してください。
 - ◇ 「体温」につきましては、該当する時刻まで矢印を引いて、測った体温と時刻を記入してください。
 - ◇ 「症状」につきましては、該当する時刻まで矢印を引いて、その状態と発現した時刻を記入してください。長く続いた症状については、続いた時間がわかるように記入してください。
 - けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。
 - 多少の咳、嘔吐、頭痛、喉の痛みなどの普通に見られる症状については、記入いただくなくて結構です。
 - 「異常行動・異常言動調査票」(P6 ページ) に、インフルエンザの経過の中での異常言動・異常行動につきまして、記入例(ピンクの用紙)を参考にして、ご記入ください。異常行動・異常言動がみられなかった場合には、「無」の口に✓を記入してください。
- * 二次病院(救急病院など)に入院した場合には、担当医の先生に連絡してください。
- * 不明の点がありましたら、担当医の先生にお尋ねください。

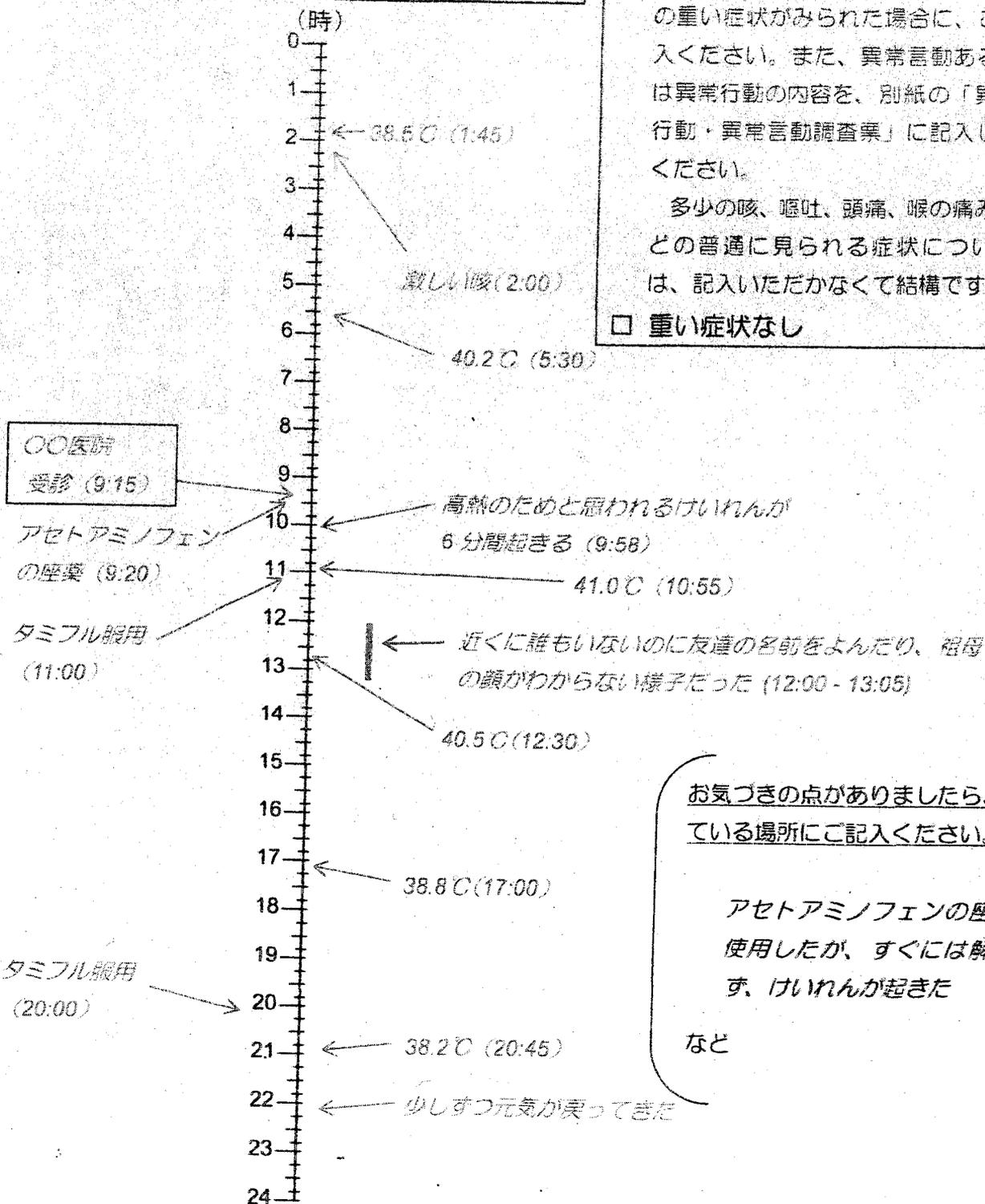
記入例：経過観察調査票

服薬（内服あるいは座薬など）を時間軸の左側に、体温および症状を右側に記入ください。長く続いた症状については、続いた時間（**—**）がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用
（内服あるいは座薬など）
 薬の使用なし

◇ 体温
（測ったものすべて）
 体温の測定なし

◇ 症状
（けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常行動・異常言動調査票」に記入してください。
多少の咳、嘔吐、頭痛、喉の痛みなどの普通に見られる症状については、記入いただくなくて結構です。）
 重い症状なし



お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。

アセトアミノフェンの座薬を使用したか、すぐには解熱せず、けいれんが起きた
など

記入例：異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様々な例を以下にあげました。お子様の今回のインフルエンザの経過の中で、よく似たものがありましたか。「有」の場合には、よく似たもの全てについて、□に/を記入してください。

裏の Q3 にお進みください。

異常行動・異常言動の有無	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有
--------------	--

A. 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

- A1 事故につながる可能性がある異常な行動。例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
- A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
- A3 上記以外で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行動

B. 幻視・幻覚・感覚の混乱

- B1 存在しないものが見えている様子。例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
- B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
- B3 目の前にあるものが見えない様子。例：そばにいるのに「ママ近くに来て。」と話す。
- B4 よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
- B5 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
- B6 自分のいる状況が把握できない。例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
- B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの

C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き

- C1 状況に全くそぐわない言葉を言う。例：知っている単語を意味なく繰り返す。
- C2 普段と違う不自然な話し方をする。例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
- C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
- C4 話そうとするが言葉が出ない。例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
- C5 大声で叫ぶ。奇声をあげる。
- C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。
- C7 無意味な動きをする。例：舌を何度も出す、おかしくささを繰り返す。
- C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの

D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応

- D1 理由もなくおびえる。例：「こわい」と叫ぶ。
- D2 何でもないものにおびえる。例：窓ガラスに映るものや小さいなものに怯える。
- D3 異常に怖がる。例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。
- D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。
- D5 理由もなく怒る、暴れる。例：押さえ切れないほどの力で暴れる。
- D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。例：甲高い声でわめきだす。
- D7 無表情、無反応。例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。
- D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの

E. 何でも口に入れてしまう

- E1 何でも口に入れてしまう。例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。
- E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

裏についても、記入してください。

【発熱1日目】 (月 日)

薬の使用（内服あるいは座薬など）を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた時間がわかるように記入してください。

◇ 薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 薬の使用なし

◇ 体温
(測ったものすべて)
 体温の測定なし

◇ 症状
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。
また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常行動・異常言動調査票」に記入してください)
 重い症状なし

(時)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

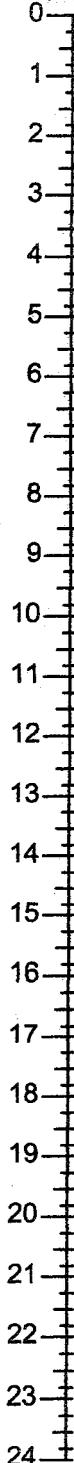
お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。

【発熱2日目】 (月 日)

薬の使用（内服あるいは座薬など）を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた時間がわかるように記入してください。

薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 薬の使用なし

(時)



体温
(測ったものすべて)
 体温の測定なし

症状
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。
また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常言動・異常言動調査票」に記入してください)
 重い症状なし

お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。

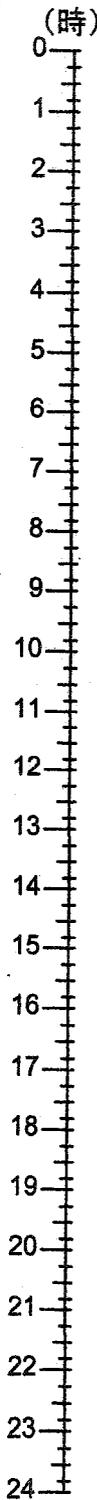
【発熱 3 日目】 (月 日)

薬の使用（内服あるいは座薬など）を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた時間がわかるように記入してください。

薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 薬の使用なし

体温
(測ったものすべて)
 体温の測定なし

症状
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。
また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常言動・異常言動調査票」に記入してください)
 重い症状なし



（お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。）

【発熱4日目】 (月 日)

薬の使用（内服あるいは座薬など）を時間軸の左側に、体温および症状を右側にご記入ください。長く続いた症状については、続いた時間がわかるように記入してください。

薬の使用
(内服あるいは座薬など)
 薬の使用なし

体温
(測ったものすべて)
 体温の測定なし

症状
(けいれん、意識障害、異常言動・異常行動、激しく持続する咳、などの重い症状がみられた場合に、ご記入ください。
また、異常言動あるいは異常行動の内容を、別紙の「異常言動・異常言動調査票」に記入してください)
 重い症状なし

(時)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24

お気づきの点がありましたら、空いている場所にご記入ください。

異常行動・異常言動調査票

Q1 異常行動や異常言動の様々な例を以下にあげました。お子様の今回のインフルエンザの経過の中で、よく似たものがありましたか。「有」の場合には、よく似たもの全てについて、□に✓を記入してください。

裏の Q3 にお進みください。

異常行動・異常言動の有無	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有
--------------	--

A. 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

- A1 事故につながる可能性がある異常な行動。例：自分が知らないうちに、靴をはいて外にでていた。外に飛び出し、小川に飛び込もうとした。高いところから、飛び降りようとした。
- A2 他人に危害を与える可能性がある異常な行動。例：夜間に母親を包丁をもって襲おうとした。
- A3 上記以外で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行動

B. 幻視・幻覚・感覚の混乱

- B1 存在しないものが見えている様子。例：ついていないテレビを見て「猫が来る」、「お花畑がみえる」
- B2 居るはずがない家族や親戚、友人、知人などがいると言う。
- B3 目の前にあるものが見えない様子。例：そばにいるのに「ママ近くに来て。」と話す。
- B4 よく知っている人を間違える。例：父親を「お姉ちゃん」という。
- B5 身体の感覚が正しく認識できない。例：突然「回る回るよ」と叫ぶ。
- B6 自分のいる状況が把握できない。例：病院に行く準備をしているときに公園に行くと言う。
- B7 上記以外で幻視・幻覚・感覚の混乱と思われるもの

C. うわごと・歌を唄う・無意味な動き

- C1 状況に全くそぐわない言葉を言う。例：知っている単語を意味なく繰り返す。
- C2 普段と違う不自然な話し方をする。例：大人の敬語を使い「～でございます」という。
- C3 話す内容がばらばらで、筋道が通った話や会話ができない。
- C4 話そうとするが言葉が出ない。例：お母さんと言えず「あーうー」と奇声を上げる。
- C5 大声で叫ぶ、奇声をあげる。
- C6 突然歌を唄う。おかしい歌の唄い方をする。
- C7 無意味な動きをする。例：舌を何度も出す、おかしいしぐさを繰り返す。
- C8 上記以外でうわごと・歌を唄う・無意味な動きと思われるもの

D. おびえ・恐怖・怒る・泣き出す・笑う・無表情・無反応

- D1 理由も無くおびえる。例：「こわい」と叫ぶ。
- D2 何でもないものにおびえる。例：窓ガラスに映るものやささいなものに怯える。
- D3 異常に怖がる。例：医師や看護師、知らない人をこわがる。ひきこもり、怖そうにがたがた震える。
- D4 理由もなく泣く、泣き叫ぶ、泣きわめく。
- D5 理由もなく怒る、暴れる。例：押さえ切れないほどの力で暴れる。
- D6 理由もなく笑う、ニヤリと笑う、高笑い。例：甲高い声でわめきだす。
- D7 無表情、無反応。例：喜怒哀楽の表情がない。反応が鈍い。視点が定まらない。
- D8 上記以外でおびえ、怒る、無表情などと思われるもの

E. 何でも口に入れてしまう

- E1 何でも口に入れてしまう。例：自分の指を、「ハムだ」と言いかじる。点滴の添え木をしゃぶる。
- E2 上記以外で何でも口に入れてしまうような異常行動

裏についても、記入してください。

Q2 異常行動や異常言動につきまして、具体的に詳しくお書きください。前ページの様々な例に当てはまらない異常行動・異常言動が見られました場合にも、具体的に記入してください。

発現日時	月	日	□午前 □午後	時頃	～	日	□午前 □午後	時頃
<p><異常行動・異常言動について、状況、継続時間などがわかるように、できるだけ詳しくご記入下さい></p>								

Q3 異常行動や異常言動は、発熱した時にこれまでもありましたか？

無
 有
 → いつごろ、どのようなものでしたか。下に具体的にご記入ください。

資料 3 : 追加調査書式

「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」に関するお願い

下記事項について先生のご判断を賜りたくお願い申し上げます。

医療機関名		科名	
カルテ番号 (患者番号)	患者家族用調査票番号	生年月日	

A

<p>【患者家族用】 先生から患者家族用調査票を送付して頂いておりません。 ご確認ください。</p>	<input type="checkbox"/> あったので、送付する <input type="checkbox"/> 回収不可にて送付できない
---	--

B

- 添付
 1. 医師用調査票（前研究班により「患者家族用調査票」をもとに赤字修正された箇所がありますが、基本的にもとの医師記載内容を入力します）
 2. 患者家族用調査票
- 同封

<参考資料 重篤な精神神経症状> (*, **, ***参照のため)

	医師用経過観察調査票		先生のご判断	
1	患者の基本情報	カルテ番号 (患者番号)	(番号)	
2	患者の基本情報	性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女
3	患者の基本情報	性別 (患者家族用調査票と情報が異な っております)	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女

14	臨床症状	意識障害*	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ↓ (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分) 意識レベル (— — —) (時刻は 24 時間でご記入ください)
15	臨床症状	無熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ↓ (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分) けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型) (時刻は 24 時間でご記入ください)
16	臨床症状	熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ↓ (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分) けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型) (時刻は 24 時間でご記入ください)
17	臨床症状	異常行動・異常言動***	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ↓ (月 日 時 分 ~ 月 日 時 分) 異常行動・異常言動の分類 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E (時刻は 24 時間でご記入ください)
18	臨床症状	肺炎・気管支炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 ↓ (月 日 時ごろ) 発現日時のみ (時刻は 24 時間でご記入ください)

資料4：2種類の調査票書式（医師用調査票）

医師用

インフルエンザが流行している期間の中で、先生が定めた開始日から連続で10名~20名の調査をお願いします

19. 2. 26

経過観察調査票

12113616

カルテ番号 (患者番号)	性別	男 <input type="checkbox"/> 女 <input type="checkbox"/>	生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年 月 日
患者の 基本 情報	初診日時	2月9日	午前 <input type="checkbox"/> 午後 <input checked="" type="checkbox"/>	今シーズンの ワクチン接種	<input type="checkbox"/> 0回 <input type="checkbox"/> 1回 <input checked="" type="checkbox"/> 2回
	迅速診断キットによる診断	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	インフルエンザの診断	<input type="checkbox"/> A型 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> 型不明	
	既往歴 (複数可)	<input checked="" type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> 意識障害* <input type="checkbox"/> 無熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 異常行動・異常音動*** <input type="checkbox"/> その他()			
	最初の発熱	37.4度	測定日時	2月8日	午前 <input type="checkbox"/> 午後 <input checked="" type="checkbox"/>
	経過観察終了日(発熱後4日目)	2月11日			

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

* 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時間でご記入ください

臨床 床 症 状	意識障害*	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 (2月9日 0時 00分 ~ 9日 2時 00分) → 意識レベル [] []
	無熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 分 ~ 月 日 時 分 → けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 分 ~ 月 日 時 分 → けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	異常行動・異常音動***	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 (2月9日 0時 00分 ~ 9日 2時 00分) → 異常行動・異常音動の分類 (<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E)
	肺炎・気管支炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ころ 発現日時のみ
	中耳炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ころ 発現日時のみ
	筋炎の併発	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 (2月9日 0時 ころ) 発現日時のみ

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

※ 「患者家族調査票」に薬剤の使用日時(分まで)が記載されていることを確認してください。

治療 薬 剤	<input type="checkbox"/> シメトレル <input checked="" type="checkbox"/> タミフル <input type="checkbox"/> リレンザ <input type="checkbox"/> アセトアミノフェン <input type="checkbox"/> 非ステロイド系抗炎症薬 () <input type="checkbox"/> 抗菌薬 () <input checked="" type="checkbox"/> その他の薬剤 ()
--------------	---

<臨床症状の詳細や治療薬剤との関係など> (書ききれない場合には、裏を使用して下さい)

医師用

先生が定めた開始日から連続で10名以上の調査をお願いします

経過観察調査票

カルテ番号 (患者番号)	性別	男 <input type="checkbox"/> 女 <input type="checkbox"/>	生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年 月 日
患者の 基本 情報	初診日時	2月17日	午前 <input type="checkbox"/> 午後 <input checked="" type="checkbox"/>	今シーズンの ワクチン接種	<input checked="" type="checkbox"/> 0回 <input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 2回
	迅速診断キットによる診断	<input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	インフルエンザの診断	<input type="checkbox"/> A型 <input type="checkbox"/> B型 <input type="checkbox"/> 型不明	
	既往歴 (複数可)	<input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 心疾患 <input type="checkbox"/> 意識障害* <input type="checkbox"/> 無熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 熱性けいれん** <input type="checkbox"/> 異常行動・異常音動*** <input type="checkbox"/> その他()			
	最初の発熱	37.6度	測定日時	2月15日	午前 <input checked="" type="checkbox"/> 午後 <input type="checkbox"/>
	経過観察終了日(発熱後4日目)	2月18日			

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

* 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 (発現日時~消失日時 (又は経過観察終了日時))

臨床 床 症 状	意識障害*	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ~ 月 日 時 → 意識レベル [] []
	無熱性けいれん**	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ~ 月 日 時 → けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	熱性けいれん**	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ~ 月 日 時 → けいれんの分類 (<input type="checkbox"/> 単純型 <input type="checkbox"/> 複雑型)
	異常行動・異常音動***	<input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有 (2月17日 5時 ~ 2月17日 5時) → 異常行動・異常音動の分類 (<input checked="" type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> E)
	肺炎・気管支炎の併発	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ~ 月 日 時
	中耳炎の併発	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ~ 月 日 時
	筋炎の併発	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 () 月 日 時 ~ 月 日 時

<注> * ** *** については、参考資料をご参照ください。

※ 「患者家族調査票」に薬剤の使用日時が記載されていることを確認してください。

治療 薬 剤	<input type="checkbox"/> シメトレル <input checked="" type="checkbox"/> タミフル <input type="checkbox"/> リレンザ <input type="checkbox"/> アセトアミノフェン <input type="checkbox"/> 非ステロイド系抗炎症薬 () <input type="checkbox"/> 抗菌薬 () <input type="checkbox"/> その他の薬剤 ()
--------------	--

<臨床症状の詳細や治療薬剤との関係など> (書ききれない場合には、裏を使用して下さい)

発熱 37.6度 2月15日 午後 3時 発現日時
2月17日 5時 消失日時
異常行動・異常音動 (A) 2月17日 5時 発現日時
2月17日 5時 消失日時

資料5：2種類の調査票書式（患者家族用調査票）

インフルエンザ罹患に伴う 異常行動研究

2008/2009シーズン報告

平成21年度厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
「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 国立感染症研究所 岡部信彦

研究班

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）

研究分担者（五十音順）

- 大日康史（国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官）
- 谷口清州（国立感染症研究所感染症情報センター第一室室長）
- 宮崎千明（福岡市立西部療育センター長）
- 桃井真里子（自治医科大学小児科学教授）

報告の内容

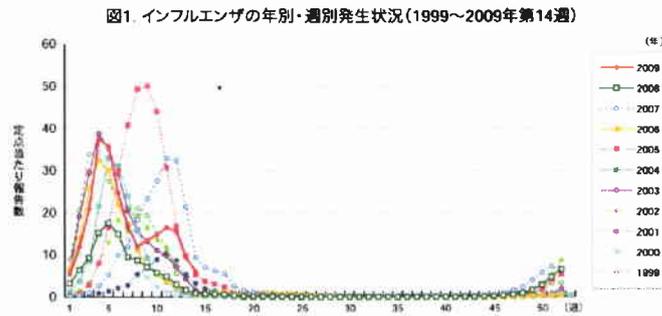
- インフルエンザ2008／2009シーズン
- 調査概要
- 重度の分析
- まとめ

3

インフルエンザ 2008／2009シーズン

4

図1.インフルエンザ患者報告数

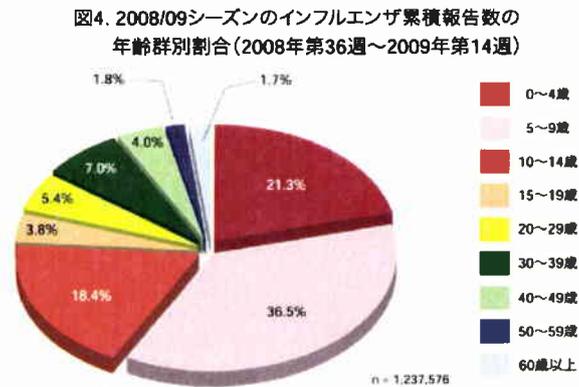


(2008/2009)

出典:発生動向調査

5

図2.年齢別インフルエンザ患者報告数



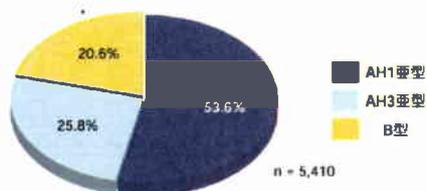
(2008/2009)

出典:発生動向調査

6

図3. 型別インフルエンザウイルス 分離の検出報告数

図5. インフルエンザウイルス型別分離・検出割合報告(2008年第36週～2009年第14週)
(病原微生物検出情報:2009年4月9日現在報告数)



(2008/2009)

7

調査概要

8

調査概要

- 重度の異常な行動に関する調査（重度調査）
 - すべての医療機関
 - 2006/2007シーズン：後向き調査
 - 2007/2008シーズン：前向き調査
 - 2008/2009シーズン：前向き調査
- 軽度の異常な行動に関する調査（軽度調査）
 - インフルエンザ定点医療機関
 - 2007/2008シーズン：前向き調査
 - 2008/2009シーズン：前向き調査

9

調査概要（重度）

- 調査依頼対象：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※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
- 報告方法：インターネット 又は FAX

10

インフルエンザに伴う異常な行動に関する報告基準

- 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
- インフルエンザ様疾患
 - 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
 - 次のすべての症状を満たす者①突然の発現、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
 - 迅速診断キットで陽性であった者
- 重度の異常な行動
 - 突然走り出す
 - 飛び降り
 - その他、予期できない行動であって、制止しなければ生命に影響が及ぶ可能性のある行動

11

重度の分析

12

表1.2008/2009分析対象データ

報告数			
重度	185	除外	対象
30歳以上		6	179

※このうち、「突然走り出す・飛び降り」については87例

図4.異常行動（重度）の発熱週と発生動向調査

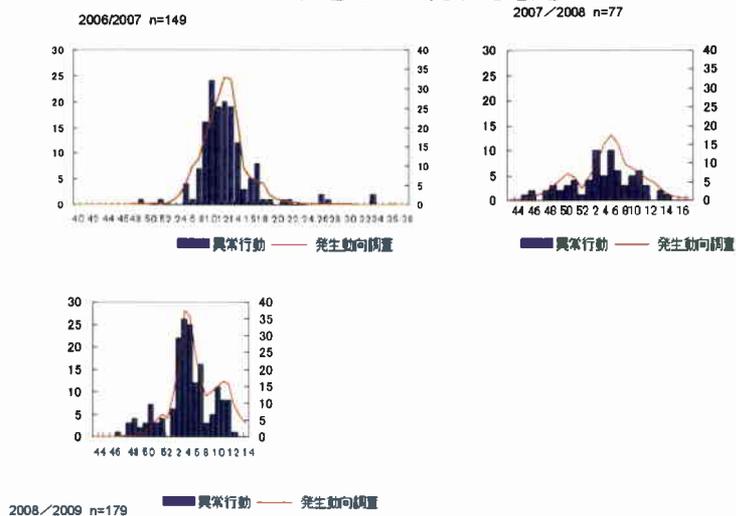
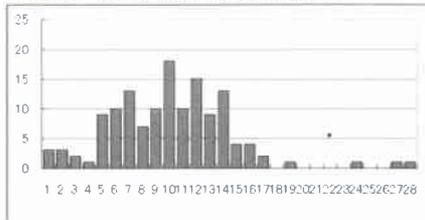
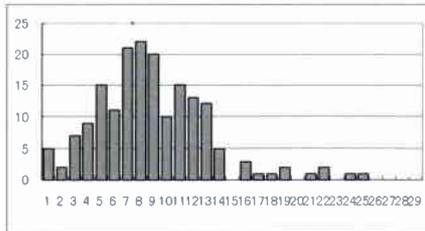
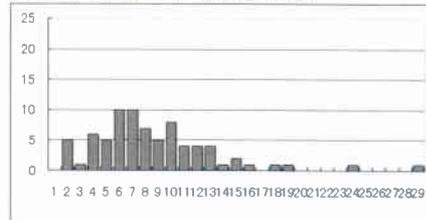


図5. 患者の年齢

2006/2007 n=137 平均値10.11 中央値10



2007/2008 n=77 平均値8.66 中央値8



2008/2009 n=179 平均値8.89 中央値8

図6. 患者の性別

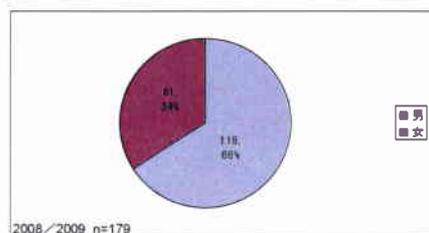
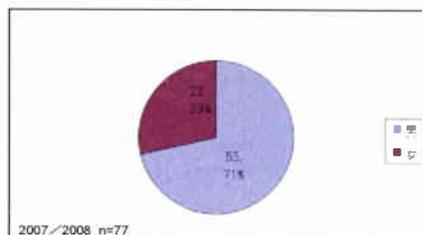
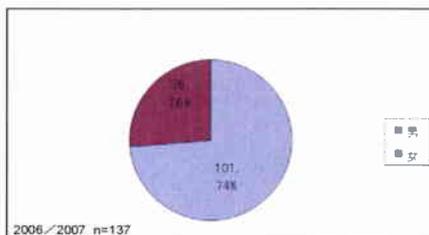


図7.患者の年齢と性別

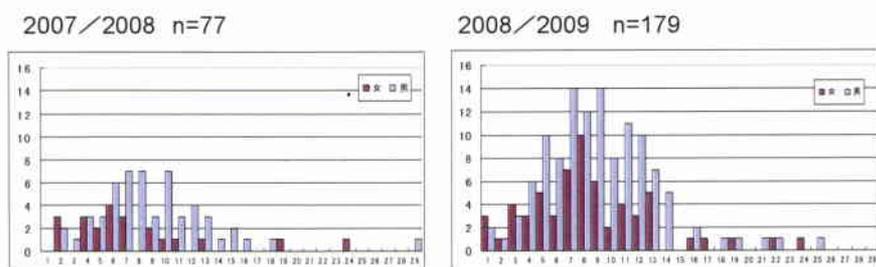


表2.発熱から異常行動発現までの日数

発現日	重度		走り出し、飛び降りのみ	
	n	%	n	%
発熱後1日以内	47	27.01	24	28.57
2日目	87	50.57	45	53.57
3日目	22	12.64	9	10.71
4日目以降	17	9.76	6	7.15
	173	100	84	100

(2008/2009)

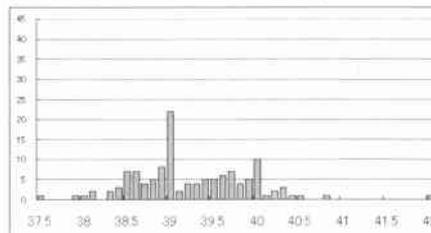
表3.発熱から異常行動発現までの
日数

発現日	重度		走り出し、飛び降りのみ	
	n	%	n	%
発熱後1日以内	25	33.33	14	35
2日目	37	49.33	19	47.5
3日目	11	14.67	6	15
4日目	2	2.67	1	2.5
	75	100	40	100

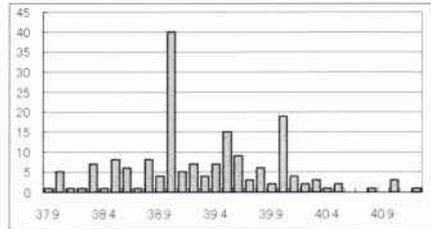
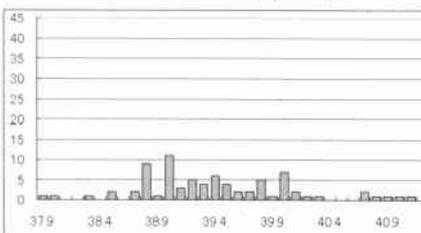
(2007/2008)

図8.最高体温

2006/2007 n=125 平均値39.24中央値39.0



2007/2008 n=77 平均値39.41中央値39.3



2008/2009 n=177 平均値39.28中央値39.2

20

図9.インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無

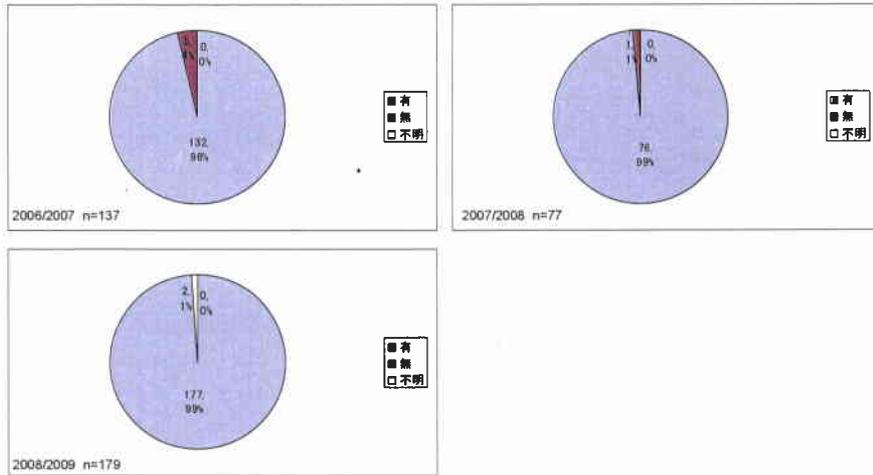


図10.迅速診断キットによる検査結果

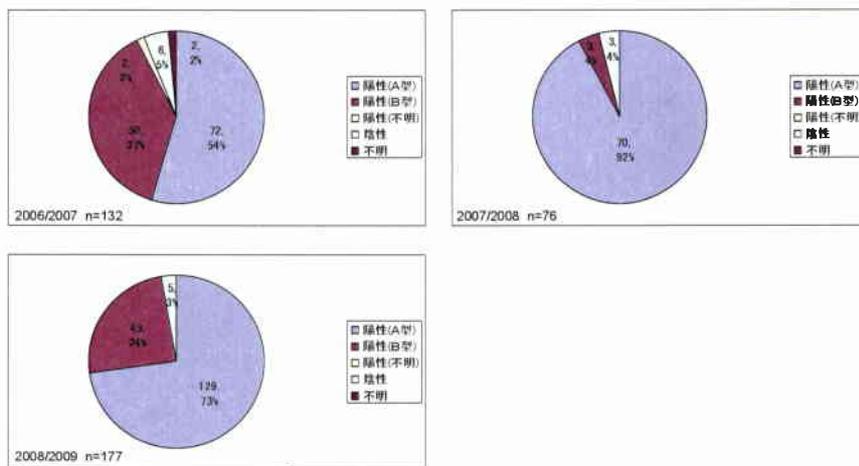


図11.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無

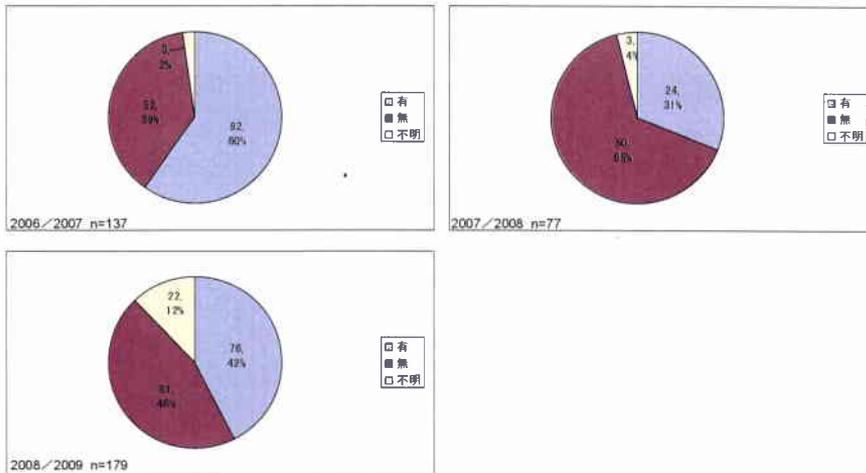


図12.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の性別

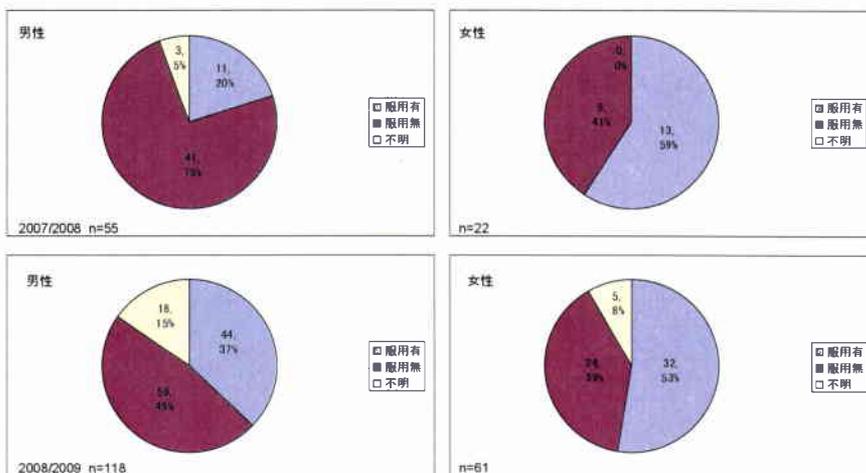


図13.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の年齢別

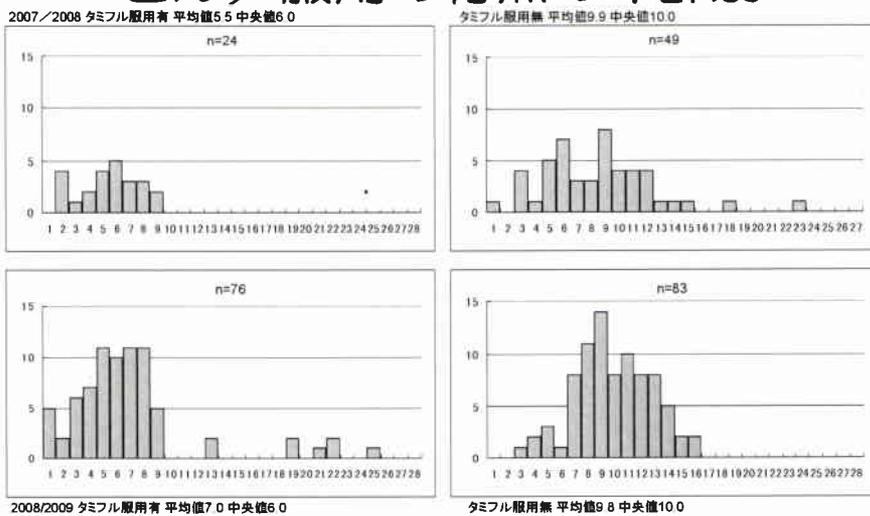


図14.シンメトレル（塩酸アマンタジン）服用の有無

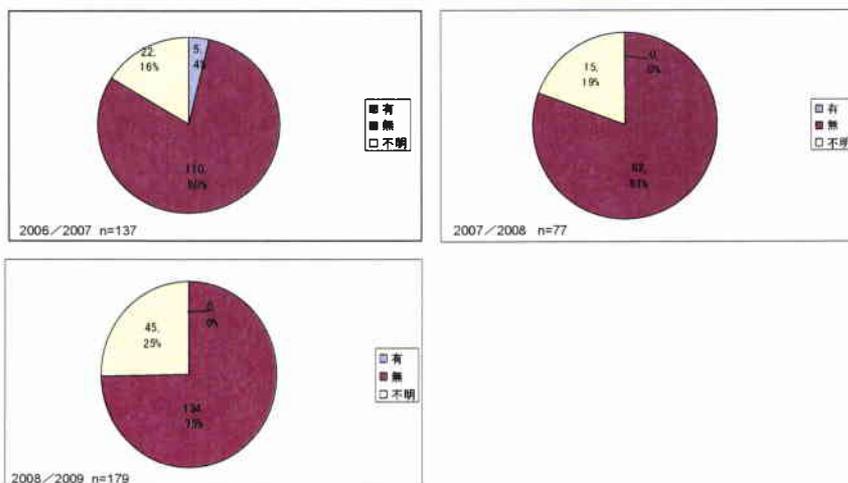


図15.リレンザ（ザナミビル）使用の有無

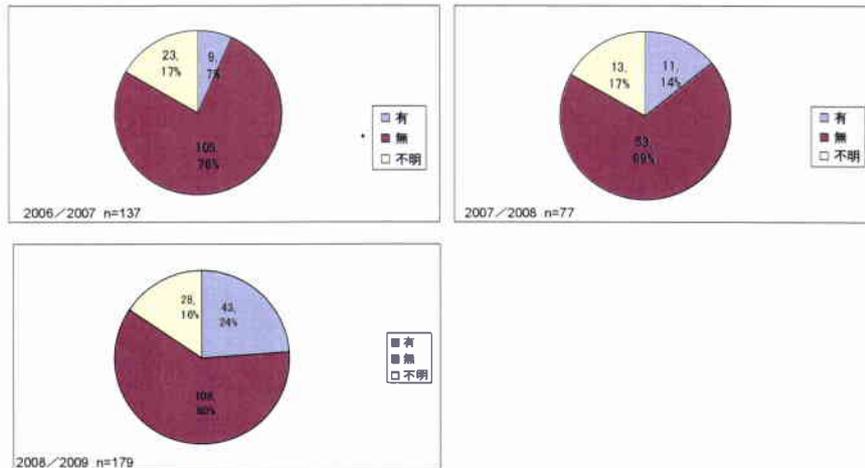


図16.アセトアミノフェン服用の有無

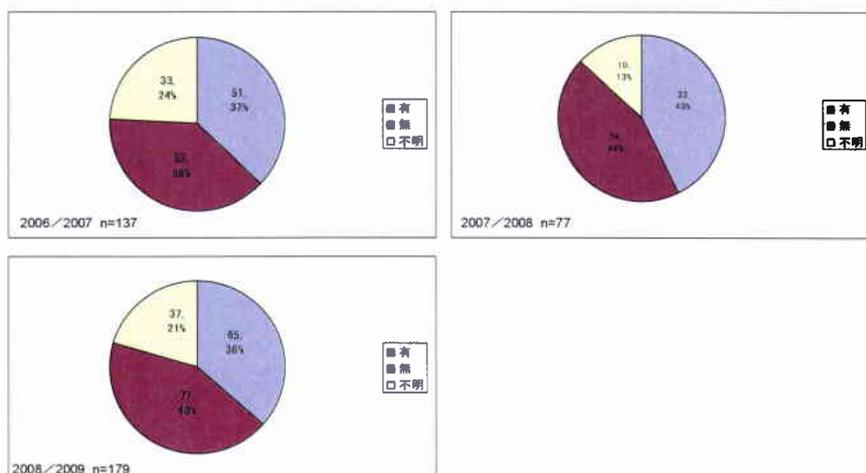


図17.異常行動と睡眠の関係

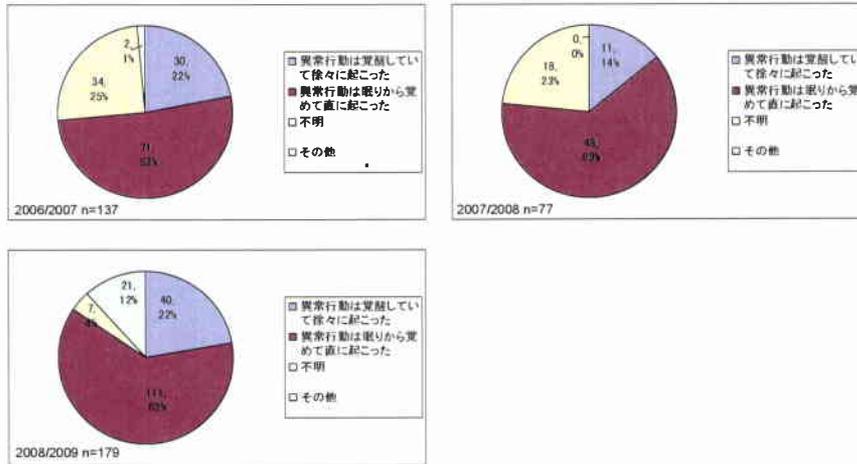


図18.タミフル有無と異常行動と睡眠の関係

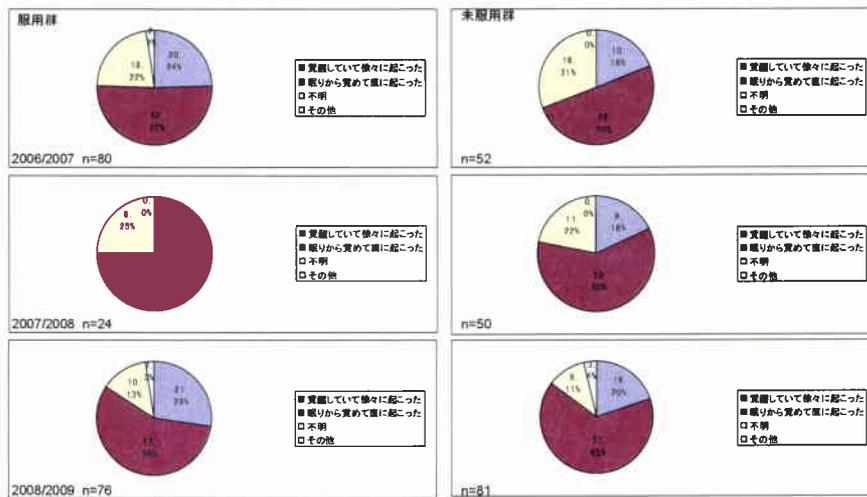
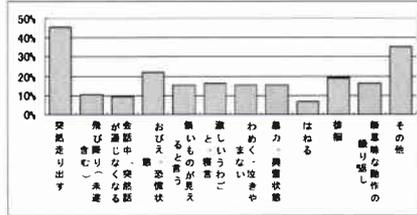
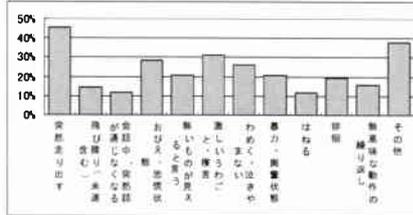


図19.異常行動の分類

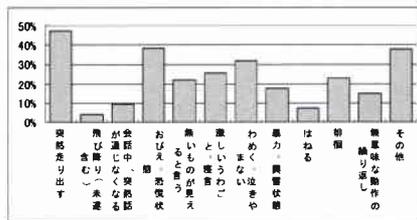
2006/2007



2007/2008



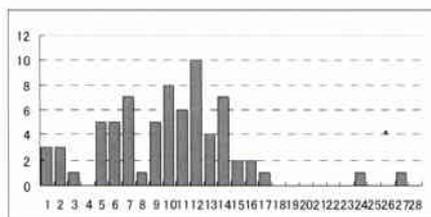
2008/2009



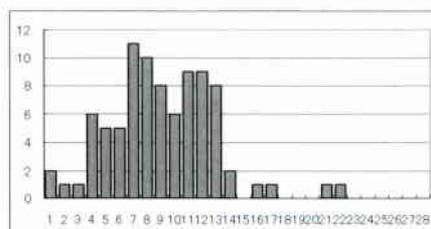
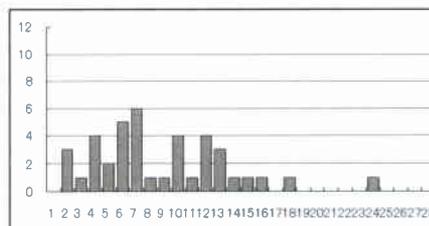
突然走り出す・飛び降りのみ
の分析

図20.患者の年齢

2006/2007 n=72 平均値9.93 中央値10



2007/2008 n=41 平均値9.21 中央値7



2008/2009 n=87 平均値9.08 中央値9

図21.患者の性別

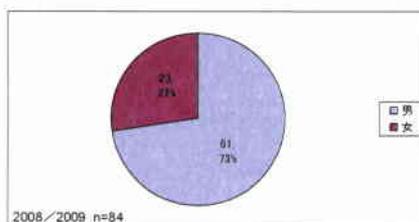
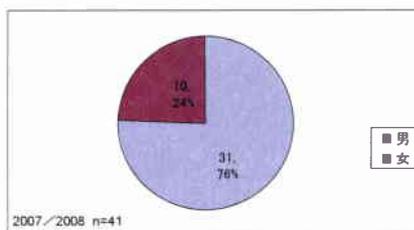
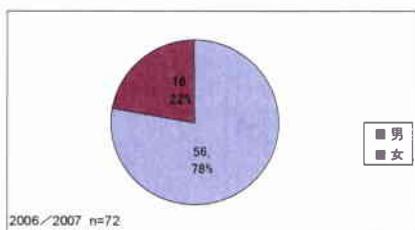


図22.最高体温

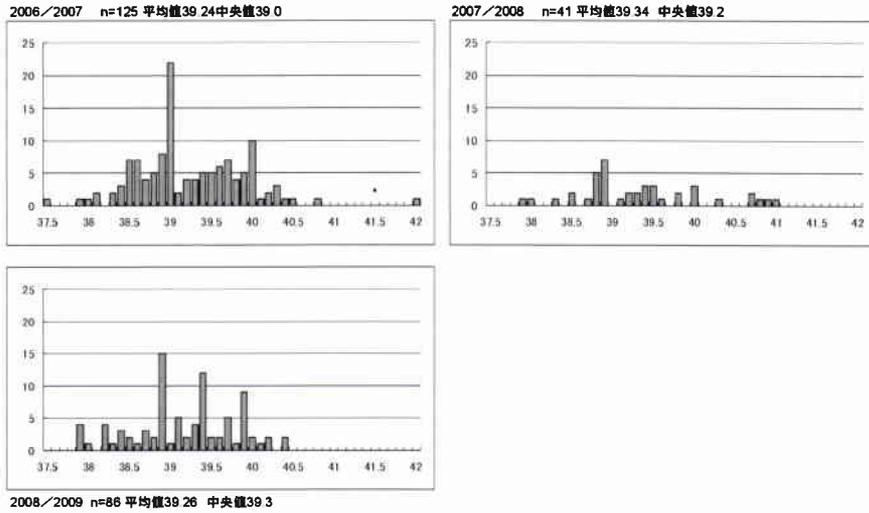


図23.インフルエンザ迅速診断キットの実施の有無

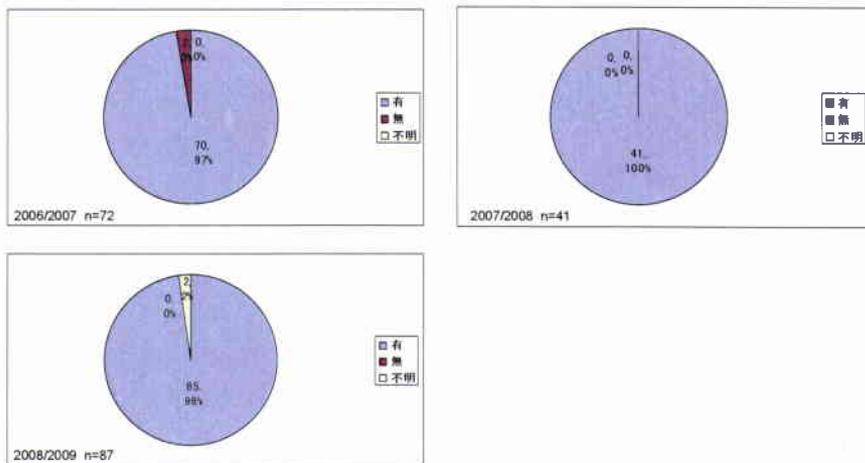


図24.迅速診断キットによる
検査結果

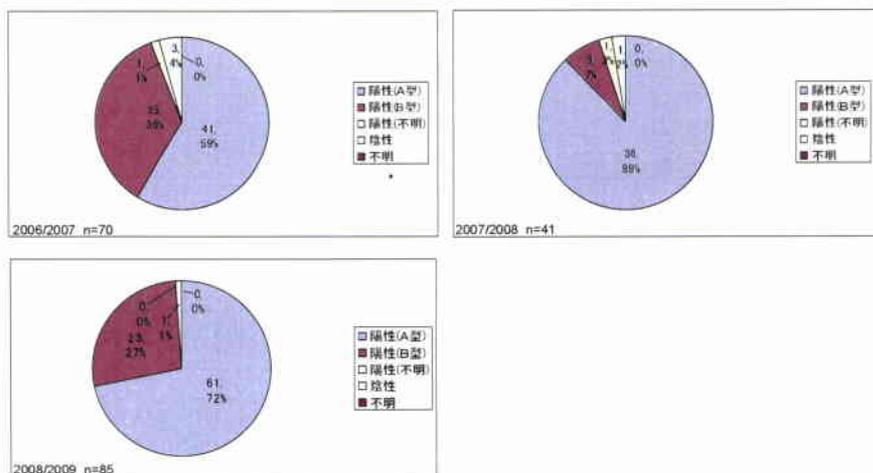


図25.タミフル（リン酸オセルタミ
ビル）服用の有無

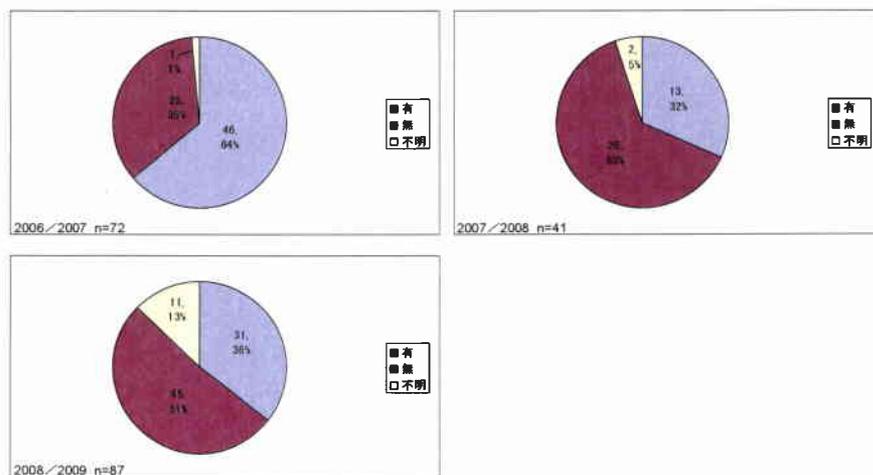


図26.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の性別

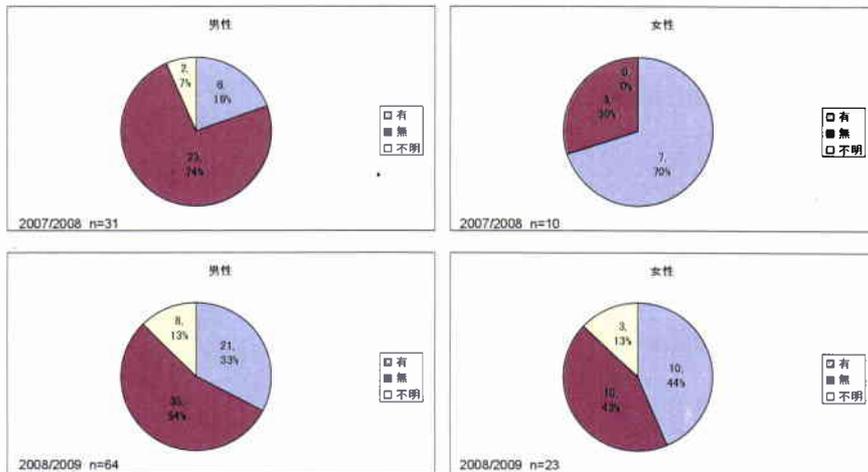


図27.タミフル（リン酸オセルタミビル）服用の有無の年齢別

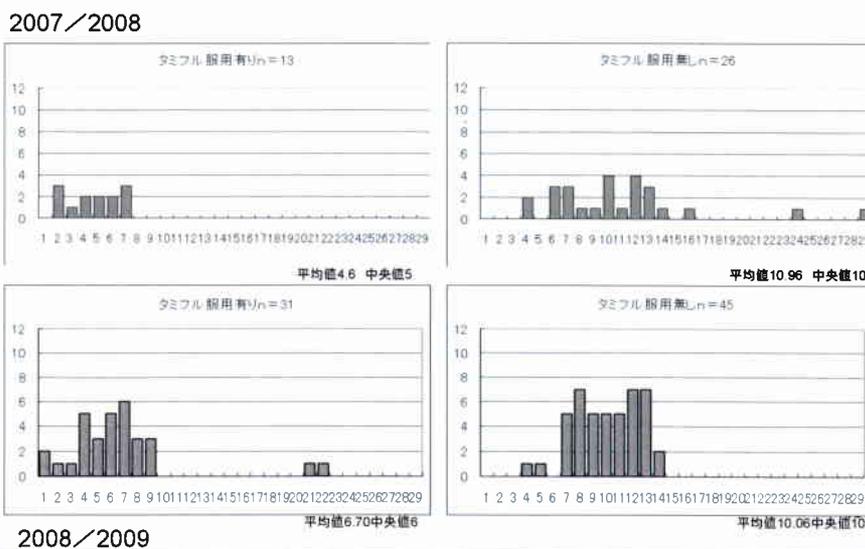


図28. シンメトレル（塩酸アマンタジン）服用の有無

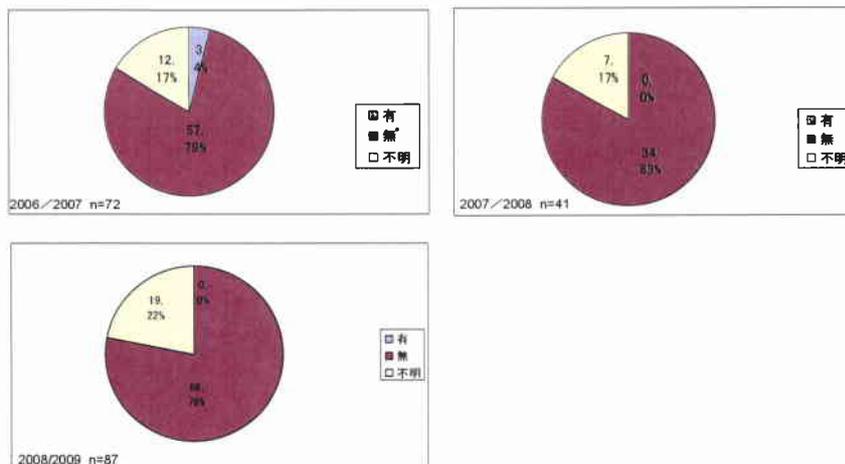


図29. リレンザ（ザナミビル）使用の有無

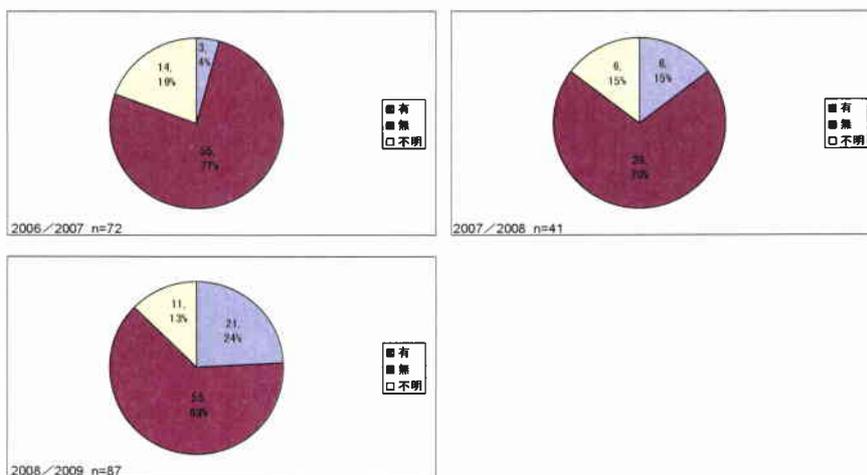


図30.アセトアミノフェン服用の有無

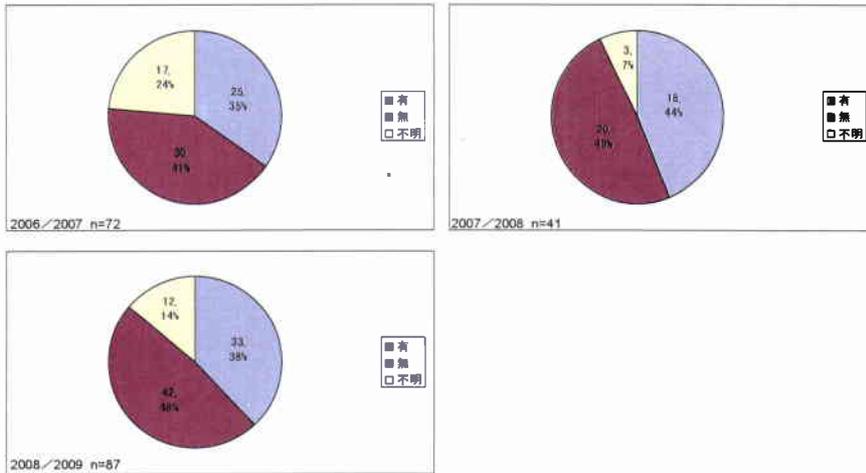


図31.異常行動と睡眠の関係

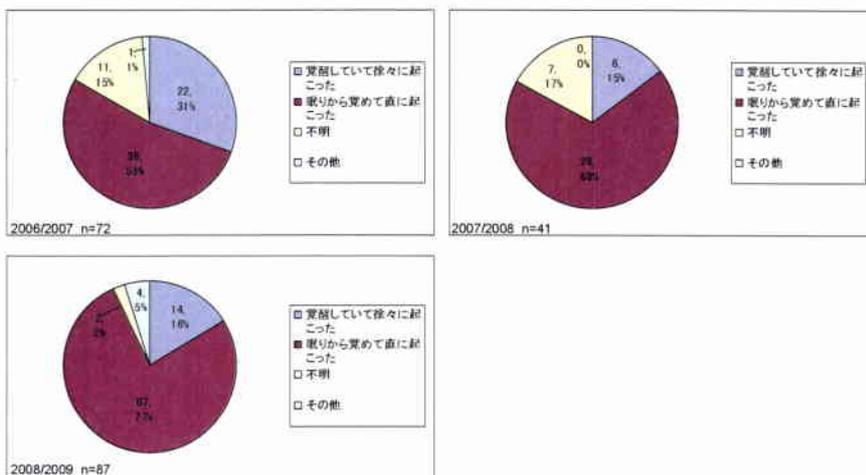
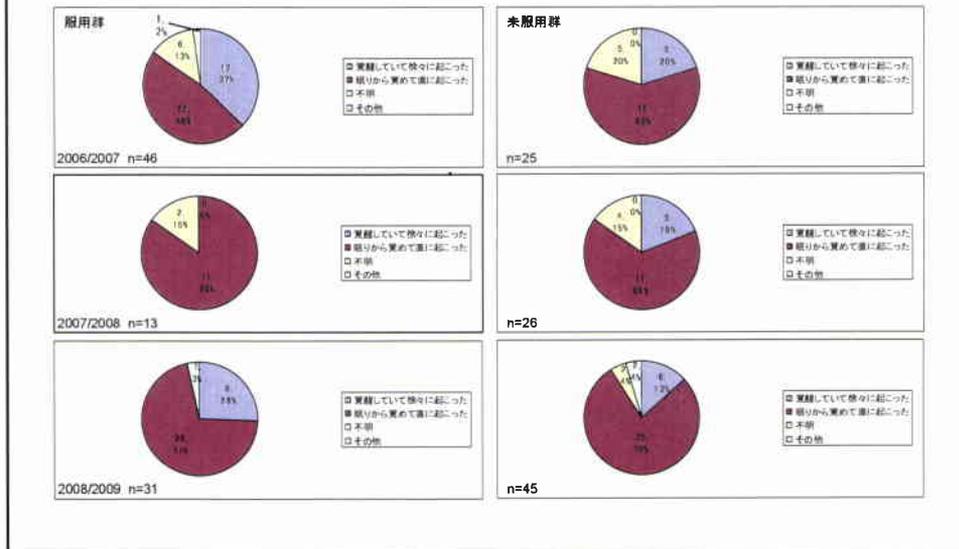


図32.タミフル有無と異常行動と睡眠の関係



まとめ

- 2008/2009シーズンは、昨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、平均8.89歳(07/08同じ)、男性に多く(07/08同じ)、発熱後2日以内(07/08同じ)の発現が多かった。
- 薬剤服用の割合は、タミフルの服用は42%(07/08は31%)、リレンザは24%(07/08は14%)、アセトアミノフェンは36%(07/08は43%)だった。
- 睡眠との関係は、眠りから覚めて直ぐに起こったものが多かった(07/08同じ)。
- 昨シーズンと比べると、薬剤服用の割合に違いがみられたが、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。

参考資料

年齢群別異常行動発現率の経年比較

通知前との比較 (重度)

発現率(%)	2007/3/20 以前	2007/2008 2008/2009	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	.0000126	.0000187	.6725543	.4738345	.9546145
10代	.000022	.0000216	1.016379	.7182737	1.438207

注: 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

通知後との比較 (重度)

発現率(%)	2007/3/20 以後	2007/2008 2008/2009	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	.0000157	.0000187	.8414886	.5103252	1.387553
10代	.0000346	.0000216	1.600432	.9624689	2.661262

49

通知前との比較 (走り出し、飛び降りのみ)

発現率(%)	2007/3/20 以前	2007/2008 2008/2009	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	.00000742	.00000847	.875897	.5477455	1.400642
10代	.0000129	.0000125	1.037121	.6584207	1.633637

50

通知後との比較 (走り出し、飛び降りのみ)

発現率(%)	2007/3/20 以後	2007/2008 2008/2009	発現率の 比	95%信頼区間	
				下限	上限
10歳未満	.00000556	.00000847	.6558661	.285184	1.508361
10代	.0000115	.0000125	.9254326	.3964459	2.160258

51

5歳刻みでの比較(重度)

		発現率の比	95%信頼区間	
			下限	上限
2007/3/20 以前と 2007/2008 2008/2009 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
2007/3/20 以後と 2007/2008 2008/2009 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
2007/3/20 以前と 2007/2008 2008/2009 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
2007/3/20 以後と 2007/2008 2008/2009 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.

まとめ

- 通知の対象である10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, 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, 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）

考察

- 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シーズンは振り返り調査、2007/2008, 2008/2009シーズンは前向き調査である事に留意
 - 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, 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、昨シーズンに比べ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

55

リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした 製造販売後臨床試験

臨床ワーキンググループ
2008年6月17日

中外製薬株式会社

1

発表内容

- 睡眠に関する製造販売後臨床試験(JV21361)
- 夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験(JV21490)

主な評価項目

- 定性的な睡眠時異常脳波の確認
- 入眠潜時(消灯した時点から睡眠開始までの時間)
- 睡眠開始後の夜間覚醒回数
- 早朝覚醒(最後の覚醒から記録終了までの時間)
- 睡眠開始後の覚醒時間
- 全睡眠時間
- 睡眠効率(就床時間に対する全睡眠時間の割合)
- 睡眠段階に関連した変化(1夜の記録全体及び睡眠3分法により集計):
睡眠状態の指標として, 睡眠ポリグラムの脳波, 眼球運動, 筋電図にみられる特徴より睡眠を5段階に分ける(レム睡眠及びノンレム睡眠4段階の計5段階に分類)
 - 各睡眠段階出現時間, 出現率
 - レム睡眠潜時
- 睡眠時呼吸数

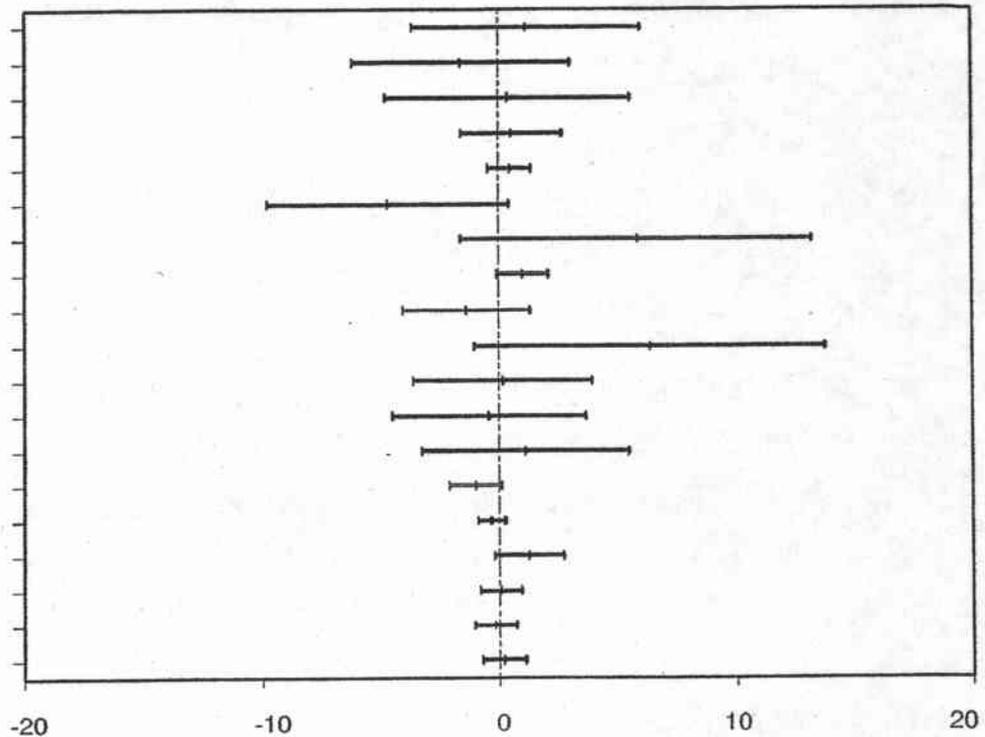
5

被験者背景 (PPS解析対象集団)

		A (n=16)	B (n=15)	Total (n=31)
Age (years)	Mean±SD	21.1±0.89	21.7±1.10	21.4±1.03
	Median (Min-Max)	21.0 (20-23)	22.0 (20-24)	21.0 (20-24)
Height (cm)	Mean±SD	173.6±7.01	175.2±6.25	174.4±6.59
	Median (Min-Max)	172.6(162.0-183.3)	174.2(165.3-189.5)	172.7(162.0-189.5)
Weight (kg)	Mean±SD	64.3±8.94	64.9±6.47	64.6±7.72
	Median (Min-Max)	63.2 (51.2-84.0)	64.2 (55.6-76.7)	63.5 (51.2-84.0)
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	21.3±1.72	21.2±2.17	21.2±1.92
	Median (Min-Max)	20.9 (19.2-25.0)	20.6 (17.8-24.8)	20.8 (17.8-25.0)

睡眠パラメータの薬剤の差及び 95%信頼区間(各時期の平均値の比較: PPS)

睡眠時間(分)
 入眠潜時(分)
 レム睡眠潜時(分)
 夜間覚醒回数(回)
 早朝覚醒時間(分)
 覚醒時間(分)
 全睡眠時間(分)
 睡眠効率(%)
 全睡眠段階1 出現時間(分)
 全睡眠段階2 出現時間(分)
 全睡眠段階3 出現時間(分)
 全睡眠段階4 出現時間(分)
 全レム睡眠 出現時間(分)
 覚醒段階 出現率(%)
 全睡眠段階1 出現率(%)
 全睡眠段階2 出現率(%)
 全睡眠段階3 出現率(%)
 全睡眠段階4 出現率(%)
 全レム睡眠 出現率(%)



有害事象一覧

(自他覚症状: 安全性解析対象症例)

群	No	事象名	発現期間	重症度/因果関係	コメント
A	3	手のこわばり	Day 12*	軽度/可能性あり	
	14	中途覚醒	Day 3-4	軽度/可能性あり	時刻の特定は夜間のことでありすることができなかった
	15	鼻出血	Day 12	軽度/関連なし	鼻をいじって出血したものであり、物理的な要因である。薬剤との関連はない
	23	採血部位内出血	Day 12-28	軽度/関連なし	注射に伴う内出血であり、薬剤との因果関係はない
	26	接触皮膚炎(脳波測定用電極によるもの)	Day 2-13	軽度/関連なし	本皮膚炎は脳波測定用電極の接触によるものであり、試験薬との因果関係は否定的である
B	1	耳介びらん	Day 4-6	軽度/関連なし	脳波電極固定時に用いたテープにより生じたものであり、薬剤との関連はない
	4	発赤	Day 3-7	軽度/関連なし	PSG電極固定時に用いたテープによるものであり、試験薬との関連はない
	7	頸部痛	Day 3	軽度/わずかにあり	
	20	頭痛	Day 2-5	軽度/関連なし	治験薬投与前に発現した事象であり、投与後も悪化が認められないことより、因果関係がないものと判断した

*: Day 12の試験薬剤投与前に発現

試験日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14~
A群		○/○	○/●	●/●					○/○	○/○	○/○	●		
B群		○/○	○/○	○/○					○/○	○/●	●/●	●		

(臨床検査値異常:安全性解析対象症例)

群	No	事象名	発現期間	重症度/因果関係	コメント
A	29	ALT値上昇	Day 8-22	軽度/可能性あり	
		AST値上昇			
B	18	ALT値上昇	Day 15-22	軽度/関連なし	Day 14 午後に、筋カトレーニング(腕立て伏せ、腹筋、スクワット各50回)を行った影響によると考えられる。治験薬との因果関係はないものと判断する
		AST値上昇			
		CK値上昇			
		LDH値上昇			
		WBC値上昇			
	24	ALT値上昇	Day 8-45	軽度/可能性あり	
		AST値上昇			
	25	ALT値上昇	Day 3-16	軽度/可能性あり	
		AST値上昇			
	33	尿沈渣異常	Day 15-24	軽度/関連なし	肉體労働によるものであり、薬剤とは関連なし
ALT値上昇					
AST値上昇					
LDH値上昇					
35	CK値上昇	Day 15-29	軽度/わずかにあり		

試験日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14~
A群		○/○	○/●	●/●						○/○	○/○	○/○	●	
B群		○/○	○/○	○/○						○/○	○/●	●/●	●	

○:タミフルプラセボ ●:タミフル (75mg)

9

結果の概要

- 健康成人男子31例(20~24歳)がタミフル及びプラセボを服用し、終夜睡眠ポリグラフ検査を実施した。
- 睡眠時の異常な行動と関連すると考えられる深睡眠やレム睡眠について、タミフルによる変化は認められず、他の睡眠パラメータ(入眠潜時、夜間覚醒回数、早朝覚醒、覚醒時間、全睡眠時間、睡眠効率、睡眠段階に関連した変化)についても明らかな変化は認められなかった。
- 全症例において脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠検査(ビデオ監視)の全期間(8時間)においても異常と考えられる行動は認められなかった。
- 睡眠時呼吸数の推移において、タミフルによる明らかな変化は認められず、また、覚醒時の心電図(標準12誘導)においても、特に影響は認められなかった。
- 有害事象の発現頻度は31例中15例25件で、いずれも軽度であった。
- 被験者No.14において、タミフル投与期間中に被験者より中途覚醒の訴えがあり、タミフルとの因果関係は可能性ありと評価されたが、脳波上の異常所見、ビデオ監視による異常と考えられる行動、呼吸数の推移に明らかな変化は認められなかった。
- 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

結 論

- 睡眠検査室試験により検討した健康成人男子において、タミフルは、終夜睡眠ポリグラフ検査による睡眠パラメータに、臨床上問題となる影響は見られなかった。また、脳波上の異常な所見は認められず、夜間の睡眠観察(ビデオ監視)の全期間において、異常と考えられる行動は認められなかった。
- 本試験において、タミフルは健康成人男子の睡眠パラメータに明らかな影響を及ぼさなかった。

11

発表内容

- 睡眠に関する製造販売後臨床試験(JV21361)
- 夜間の心電図に関する製造販売後臨床試験(JV21490)

12

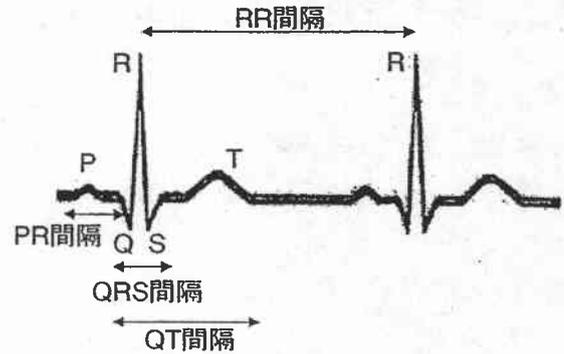
評価項目

■ 主要評価項目

- Fridericialによる補正, QTcF
- Bazettによる補正, QTcB

■ 副次的評価項目

- RR間隔
- PR間隔
- QRS間隔
- QT間隔(補正なし)
- 心室頻拍
- 心室性期外収縮



ホルター12誘導心電計で規定された時間のスナップショットにより評価

ホルター12誘導心電計で継続的に観察

被験者背景(安全性解析対象集団)

		A (n=6)	B (n=6)	Total (n=12)
Age (years)	Mean±SD	27.5±11.6	22.7±2.42	25.1±8.40
	Median (Min-Max)	23.5 (20-51)	22.0 (20-26)	23.0 (20-51)
Height (cm)	Mean±SD	172.1±6.13	170.5±7.80	171.3±6.74
	Median (Min-Max)	172.0(162.7-180.7)	172.4(159.1-180.4)	172.0(159.1-180.7)
Weight (kg)	Mean±SD	58.3±2.10	61.3±7.01	59.8±5.17
	Median (Min-Max)	57.9 (56.0-61.3)	60.3 (53.9-72.9)	58.8 (53.9-72.9)
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	19.8±1.40	21.1±1.63	20.4±1.60
	Median (Min-Max)	19.5 (17.7-21.8)	21.5 (18.0-22.4)	20.7 (17.7-22.4)

被験者背景 (PPS解析対象集団)

		A (n=5*)	B (n=6)	Total (n=11*)
Age (years)	Mean±SD	28.0±12.9	22.7±2.42	25.1±8.81
	Median (Min-Max)	23.0 (20-51)	22.0 (20-26)	23.0 (20-51)
Height (cm)	Mean±SD	170.3±4.96	170.5±7.80	170.4±6.34
	Median (Min-Max)	171.8(162.7-176.1)	172.4(159.1-180.4)	171.8(159.1-180.4)
Weight (kg)	Mean±SD	58.4±2.33	61.3±7.01	60.0±5.39
	Median (Min-Max)	57.8 (56.0-61.3)	60.3 (53.9-72.9)	59.6 (53.9-72.9)
BMI (kg/m ²)	Mean±SD	20.2±1.10	21.1±1.63	20.7±1.43
	Median (Min-Max)	19.6 (19.2-21.8)	21.5 (18.0-22.4)	20.7 (18.0-22.4)

*: 測定機器の問題で1例の被験者で、試験11日目の心電図を記録できなかったことから、本症例を除く11例を心電図評価対象症例(PPS)とした。

17

Fridericialによる補正QTc評価

初回投与後(試験2 or 9日目)

QTcF (ms) / PPS				
Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	400.6	-2.4	-11.72 – 6.88
	Placebo	403.0		
0.5H	Tamiflu	401.6	-2.9	-9.32 – 3.62
	Placebo	404.5		
1H	Tamiflu	402.7	-2.5	-7.89 – 2.99
	Placebo	405.2		
1.5H	Tamiflu	405.2	-2.9	-10.82 – 4.99
	Placebo	408.1		
2H	Tamiflu	408.5	1.6	-7.72 – 10.95
	Placebo	406.9		
3H	Tamiflu	412.0	0.5	-5.13 – 6.06
	Placebo	411.6		
4H	Tamiflu	411.5	-6.4	-15.34 – 2.47
	Placebo	417.9		
5H	Tamiflu	416.6	1.1	-4.06 – 6.19
	Placebo	415.5		
6H	Tamiflu	416.0	4.2	-1.65 – 9.95
	Placebo	411.8		
7H	Tamiflu	412.8	0.8	-8.27 – 9.91
	Placebo	412.0		
8H	Tamiflu	414.7	7.0	-2.67 – 16.61
	Placebo	407.7		

*: ICH E14ガイドライン参考

18

最終投与後(試験4 or 11日目)

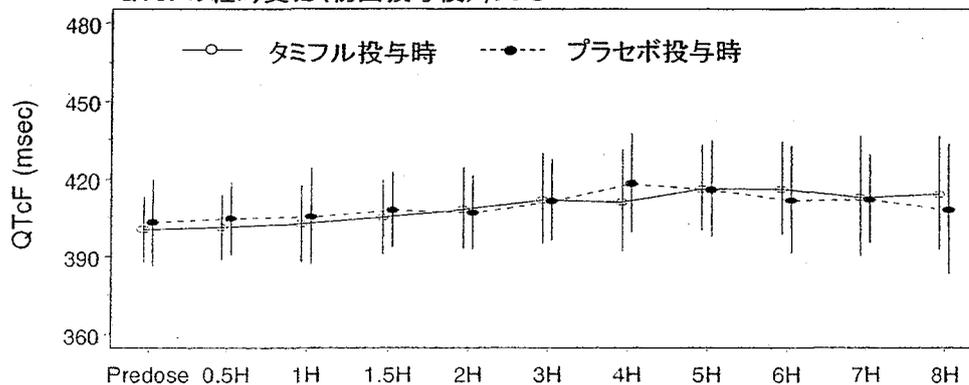
QTcF (ms) / PPS

Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	400.1	-3.7	-9.21 - 1.91
	Placebo	403.7		
0.5H	Tamiflu	403.5	0.7	-5.99 - 7.46
	Placebo	402.7		
1H	Tamiflu	404.2	-0.5	-8.86 - 7.93
	Placebo	404.7		
1.5H	Tamiflu	411.6	2.5	-2.23 - 7.13
	Placebo	409.1		
2H	Tamiflu	414.2	5.1	-1.15 - 11.25
	Placebo	409.1		
3H	Tamiflu	417.0	-1.5	-7.48 - 4.58
	Placebo	418.4		
4H	Tamiflu	417.6	0.2	-7.54 - 8.01
	Placebo	417.3		
5H	Tamiflu	417.8	-0.6	-5.19 - 4.06
	Placebo	418.4		
6H	Tamiflu	420.0	2.5	-6.31 - 11.27
	Placebo	417.5		
7H	Tamiflu	417.6	5.6	1.68 - 9.46
	Placebo	412.0		
8H	Tamiflu	416.4	4.8	-1.92 - 11.52
	Placebo	411.6		

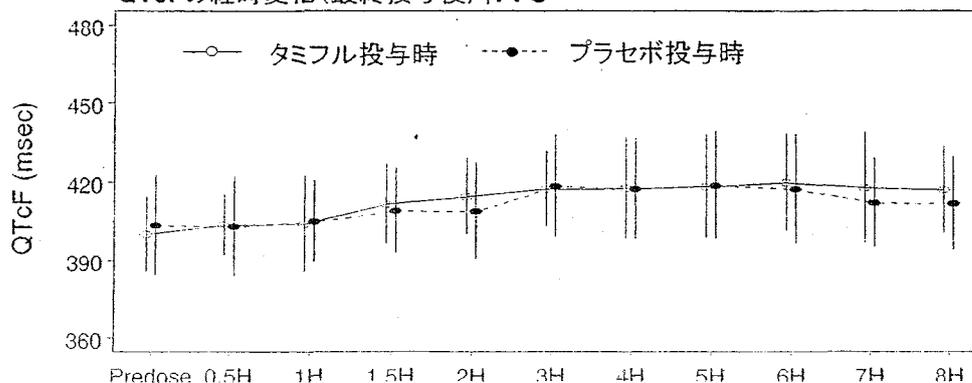
*: ICH E14ガイドライン参考

QTcFの経時変化 (Mean ± SD)

QTcFの経時変化(初回投与後) / PPS



QTcFの経時変化(最終投与後) / PPS



Bazettによる補正QTc評価

夜間心電図試験

初回投与後(試験2 or 9日目)

QTcB (ms) / PPS				
Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	402.5	0.8	-9.11 – 10.78
	Placebo	401.7		
0.5H	Tamiflu	402.1	1.1	-5.90 – 8.13
	Placebo	401.0		
1H	Tamiflu	399.9	-3.9	-14.50 – 6.80
	Placebo	403.7		
1.5H	Tamiflu	399.1	-0.4	-9.96 – 9.26
	Placebo	399.4		
2H	Tamiflu	403.0	4.7	-8.92 – 18.25
	Placebo	398.4		
3H	Tamiflu	402.1	3.8	-1.80 – 9.47
	Placebo	398.3		
4H	Tamiflu	401.1	-8.7	-22.35 – 4.98
	Placebo	409.8		
5H	Tamiflu	406.3	2.0	-3.07 – 7.07
	Placebo	404.3		
6H	Tamiflu	409.9	9.7	-0.02 – 19.45
	Placebo	400.2		
7H	Tamiflu	406.2	5.2	-8.20 – 18.57
	Placebo	401.0		
8H	Tamiflu	406.4	10.0	-1.42 – 21.32
	Placebo	396.4		

*: ICH E14ガイドライン参考

21

Bazettによる補正QTc評価

夜間心電図試験

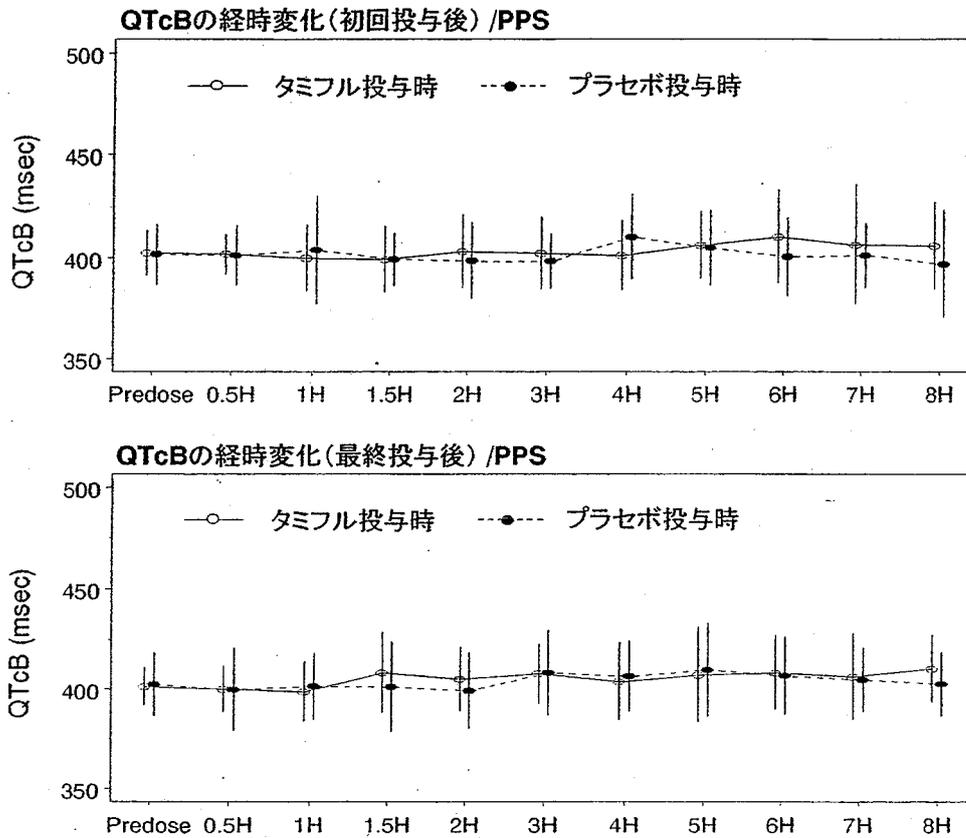
最終投与後(試験4 or 11日目)

QTcB (ms) / PPS				
Sample schedule	Study drug	LS Means	Differences of LS Means	90%CI*
Pre dose	Tamiflu	400.9	-1.6	-7.19 – 3.92
	Placebo	402.6		
0.5H	Tamiflu	399.7	0.5	-7.11 – 8.01
	Placebo	399.2		
1H	Tamiflu	398.5	-2.3	-8.24 – 3.57
	Placebo	400.8		
1.5H	Tamiflu	408.3	7.1	0.27 – 13.83
	Placebo	401.2		
2H	Tamiflu	404.5	5.1	-3.58 – 13.81
	Placebo	399.4		
3H	Tamiflu	407.3	-1.2	-12.50 – 10.04
	Placebo	408.5		
4H	Tamiflu	403.9	-2.5	-10.51 – 5.45
	Placebo	406.4		
5H	Tamiflu	406.4	-3.0	-12.31 – 6.37
	Placebo	409.4		
6H	Tamiflu	408.4	1.5	-8.59 – 11.59
	Placebo	406.9		
7H	Tamiflu	405.8	1.1	-6.50 – 8.67
	Placebo	404.7		
8H	Tamiflu	409.4	7.0	-1.67 – 15.63
	Placebo	402.5		

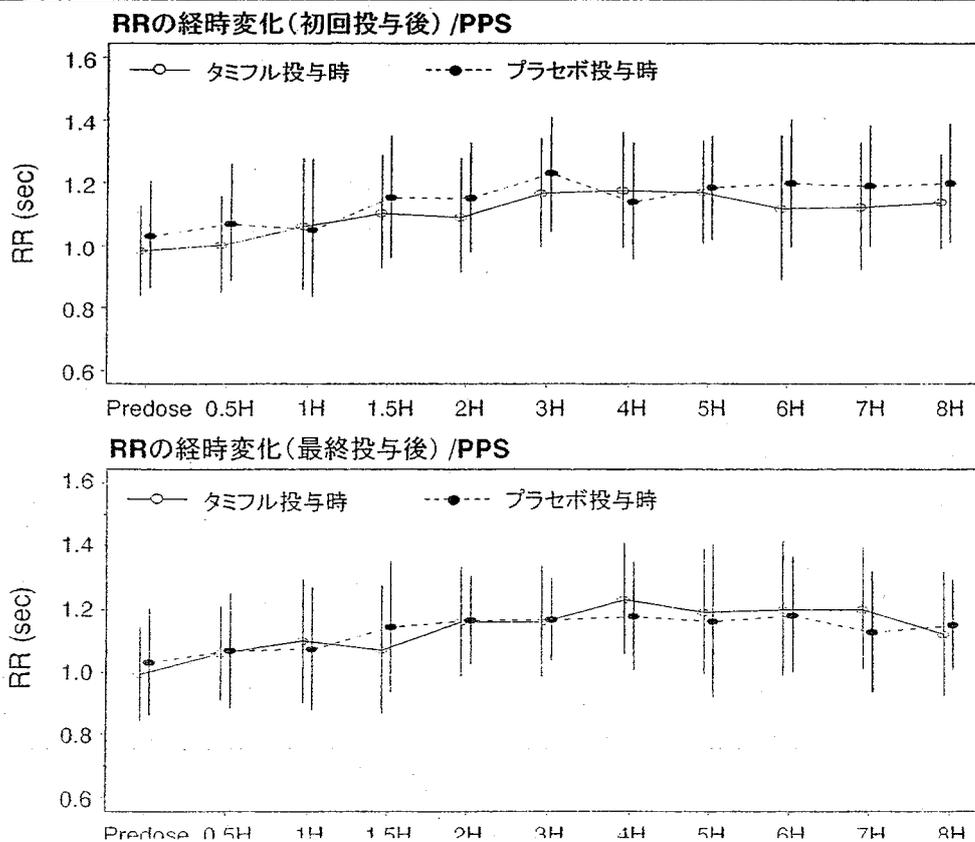
*: ICH E14ガイドライン参考

22

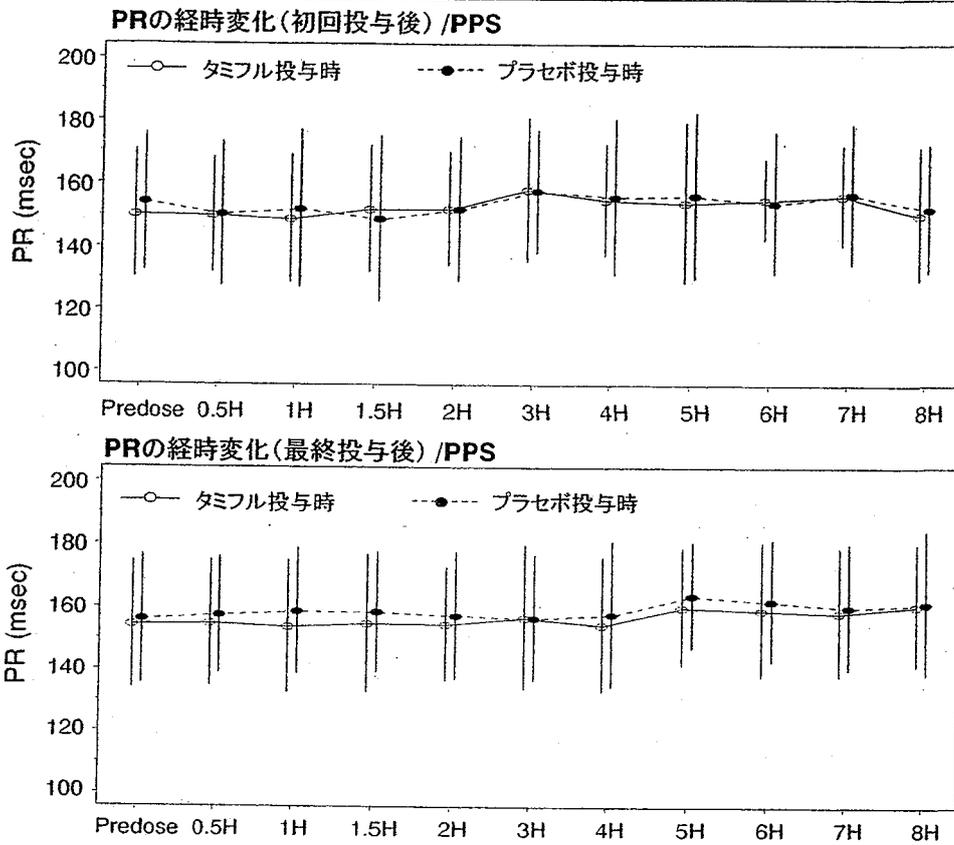
QTcBの経時変化 (Mean±SD)



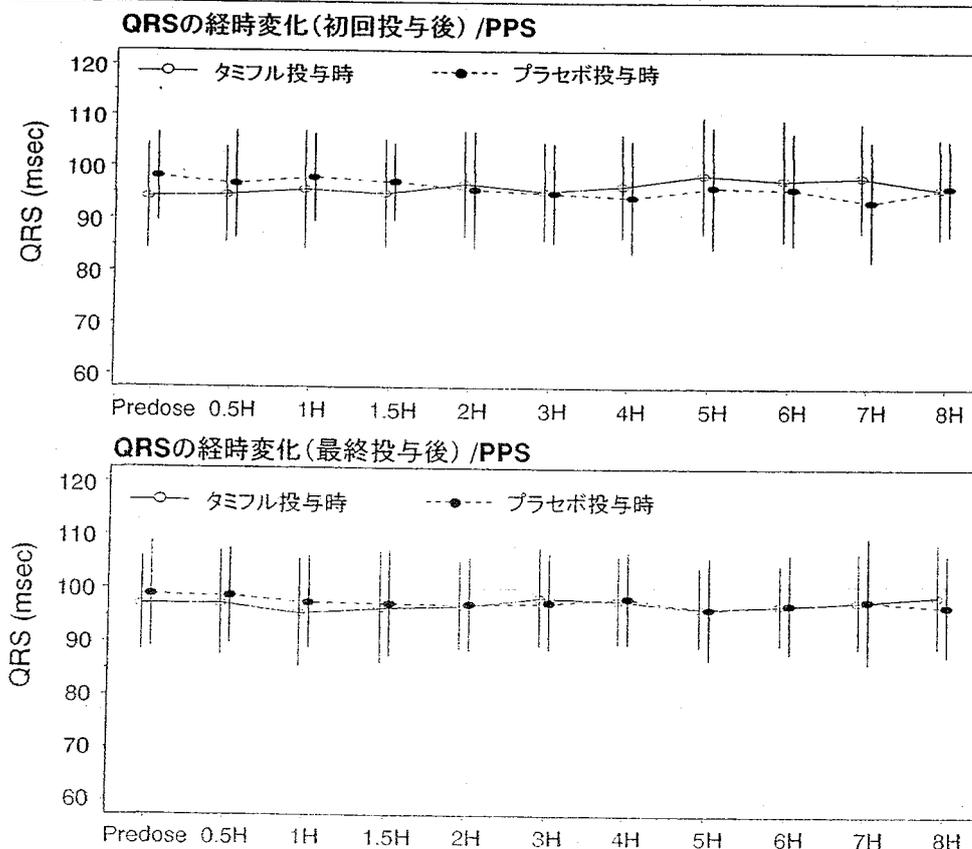
RR間隔の経時変化 (Mean±SD)



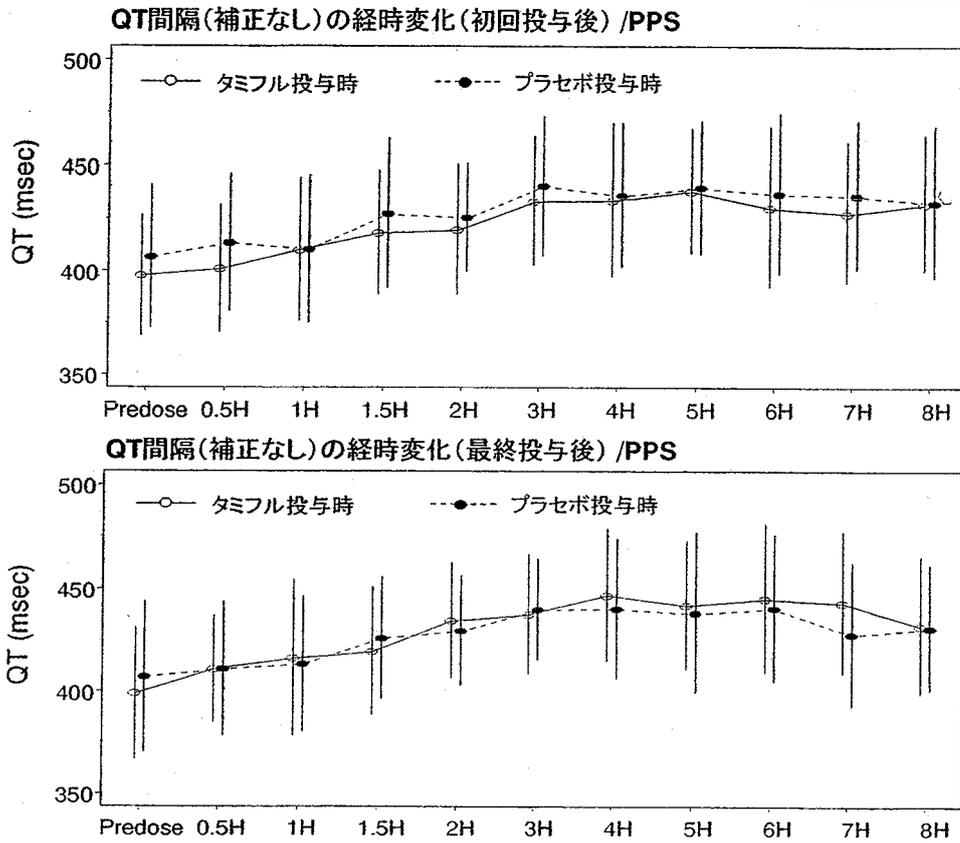
PR間隔の経時変化 (Mean±SD)



QRS間隔の経時変化 (Mean±SD)



QT間隔(補正なし)の経時変化 (Mean±SD)



心室頻拍及び心室性期外収縮 (PPS)

心室頻拍(件数)

	心室頻拍
ベースライン*	0
タミフル 初回投与	0
タミフル 最終投与	0
プラセボ 初回投与	0
プラセボ 最終投与	0

心室性期外収縮(件数)

	単発	2連発	3連発以上
ベースライン*	5	0	0
タミフル 初回投与	5	0	0
タミフル 最終投与	5	0	0
プラセボ 初回投与	4	0	0
プラセボ 最終投与	3	0	0

有害事象一覧(安全性解析対象症例)

群	No	事象名	発現期間	重症度/因果関係	コメント
A	4	心窩部痛	Day 12	軽度/わずかにあり	
	7	軟便	Day 5-14	軽度/わずかにあり	
		電極部位のかゆみ	Day 5-24	軽度/関連なし	ホルター心電図の電極装着によると考えられる
		心窩部不快感	Day 7	軽度/わずかにあり	
		下腹部痛	Day 10	軽度/わずかにあり	
11	下痢	Day 10-11	軽度/わずかにあり		
B	1	電極部位のかゆみ	Day 3-5	軽度/関連なし	ホルター心電図に用いる電極によるかゆみである
	3	前胸部切創	Day 4-8	軽度 関連なし	ホルター心電図の電極装着部位を、取り外したのちに引っ掻いた
	6	腹痛	Day 10	軽度/可能性あり	
		電極貼付部のかゆみ	Day 10-12	軽度/関連なし	ホルター心電図に用いる電極によるかゆみである
	8	ALT値上昇	Day 9-17	軽度/わずかにあり	
	8	急性咽頭炎	Day 6-10	軽度/ 関連なし	発現時期, 検査結果から感染症と考える。Day 6 に咽頭培養施行 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE同定

試験日	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15~17
A群		/●	●/●	●/●					/○	○/○	○/○			
B群		/○	○/○	○/○					/●	●/●	●/●			

○:タミフルプラセボ ●:タミフル (75mg)

29

結果の概要

- タミフル及びびプラセボを年齢20~51歳の被験者12例に投与し、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した。
- 測定機器の問題で1例の被験者で、試験11日目の心電図を記録できなかったことから、本症例を除く11例を心電図評価対象症例(PPS)とした。
- QTcF及びQTcBにおける変化量、経時的推移は、タミフル投与時とプラセボ投与時で同様であった。
- RR間隔, PR間隔, QRS間隔, QT間隔(補正なし)において、タミフル投与により臨床問題となる影響は認められなかった。
- 試験期間中に、心室性頻拍、及び臨床問題となる心室性期外収縮は観察されなかった。
- 有害事象の発現頻度は12例中7例12件で、多くは心電図電極を装着するために使用されたテーピングで惹き起こされた局所の皮膚症状に関連したものであり、いずれも軽度であった。
- 薬物動態パラメータは、これまでに得られている国内健康成人男子の成績と同様であった。

結 論

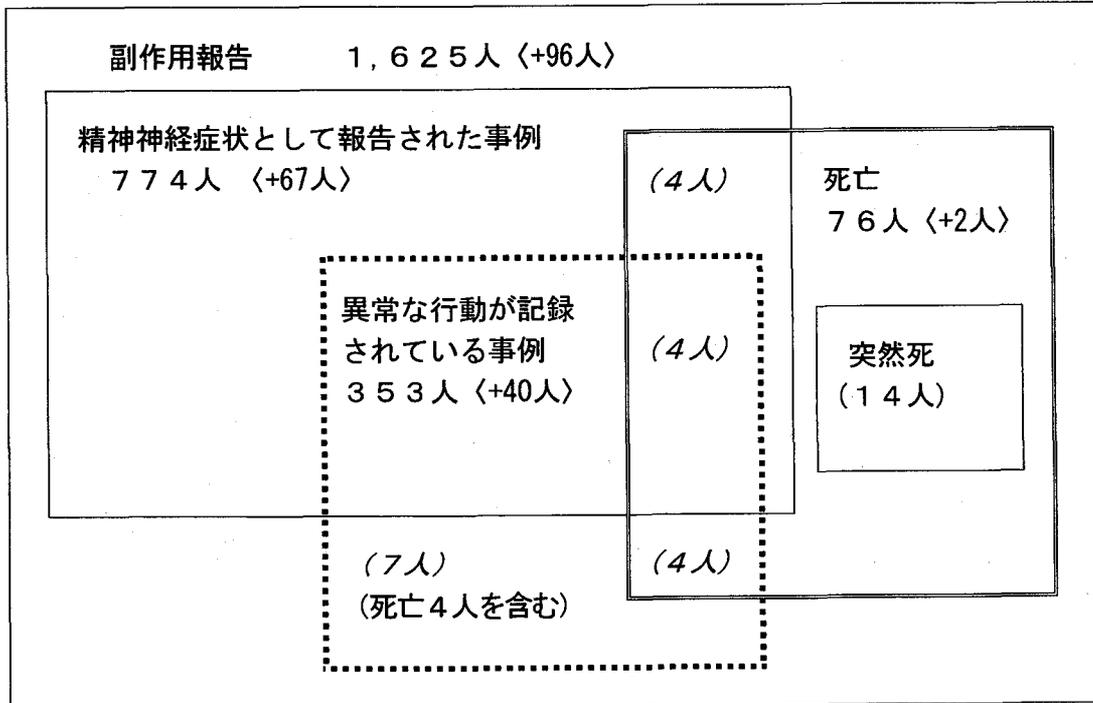
- ホルター12誘導心電計により検討した健康成人男子において、タミフルは、夜間の心電図に臨床上問題となる影響を及ぼさなかった。

平成21年6月3日
医薬食品局

タミフルの副作用報告の精査について（その6）

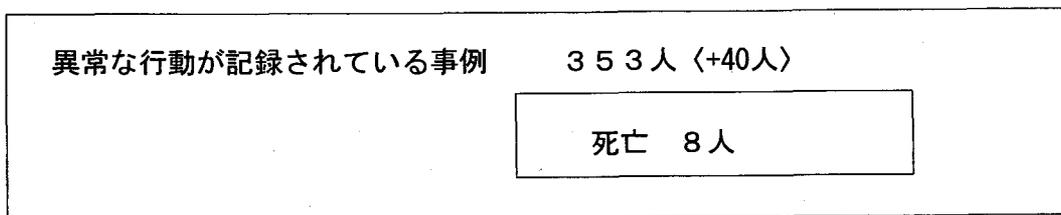
1. 現段階における精査の状況（平成21年3月31日現在）

(1) 副作用報告の全体像



注) 〈〉内数字は平成20年3月31日現在からの増人数

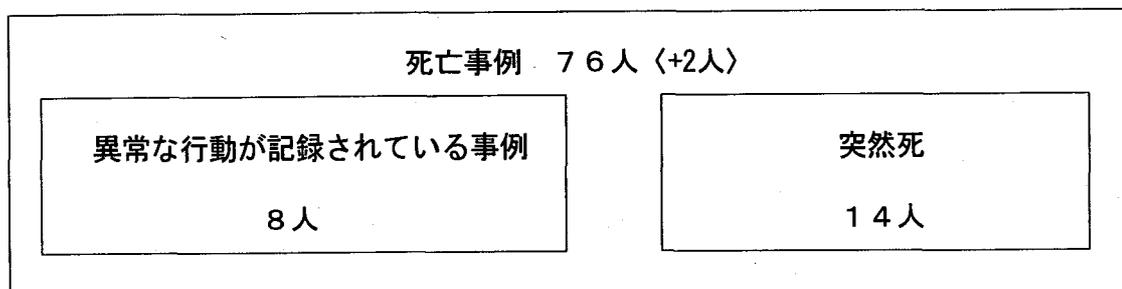
(2) 異常な行動が記録されている事例



注) 〈〉内数字は平成20年3月31日現在からの増人数

	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	90代	不明	合計
事例数	138	161	8	6	5	8	7	7	5	4	4	353
割合 (%)	39.1	45.6	2.3	1.7	1.4	2.3	2.0	2.0	1.4	1.1	1.1	100.0

(3) タミフルとの関連を報告された死亡事例



注) < 内数字は平成20年3月31日現在からの増人数

中外製薬から副作用報告されていない死亡事例 6人

治験期間中の事例1人、論文等の研究報告に記載のあった事例4人、中外製薬がタミフルと関係がないとして副作用報告として報告しなかった事例1人

	10歳未満	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	90代	不明	合計
事例数	11	5	6	10	4	10	8	9	9	4	0	76
割合 (%)	14.5	6.6	7.9	13.2	5.3	13.2	10.5	11.8	11.8	5.3	0.0	100.0

【参考1：タミフル（リン酸オセルタミビル）に係る転落・飛びおり事例】

- 平成21年3月31日現在におけるタミフルに係る転落・飛びおり事例については、平成20年4月1日以降、新たな転落・飛びおり事例の報告がなく、平成20年3月31日現在（平成20年7月10日のタミフル臨床WGにおいて報告済み）と同じく、10歳代23人（うち死亡4人）、その他6人（うち死亡2人）である。

【参考2：タミフル以外の抗インフルエンザウイルス薬等に係る異常行動等事例】

注) 〈〉内数字は平成20年3月31日現在からの増人数

1. リレンザ（ザナミビル水和物）

- 平成21年3月31日現在におけるリレンザに係る「異常な行動が記録されている事例」及び「異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例」については、それぞれ、167人〈+110人〉及び144人〈+95人〉である。
- 平成21年3月31日現在におけるリレンザに係る転落・飛びおり事例については、10歳代3人〈+3人〉（うち死亡1人〈+1人〉）である（平成20年3月31日現在においては、転落・飛びおり事例はなかった。）。

2. シンメトレル等（塩酸アマンタジン）

- 平成21年3月31日現在におけるシンメトレル等に係る「異常な行動が記録されている事例」及び「異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例」については、それぞれ、10人及び64人〈+2人〉である。
- 平成21年3月31日現在においては、シンメトレル等に係る転落・飛びおり事例はない。

3. タミフル非使用例等

- 平成21年3月31日現在におけるタミフル非使用例等に係る「異常な行動が記録されている事例」については、24人である。
- 平成21年3月31日現在におけるタミフル非使用例に係る転落・飛びおり事例については、10歳代8人（うち死亡1人）である（平成20年4月1日以降、新たな転落・飛びおり事例の報告はなかった。）。