

NDB を用いた抗インフルエンザウイルス薬とアセトアミノフェンの服用状況ごとの  
異常行動発症率の検討

(平成 29 年度 日本医療研究開発機構委託事業 (医薬品等規制調和・評価研究事業)  
「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に関する研究」)

岡部 信彦	川崎市健康安全研究所・所長
宮崎 千明	福岡市立心身障がい福祉センター長
桃井眞里子	自治医科大学名誉教授/両毛整肢療護園
谷口 清州	独立行政法人国立病院機構三重病院臨床研究部部長
大日 康史	国立感染症研究所感染症疫学センター・主任研究官
菅原 民枝	国立感染症研究所感染症疫学センター・主任研究官

#### 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行動と服用薬剤との関連について、NDB (National Data Base) における処方数を分母とする発症率で検討する。今年度は特に ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder : 注意欠如多動性障害) とアセトアミノフェンとの関連も指摘されている (参考文献 1-3) ことから、“アセトアミノフェンのみ” 及び “アセトアミノフェンと抗インフルエンザウイルス薬の同時服用” のリスクに関しても検討する。

#### B. 材料と方法

##### ◆NDB

2009/2010 シーズンから 2015/2016 シーズンを用いる。ただし、2015/2016 シーズンは 2016 年 3 月 31 日までのデータに限る。

##### ◆異常行動

異常行動は重度及び最重度に関して分析を行う。

重度：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

最重度：重度の内、“飛び降り”、“突然走り出す” のみ

##### ◆分析

年齢は 5-9 才、10 代を対象とする。服用薬剤別、年齢別、重症度別の発症率を求め、その相対リスクを厳密検定により検討する。

その際の発症率の分子は本研究班に報告された服用薬剤ごとの異常行動件数を用いる。発症率の分母は NDB における処方薬剤ごとの患者数を用いる。

##### ◆倫理的配慮

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」)。NDB の使用に関しては、厚生労働省発

保 0908 第 1 号（平成 29 年 9 月 8 日）で承認されている。

### C. 研究結果

表 1 に、服用薬剤別、年齢別の NDB での患者数を示す。表 2 に、服用薬剤別、年齢別、重症度別の異常行動報告数を示す。表 3 に、表 2 の報告数を表 1 の患者数で除した、患者 100 万人当たり発症率を示す。

表 4 は、年齢別、重症度別の発症率の、服用薬剤に関する相対リスクを厳密検定した結果、有意差があったもののみをまとめている。相対リスクが 1 以上であれば第 1 列の服用薬剤での発症率が高いことを意味し、1 以下であれば第 2 列の服用薬剤での発症率が高いことを意味する。

年齢、重症度に関する 4 区分で共通であったのは

- “5 薬剤服用なし” は、“イナビルのみ”、“タミフルとアセトアミノフェン”、“リレンザとアセトアミノフェン” より有意に高いであった。

また、重症度に関して共通であったものは、10 代において、

- “5 薬剤服用なし” は、“リレンザのみ”、“アセトアミノフェンのみ”、“イナビルとアセトアミノフェン” より有意に高い
- “ラピアクタのみ” は、“リレンザのみ”、“イナビルのみ”、“アセトアミノフェンのみ”、“タミフルとアセトアミノフェン”、“リレンザとアセトアミノフェン”、“イナビルとアセトアミノフェン” より有意に高い

5-9 才において、

- “タミフルのみ” は、“リレンザとアセトアミノフェン” より有意に高いであった。

### D. 考察

上記の結果が示されたが、仮に抗インフルエンザウイルス薬が処方されていても、服用までに異常行動を発症した場合、本研究班での調査では、服用なしでの異常行動と集計される一方、NDB では、抗インフルエンザウイルス薬処方ありと集計される。

よって、本研究では、薬剤服用なしとされた群での発症率における、分子（異常行動報告数）と分母（NDB での患者数）の間にミスマッチがあり、分子が過大に、分母が過小に評価されている可能性があるため、5 薬剤服用なしの発症率が過大に評価されている可能性がある。また、ミスマッチの程度も薬剤により異なると考えられる。

このような事情により、本研究結果がすなわち、発症率の正確な比較に資するとは結論できず、引き続きの検討が必要である。今後の調査では、服用の有無に加えて、異常行動発症前でのインフルエンザとしての受診の有無、受診した際の抗インフルエンザウイルス薬及びアセト

アミノフェン処方の有無、を調査項目に追加することを検討したい。

#### 参考文献

1. Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G., Association of Acetaminophen Use During Pregnancy With Behavioral Problems in Childhood: Evidence Against Confounding., *JAMA Pediatr.* 2016 Oct 1;170(10):964-970. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1775.
2. Ystrom E, Gustavson K, Brandlistuen RE, Knudsen GP, Magnus P, Susser E, Davey Smith G, Stoltenberg C, Suren P, Haberg SE, Hornig M, Lipkin WI, Nordeng H, Reichborn-Kjennerud T., Prenatal Exposure to Acetaminophen and Risk of ADHD., *Pediatrics.* 2017 Nov;140(5). pii: e20163840. doi: 10.1542/peds.2016-3840.
3. Thompson JM, Waldie KE, Wall CR, Murphy R, Mitchell EA; ABC study group., Associations between acetaminophen use during pregnancy and ADHD symptoms measured at ages 7 and 11 years., *PLoS One.* 2014 Sep 24;9(9):e108210. doi: 10.1371/journal.pone.0108210. eCollection 2014.

表 1 服用薬剤別、年齢別の NDB での患者数 2009/2010 シーズン-2015/2016 シーズン (2016 年 3 月まで)

	5-9 才		10 代	
	5-9 才	10 代	5-9 才	10 代
5 薬剤服用なし	2, 579, 838	2, 127, 086		
タミフルのみ	2, 132, 136	487, 005		
リレンザのみ	740, 128	1, 662, 907		
ラピアクタのみ	47, 648	87, 464		
イナビルのみ	2, 376, 254	4, 892, 616		
アセトアミノフェンのみ	2, 260, 779	4, 244, 461		
タミフルとアセトアミノフェン	4, 294, 658	890, 035		
リレンザとアセトアミノフェン	1, 522, 938	3, 977, 858		
ラピアクタとアセトアミノフェン	12, 297	22, 219		
イナビルとアセトアミノフェン	1, 661, 996	3, 590, 311		

出典：NDB

表 2 服用薬剤別、年齢別、重症度別の異常行動報告数

	重症度		最重症度	
	重症度		最重症度	
	5-9 才	10 代	5-9 才	10 代
5 薬剤服用なし	28	38	15	28
タミフルのみ	18	5	11	3
リレンザのみ	2	14	1	3
ラピアクタのみ	1	4	1	2
イナビルのみ	7	14	4	9
アセトアミノフェンのみ	15	13	10	12
タミフルとアセトアミノフェン	19	4	9	2
リレンザとアセトアミノフェン	1	13	1	6
ラピアクタとアセトアミノフェン	1	0	0	0
イナビルとアセトアミノフェン	19	17	8	12

出典：本研究班

表3 服用薬剤別、年齢別、重症度別の患者100万人当たり発症率

	重度		最重度	
	5-9才	10代	5-9才	10代
	5薬剤服用なし	10.85	17.86	5.81
タミフルのみ	8.44	10.27	5.16	6.16
リレンザのみ	2.70	8.42	1.35	1.80
ラピアクタのみ	20.99	45.73	20.99	22.87
イナビルのみ	2.95	2.86	1.68	1.84
アセトアミノフェンのみ	6.63	3.06	4.42	2.83
タミフルとアセトアミノフェン	4.42	4.49	2.10	2.25
リレンザとアセトアミノフェン	0.66	3.27	0.66	1.51
ラピアクタとアセトアミノフェン	81.32	0.00	0.00	0.00
イナビルとアセトアミノフェン	11.43	0.73	4.81	3.34

出典：発症率の分子は本研究班に報告された服用薬剤ごとの異常行動件数、発症率の分母はNDBにおける処方薬剤ごとの患者数。

表 4 服用薬剤別、年齢別、重症度別の相対リスクと厳密検定の確率値 (有意であった組み合わせのみ)

第 1 列 (分子)	第 2 列 (分母)	5-9 才		10 代	
		重度 RR	最重度 確率値	重度 RR	最重度 確率値
5 薬剤服用なし	リレンザのみ	4.016	0.046	2.122	0.017
5 薬剤服用なし	イナビルのみ	3.684	0.001	6.243	0.000
5 薬剤服用なし	アセトアミノフェンのみ		3.454	5.833	0.000
5 薬剤服用なし	タミフルとアセトアミノフェン	2.453	0.002	3.975	0.003
5 薬剤服用なし	リレンザとアセトアミノフェン	16.529	0.000	5.466	0.000
5 薬剤服用なし	イナビルとアセトアミノフェン		8.855	3.773	0.000
タミフルのみ	ラピアクタのみ			0.225	0.036
タミフルのみ	イナビルのみ	2.866	0.016	3.588	0.024
タミフルのみ	アセトアミノフェンのみ			3.352	0.032
タミフルのみ	リレンザとアセトアミノフェン	12.857	0.001	3.142	0.039
リレンザのみ	ラピアクタのみ			0.184	0.011
リレンザのみ	イナビルのみ			2.942	0.007
リレンザのみ	アセトアミノフェンのみ			2.749	0.009
リレンザのみ	リレンザとアセトアミノフェン			2.576	0.018
リレンザのみ	ラピアクタとアセトアミノフェン	0.033	0.048		
リレンザのみ	イナビルとアセトアミノフェン	0.230	0.034		
ラピアクタのみ	イナビルのみ			15.982	0.000
ラピアクタのみ	アセトアミノフェンのみ			14.931	0.000
ラピアクタのみ	タミフルとアセトアミノフェン			10.176	0.003
ラピアクタのみ	リレンザとアセトアミノフェン			13.993	0.000
ラピアクタのみ	イナビルとアセトアミノフェン			9.658	0.001
イナビルのみ	イナビルとアセトアミノフェン	0.258	0.001		
タミフルとアセトアミノフェン	イナビルとアセトアミノフェン	0.387	0.006		
リレンザとアセトアミノフェン	イナビルとアセトアミノフェン		0.136		0.041
ラピアクタとアセトアミノフェン	イナビルとアセトアミノフェン	0.057	0.000		

出典：発症率の分子は本研究班に報告された服用薬剤ごとの異常行動件数、発症率の分母は NDB における処方薬剤ごとの患者数。