

平成19年4月
医薬食品局

タミフルの安全対策の主な経緯

- 平成13年2月 タミフルカプセル販売開始
- 平成14年9月 タミフルドライシロップ販売開始

- 平成16年5月12日
添付文書の改訂等を指示
「重大な副作用」欄に「精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)」を追記。

- 平成17年7月20日
添付文書の改訂等を指示
「重大な副作用」欄に「出血性大腸炎」を追記。

- 平成18年10月26日
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」結果を「医薬品医療機器等安全性情報(No.229)に掲載
約2,800名の小児等(10歳以下が90.4%)を対象に、異常言動の発現頻度について、タミフル未使用群と使用群を比較した結果、10.6%と11.9%で、統計学的に有意な差は見られなかった。

- 平成19年2月28日
インフルエンザ治療に関わる医療関係者に対し「インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い」を注意喚起。
万一の事故を防止するための予防的な対応として、インフルエンザ治療開始後の注意事項として、医療関係者へ次の注意喚起を実施。
特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現の恐れがあることから、自宅で療養を行う場合、
 1. 異常行動の発現の恐れについて説明すること、
 2. 少なくとも2日間、保護者は小児・未成年者が一人にならないよう配慮すること。

○ 平成19年3月20日

警告欄に次の記載を行うべく添付文書の改訂を行うとともに「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、医療関係者の注意を喚起するよう、中外製薬株式会社に指示。

10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、(1)異常行動の発現のおそれがあること、(2)自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

日本、米国、欧州等における添付文書記載状況

	用法・用量	精神神経系事象	記載年月日
日本	カプセル剤 治療 成人及び体重 37.5kg 以上の小児:1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与	【重大な副作用】 (1)重大な副作用 7)精神・神経症状(頻度不明):精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。	2004 年 5 月
	予防 成人及び 13 歳以上の小児:1 回 75mg を 1 日 1 回、7~10 日間経口投与 ドライシロップ剤 治療 成人:1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与 小児:1 日 2mg/kg(ドライシロップ剤として 66.7)を 1 日 2 回、5 日間用時懸濁して経口投与 ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75mg とする。	【警告】 2.10 歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。 また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。 なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。 【重大な副作用】 7)精神・神経症状(頻度不明):精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。	2007 年 2 月
米国	治療 成人および 13 歳以上の小児:1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与 1 歳~12 歳の小児:Unit dose [*] で 1 日 2 回、5 日間経口投与 予防 成人および 13 歳以上の小児:1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与 1 歳~12 歳の小児:Unit dose [*] で 1 日 1 回、10 日間経口投与	(仮訳) 使用上の注意 精神神経系事象 (主に日本からの)市販後報告により、インフルエンザ患者においてタミフル服用にて自傷や幻覚が報告されている。これらは主に小児患者の報告である。これら事象への薬剤の影響についてはわかっていない。インフルエンザ患者の治療期間中は、異常行動などの兆候について注意深く観察すべきである。	2006 年 11 月

	用法・用量	精神神経系事象	記載年月日
カナダ	<p>治療 成人および 13 歳以上の小児:1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児:Unit dose*で 1 日 2 回、5 日間経口投与</p> <p>予防 成人および 13 歳以上の小児:1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児:Unit dose*で 1 日 1 回、10 日間経口投与 (小児・高齢者は最長 14 日間)</p>	<p>(仮訳) 警告、使用上の注意 精神神経系事象 (主に日本からの)市販後報告により、インフルエンザ患者においてタミフル服用にて自傷や幻覚が報告されている。これらは主に小児患者の報告である。これら事象への薬剤の影響についてはわかっていない。インフルエンザ患者の治療期間中、特に治療開始数日間は、異常行動などの兆候について注意深く観察すべきである。</p>	2007 年 2 月
欧州	<p>治療 成人および 13 歳以上の小児:1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児:Unit dose*で 1 日 2 回、5 日間経口投与</p> <p>予防 成人および 13 歳以上の小児:1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児:Unit dose*で 1 日 1 回、10 日間経口投与</p>	<p>(仮訳) 有害事象 タミフルを服用した症例で痙攣や意識レベルの低下、異常行動、幻覚、譫妄などの精神障害が報告されている。まれに、譫妄による不慮の事故が報告されている。これらの症状は主に小児や青年期の症例で認められている。痙攣や精神障害の症状はインフルエンザ感染患者でタミフルを服用していない場合でも認められている。</p>	改訂準備中

※ Unit dose : 体重別固定用量

体重 kg	推奨用量
≤15	30mg
15～≤23	45mg
23～≤40	60mg
>40	75mg

<原文>

精神神経系事象	
米国	<p>Precautions Neuropsychiatric Events There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior throughout the treatment period.</p>
カナダ	<p>WARNINGS AND PRECAUTIONS Neuropsychiatric There have been post-marketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behaviour throughout the treatment with TAMIFLU, especially during the first few days.</p>
欧州	<p>Undesirable effects Convulsions and psychiatric events such as depressed level of consciousness, abnormal behavior, hallucinations and delirium have been reported during Tamiflu administration. In rare cases, the delirium resulted in accidental injury. The symptoms were mainly reported in children and adolescents. Convulsions and psychiatric symptoms have also been reported in patients with influenza not taking Tamiflu.</p>

タミフル使用状況

発売から現在までの推定使用患者数

全世界 4500万人(2007年3月20日ロシュプレスリリースより)

日本 3500万人(当社出荷量から推定)

<参考>

タミフル使用量データ — 年別国別の処方箋数

年	日本	米国	その他の国々
1999(11-12月)	0	154,518	0
2000	0	744,926	0
2001	487,000	726,548	0
2002	2,138,000	734,775	19,000
2003	7,159,000	1,854,092	380,000
2004	5,721,000	496,664	165,000
2005	8,956,000	1,747,378	387,000
計	24,461,000	6,458,901	951,000

データ

日本:IMSクォーター処方箋データ(2005年6月まで)

米国:IMS週間処方箋数(2005年9月まで)

その他の国々:IMS MIDSクォーター小売データ(フランス、ドイツ、英国、ブラジル、カナダ、アルゼンチン)

小児諮問委員会タミフル概要(2005.11.18)より