

抗インフルエンザウイルス薬の安全対策について

平成 30 年 8 月 3 日
医薬安全対策課

1 経緯

- 平成 19 年、タミフル[※]を服用した中学生の転落死 2 例が大きく報道。
⇒ タミフル服用と異常行動との因果関係は不明だが、異常行動の発現のおそれを医療機関へ注意喚起。併せて、予防的措置として、10 代患者の原則使用差し控え措置を実施（添付文書の警告欄に追記）。
※ 当時、タミフルの他、リレンザも承認されていたが、転落死がタミフル服用後に起き、タミフルの処方実態が圧倒的に多かったため、タミフルのみ措置。
 - 平成 21 年、タミフルの服用と異常行動等との関係に関し、安全対策調査会及びその下に設置されたWGにおいて、報告書を取りまとめ。
⇒ タミフルと異常行動との関係に係る明確な結論を出すことは困難とされ、タミフルの 10 代患者の原則使用差し控え措置は継続。
 - 他の抗インフルエンザウイルス薬（リレンザ、ラピアクタ、イナビル）は、10 代患者の原則使用差し控え措置は無く、異常行動の発現のおそれに係る注意喚起のみ添付文書の重要な基本的注意欄に記載。
⇒ タミフルの方がより強い注意喚起が行われている状況。
 - その後、毎年、前年の流行シーズン中の異常行動等の副作用報告状況、疫学調査[※]の結果等を踏まえ、安全対策の在り方を調査会で審議。
⇒ タミフルの 10 代患者の原則使用差し控え措置を含めた安全対策措置は継続。一方、約 10 年にわたる知見を踏まえ、抗インフルエンザウイルス薬の安全対策に係る総括的な議論の必要性も指摘。
- ※ AMED 研究班で、全国の医療機関に対し調査票を送付し、インフルエンザ様疾患と診断され、異常行動を示した患者に関する報告を求め、異常行動の背景に関する実態を調査（代表：川崎市健康安全研究所 岡部先生）。
- このような経緯を踏まえ、平成 21 年に取りまとめられた報告書以降の知見を整理し、今後の抗インフルエンザウイルス薬の安全対策の在り方に関して、平成 30 年 5 月 16 日及び 7 月 13 日の安全対策調査会にて審議。

2 抗インフルエンザウイルス薬と異常行動の議論と今後の予定

- 平成 21 年に取りまとめられた報告書以降の知見を改めて報告書にまとめ、以下の議論がなされた。
- 平成 21 年以降の非臨床研究及び 10 年に及ぶ疫学研究の科学的な知見を総括し、以下の事実から、タミフル服用のみに異常行動と明確な因果関係があるとは言えないことが確認された。
 - ・ 抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無、種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には異常行動が発現
 - ・ タミフル及び他の抗インフルエンザウイルス薬ともに、発現頻度は 10 代と 10 歳未満とで明確な差はない
- インフルエンザ罹患時に異常行動が発現していることを鑑みれば、タミフルを含め、薬剤と異常行動との因果関係の否定も困難であり、因果関係は未だ不明と言わざるをえないが、タミフルのみ積極的に 10 代患者の原則使用差し控えの予防措置をとる必要性は乏しい。
- 今後は、タミフルの 10 代患者のみに強い注意喚起を継続するのではなく、いずれの薬剤の服用時も含め、生命に関わる重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いことを踏まえ、インフルエンザ罹患時の患者全般に幅広く異常行動のリスクがある旨の注意喚起を強め、より一層医療関係者、保護者への周知徹底を図るべきである。
- その際に、次の懸念を考慮して、全ての抗インフルエンザウイルス薬で、整合性のある注意喚起とするべきである。
 - ・ タミフルの 10 代患者のみに強い注意喚起を行う状況は、他の薬剤がタミフルより安全だと誤って理解され、他の薬剤服用者を含むインフルエンザ罹患患者に対する異常行動への注意が軽視される懸念
 - ・ 学会のガイドラインでも、重篤な患者等には、タミフルの 10 代への投与の必要性が指摘されており、10 代への原則使用差し控え措置を予防的に講じることが、治療機会の損失につながる懸念
- 以上の議論を踏まえ、以下の具体的な対応について、今冬のインフルエンザ流行シーズンに見直し後の注意喚起が徹底されるよう、準備を進める。
 - ① 抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂
 - ・ タミフルの 10 代患者の原則使用差し控え措置の削除
 - ・ 約 10 年にわたる具体的な知見の追記も含め、全ての抗インフルエンザウイルス薬で整合性のある注意喚起への改訂
 - ② インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起の徹底
 - ・ 日本小児科学会等の協力の下、注意喚起資材を作成
 - ・ 厚労省 HP、関連学会、日本医師会及び日本薬剤師会等の職能団体、製造販売業者、文部科学省等を通じた注意喚起資材の配付

添付文書の改訂

	タミフル	その他の抗インフルエンザウイルス薬	
警告	－（関連記載なし）		
重要な基本的注意	<p>抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無又は種類にかかわらず、インフルエンザ罹患時には、異常行動を発現した例が報告されている（重大な副作用の項参照）。</p> <p>異常行動による転落等の万が一の事故を防止するための予防的な対応として、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、少なくとも発熱から2日間、保護者等は転落等の事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うこと。</p> <p>なお、転落等の事故に至るおそれのある重度の異常行動については、就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多いこと、発熱から2日間以内に発現することが多いこと、が知られている。</p>		
重大な副作用	<p>精神・神経症状、異常行動（頻度不明）：精神・神経症状（意識障害、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。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある（重要な基本的注意の項参照）。</p>	<p>リレンザ、ラピアクタ、イナビル、ゾフルーザ、アビガン</p> <p>異常行動（頻度不明）：因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある（重要な基本的注意の項参照）。</p>	<p>アマンタジン</p> <p>意識障害（昏睡を含む）（頻度不明）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄：5%未満、錯乱：0.1%未満等）、痙攣（0.1%未満）、ミオクロヌス（頻度不明）、異常行動（頻度不明）</p> <p>意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあらわれやすいので注意すること。因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動（急に走り出す、徘徊する等）があらわれることがある（重要な基本的注意の項参照）。</p>

<p>重大な副作用 (類薬)</p>	<p>－ (関連記載なし)</p>	<p>ラピアクタ、アビガン 精神・神経症状 (意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等) (※現状記載のある「異常行動」を削除)</p>	
------------------------	-------------------	--	--

医療従事者の皆様へ
(インフルエンザの患者さんへの注意喚起)

〈異常行動による転落等の事故を予防するためのお願い〉

インフルエンザの患者さんでは、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無や種類にかかわらず、異常行動に関連すると考えられる転落死等が報告されています。

異常行動

- ① 就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多い（女性でも発現する）
- ② 発熱から2日間以内に発現することが多い

(異常行動の例)

- ・ 突然立ち上がって部屋から出ようとする
- ・ 興奮して窓を開けてベランダに出て、飛び降りようとする
- ・ 人に襲われる感覚を覚え、外に走り出す
- ・ 突然笑い出し、階段を駆け上がろうとする
- ・ 自宅から出て外を歩いている、話しかけても反応しない
- ・ 変なことを言い出し、泣きながら部屋の中を動き回る など

事故を防止するために

発熱から少なくとも2日間は、就寝中を含め、特に小児・未成年者が容易に住居外へ飛び出さないために、例えば、以下のような具体的な対策を講じるよう、保護者の方にご説明ください。

- ・ 玄関や全ての部屋の窓を確実に施錠する（内鍵、チェーンロック、補助鍵がある場合は、その活用を含む）
- ・ ベランダに面していない部屋で寝かせる
- ・ 窓に格子のある部屋がある場合は、その部屋で寝かせる
- ・ 一戸建てにお住まいの場合は、できる限り1階で寝かせる

(参照) タミフルと異常行動等の関連に係る報告書
(<http://～～>)

インフルエンザの患者さん・ご家族・周囲の方々へ

インフルエンザにかかった時は、飛び降りなどの異常行動をおこすおそれがあります。（特に発熱から2日間は要注意！）
窓の鍵を確実にかけるなど、異常行動に備えた対策を徹底してください。

〈異常行動による転落等の事故を予防するためのお願い〉

● インフルエンザの患者さんでは、抗インフルエンザウイルス薬の服用の有無や種類にかかわらず、異常行動に関連すると考えられる転落死等が報告されています。

● 異常行動は、

- ①就学以降の小児・未成年者の男性で報告が多い（女性でも発現する）
- ②発熱から2日間以内に発現することが多いことが知られています。

（異常行動の例）

- ・ 突然立ち上がって部屋から出ようとする
- ・ 興奮して窓を開けてベランダに出て、飛び降りようとする
- ・ 人に襲われる感覚を覚え、外に走り出す
- ・ 突然笑い出し、階段を駆け上がろうとする
- ・ 自宅から出て外を歩いていて、話しかけても反応しない
- ・ 変なことを言い出し、泣きながら部屋の中を動き回る など

● 万が一の転落等の事故を防止するため、発熱から少なくとも2日間は、就寝中を含め、特に小児・未成年者が容易に住居外へ飛び出さないために、例えば、以下のような対策を講じてください。

- ・ 玄関や全ての部屋の窓を確実に施錠する（内鍵、チェーンロック、補助鍵がある場合は、その活用を含む）
- ・ ベランダに面していない部屋で寝かせる
- ・ 窓に格子のある部屋がある場合は、その部屋で寝かせる
- ・ 一戸建てにお住まいの場合は、できる限り1階で寝かせる