

2

抗インフルエンザウイルス薬の 安全性について

1 インフルエンザ罹患時の異常行動の報告状況について

1. はじめに

オセルタミビルリン酸塩（タミフル）、ザナミビル水和物（リレンザ）、ペラミビル水和物（ラピアクタ）及びラニナミビルオクタン酸エステル水和物（イナビル）（以下、「抗インフルエンザウイルス薬」という）の投与後の異常行動の発現については、本年11月6日に開催された平成27年度第5回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会において、新たに得られた情報も踏まえ評価され、これまでと同様の注意喚起を引き続き徹底することが適当とされました。これを踏まえ、「抗インフルエンザウイルス薬の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について」（平成27年11月18日付け薬生安発1118第1～5号安全対策課長通知）を各製造販売業者に通知し、医療関係者に対する注意喚起の徹底に努めるよう指示しているところです。

本稿では、当該調査会で報告された2014／2015シーズン（平成26年9月1日～平成27年8月31日）の抗インフルエンザ薬に係る副作用報告状況の概要について紹介します。

2. 異常行動等の報告状況

(1) インフルエンザ罹患に伴う異常行動の研究について

厚生労働科学研究費委託事業「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究」（研究代表者 川崎市健康安全研究所 岡部信彦所長）による2014／2015シーズンの調査結果が報告され、重度の異常な行動の発生状況は、従来の報告と概ね類似しており、抗インフルエンザウイルス薬の使用の有無、種類に関わらず発生していたことが確認されました。

※当該報告は次のURL（厚生労働省ホームページ）で御覧いただけます。

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000103556.pdf>

(2) 死亡症例及び異常な行動の報告について

医薬品医療機器法に基づき医薬品医療機器総合機構に報告された2014／2015シーズンの抗インフルエンザ薬の異常な行動及び死亡症例報告数は、表1のとおりで、昨シーズンと比べてほぼ同様の結果でした。死亡症例は8例報告されましたが、いずれも情報不足等で因果関係は評価できませんでした。

表1 抗インフルエンザ薬投与後の異常な行動^{注1}及び死亡症例報告数

	2014 / 2015 シーズン (H26.9.1 ~ H27.8.31)			2013 / 2014 シーズン (H25.9.1 ~ H26.8.31)		
	異常な行動 報告数/例	死亡 報告数/例	推定 使用患者数 ※製造販売業 者の推定値	異常な行動 報告数/例	死亡 報告数/例	推定 使用患者数 ※製造販売業 者の推定値
タミフル	24	5	約 288 万人	23	7	約 285 万人
うち 10 歳未満	14	0	約 114 万人	15	1	約 129 万人
うち 10 代	2	0	約 7 万人	1	0	約 13 万人
うち「小児」 ^{注2}	2	0	-	1	0	-
リレンザ	3	0	約 137 万人	5	1	約 146 万人
うち 10 歳未満	0	0	約 28 万人	0	1	約 25 万人
うち 10 代	3	0	約 65 万人	4	0	約 69 万人
ラピアクタ	0	2	約 21 万人	1	0	約 24 万人
うち 10 歳未満	0	0	約 2 万人	0	0	約 2 万人
うち 10 代	0	0	約 3 万人	1	0	約 3 万人
イナビル	5	1	約 380 万人	10	3	約 331 万人
うち 10 歳未満	0	0	約 38 万人	2	0	約 33 万人
うち 10 代	3	0	約 106 万人	6	0	約 91 万人

注1：異常な行動とは、報告された副作用名にかかわらず、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、徘徊する、ウロウロする等、飛び降り、転落に結びつくおそれがある行動

注2：「小児」とは、20歳未満で年齢の詳細が不明な症例（新生児・乳児・幼児を除く）

3. おわりに（調査への御協力をお願い）

当該調査会での審議の結果、異常行動等の発生傾向について大きな変更はないことから、インフルエンザ罹患時における異常行動による重大な転帰の発生を防止するため、引き続き、抗インフルエンザ薬の処方の有無、種類にかかわらず、異常行動の注意喚起に努めていく必要があるとされています。

医療関係者におかれましては、インフルエンザ罹患時の異常行動等に対する注意をお願いします。

また、インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究については、本年度においても継続して実施しており、「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に関する研究に対する協力について(依頼)」(平成27年11月20日付け健感発1120第5号・薬生安発1120第1号通知及び同日付け健感発1120第6号・薬生安発1120第2号通知)により研究への協力を依頼しているところですので、本研究の趣旨を御理解いただき、症例情報の収集に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・平成27年度第5回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000103565.html>
- ・平成27年度インフルエンザQ&A：
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa.html>

2 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者への投与について

乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に抗インフルエンザウイルス薬であるラニナミビルオクタン酸エステル水和物又はザナミビル水和物を投与した際にアナフィラキシーがあらわれた国内症例が集積されたため、当該患者への投与についての注意喚起を行う目的で平成27年8月6日に当該医薬品の「使用上の注意」の改訂を指導しました。その改訂内容については既に医薬品・医療機器等安全性情報 No.326（平成27年9月発行）でご紹介したところですが、現在、インフルエンザシーズン中であり、当該医薬品を処方する機会も増えていることから、改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を含めて改訂の概要を再度ご紹介いたします。

成分名	販売名（会社名）
①ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 ②ザナミビル水和物	①イナビル吸入粉末剤20mg（第一三共） ②リレンザ（グラクソ・スミスクライン）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能効果	①②A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

[慎重投与] 乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者

[重要な基本的注意] 本剤は、夾雑物として乳蛋白を含む乳糖水和物を使用しており、乳製品に対して過敏症の既往歴のある患者に投与した際にアナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、投与に際しては十分に注意すること。

ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 10歳 未満	インフルエンザ (食物アレルギー、 気管支喘息、アトピー 性皮膚炎)	20mg 1日間	<p>アナフィラキシー，気管支痙攣 アレルギー歴：牛乳，卵を含む多種類の食物に対するアレルギー</p> <p>投与2日前 午後発熱と軽度の咳。 投与開始日 意識状態問題なし，発熱持続，咳，鼻汁あり，当科受診。インフルエンザB型陽性。 調剤薬局にて本剤を吸入したところ咳と喘鳴あり。目のかゆみ，咳きこみ，呼吸困難を訴え再診。</p> <p>吸入18分後 鼻翼呼吸，陥没呼吸，喘息著明，SpO₂ 88%。眼球充血，眼瞼腫脹，顔の発赤ややあり，母に支えられぐったりした状態。意識は清明。酸素5L，クロモグリク酸ナトリウム，サルブタモール硫酸塩を吸入。</p> <p>吸入20分後 血圧128/67，呼吸困難持続，喘鳴，湿性ラ音あり。 吸入25分後 アドレナリン0.2mL筋注する。すみやかに喘鳴軽快，陥没呼吸等の呼吸困難消失。 吸入35分後 SpO₂ 97% (R/A)，喘鳴，ラ音は残存するも徐々に軽快。血管確保後，経過観察。 吸入70分後 元気になり，水分摂取する。 吸入135分後 喘鳴軽度 (+)。経過観察のため他院に入院。 投与2日後 退院。</p>

臨床検査値

ブリックテスト，薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)，アレルギー (薬剤) 刺激好塩基球活性化試験 (BAT)

	ブリックテスト	DLST	BAT
本剤	陽性	陰性	陽性
乳糖水和物	陽性	陰性	陽性
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	陰性	陰性	陰性
活性代謝物ラニナミビル	陰性	-	-

IgE検査

	投与 約2ヶ月前	投与 約2ヶ月後	投与 約5ヶ月後
総IgE (IU/mL)	551	824	678
牛乳 (UA/mL)	46.80	97.60	66.60

併用薬：モンテルカストナトリウム，エピナスチン塩酸塩，フルチカゾンプロピオン酸エステル

ザナミビル水和物 症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	男 10歳 未満	インフルエンザ B型(喘息, 注 意欠陥多動性 障害, アトピー 性皮膚炎, ア レルギー性鼻 炎)	20mg 1日間	<p>アナフィラキシーショック, 下痢, 呼吸苦 (呼吸困難状態), 顔面紅潮, 脱水, 悪心, 嘔吐, 発熱, 咳嗽</p> <p>アレルギー歴:卵アレルギー, 牛乳アレルギー, 牛乳によるアナフィラキシーショック</p> <p>投与開始日 インフルエンザB型と診断。本剤10mg 1日2回投与開始。アセトアミノフェン200mgも併用。</p> <p>投与1日後 (投与中止日) 下痢を発現。本剤の投与中止。</p> <p>投与中止1日後 午前, 近医を受診。表情は強ばり, チアノーゼはないが, 体温は37.7度あり。呼吸苦, 顔面紅潮, 咳嗽あり。普段は多弁であるが, 質問に返答できず。血圧は正常範囲内, SpO₂は90%, 脈拍は97。アナフィラキシーショックの疑いあり。悪心, 嘔吐も認める。アドレナリン0.2mg筋注, ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100mg+ブドウ糖5% (500) + 塩化ナトリウム20mL投与後, 救急搬送。搬送後, 脱水のため塩化ナトリウム250mLを100mL/h負荷, その後維持液20mL/hで継続。経過観察のため入院。インフルエンザに対してはサルブタモール硫酸塩・プロムヘキシン塩酸塩吸入3回/日投与。呼吸苦, 顔面紅潮は軽快。</p> <p>投与中止2日後 その他の症状も軽快。発熱もなく, アナフィラキシー症状はなく退院するが, 夕方に発熱し再度救急外来を受診。全身状態がよいため, 麻黄湯5g/分2, カルボシステイン1.2g + アンブロキソール塩酸塩1.2g/分3, ツロブテロールテープ1mgを処方し帰宅。</p> <p>投与中止4日後 近医受診。通常状態に回復しており, 特に異常所見なし。</p>
<p>【投与中止1日後】 Cr 0.44 mg/dL, 総IgE 2207 IU/mL, BUN 25.7 mg/dL 卵白: 48.60 UA/mL (基準値: 0.03-0.34), ミルク: 84.00 UA/mL (基準値: 0.03-0.34), αラクトグロブリン: 14.50 UA/mL (基準値: 0.03-0.34), βラクトグロブリン: 12.80 UA/mL (基準値: 0.03-0.34), カゼイン: 73.00, その他: ハウスダスト, ダニ, ネコ, イヌ, スギ, ヒノキ, ランオウ, オボムコイド等: 陽性</p>				
<p>併用被疑薬: アセトアミノフェン 併用薬: モンテルカストナトリウム, ケトチフェンフマル酸塩, プデソニド, クロモグリク酸ナトリウム</p>				