

1 抗インフルエンザウイルス薬の 安全性について

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9日に開催された平成29年度第8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、引き続き、抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無、種類にかかわらず、異常行動についての注意喚起を徹底することが適当とされ、また、異常行動に関連すると考えられる転落死も引き続き報告されており、注意喚起において具体的な説明を行うことの必要性も指摘されました。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29年11月27日付け薬生安発1127第3～7号医薬安全対策課長通知）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するとともに、厚生労働省ホームページの「平成29年度 今冬のインフルエンザ総合対策について」の「平成29年度 インフルエンザQ&A」の異常行動に関連する記載を改訂したところです。

＜具体的な対策＞

原則 ※これまでにも注意喚起を行っている内容

- 小児・未成年者がインフルエンザにかかった時は、抗インフルエンザウイルス薬の種類や服用の有無によらず、少なくとも治療開始後2日間は小児・未成年者を一人にしない

小児・未成年者が住居外に飛び出ないための追加の対策（例） ※新たに示した対策（例）

（1）高層階の住居の場合

- 玄関や全ての部屋の窓の施錠を確実に行う（内鍵、補助錠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で寝かせる（窓に格子がある部屋がある場合）

（2）一戸建ての場合

- （1）に加え、できる限り1階で寝かせる

本稿では、当該調査会で報告された2016／2017シーズン（平成28年9月1日～平成29年8月31日）の抗インフルエンザウイルス薬に係る副作用報告状況の概要等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

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」（研究代表者 川崎市健康安全研究所 岡部信彦所長）による2016／2017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/0000184039.pdf>

(2) 異常な行動及び死亡症例の報告について

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2016／2017シーズンの抗インフルエンザウイルス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10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 抗インフルエンザウイルス薬投与後の異常な行動^{注1} 及び死亡症例報告数

	2016/2017シーズン (H28.9.1～H29.8.31)			2015/2016シーズン (H27.9.1～H28.8.31)		
	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	38	4	約313万人	25	1	約305万人
うち10歳未満	16	1	約131万人	17	0	約147万人
うち10代	3	0	約10万人	0	0	約8.5万人
うち「小児」 ^{注2}	2	0	－	1	0	－
リレンザ	11	1	約197万人	4	1	約255万人
うち10歳未満	1	0	約56万人	0	0	約101万人
うち10代	10	1	約72万人	2	1	約81万人
ラピアクタ	0	4	約27万人	0	3	約29万人
うち10歳未満	0	0	約2万人	0	0	約3万人
うち10代	0	0	約3万人	0	0	約4万人
イナビル	5	1	約475万人	11	2	約392万人
うち10歳未満	0	0	約39万人	0	0	約47万人
うち10代	5	1	約138万人	8	0	約105万人

注1：異常な行動とは、報告された副作用にかかわらず、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、転落等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（調査への御協力のお願い）

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化はないことから、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、抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無、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係る全国的な動向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係る全国的な動向に関する研究に対する協力について（依頼）」（平成29年11月27日付け健感発1127第2号・薬生安発1127第1号通知及び同日付け健感発1127第3号・薬生安発1127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29年度第8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/shingi2/0000183979.html>
- ・平成29年度 今冬のインフルエンザ総合対策について：
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/influenza/index.html>
- ・平成29年度 インフルエンザQ & A：
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakku-kansenshou01/qa.html>

Q.10：インフルエンザにかかったらどうすればよいのですか？

- (1) 具合が悪ければ早めに医療機関を受診しましょう。
- (2) 安静にして、休養をとりましょう。特に、睡眠を十分にとることが大切です。
- (3) 水分を十分に補給しましょう。お茶でもスープでも飲みたいもので結構です。
- (4) 咳やくしゃみ等の症状のある時は、周りの方へうつさないように、不織布製マスクを着用しましょう。
- (5) 人混みや繁華街への外出を控え、無理をして学校や職場等に行かないようにしましょう。

また、小児、未成年者では、インフルエンザの罹患により、急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、ウロウロと歩き回る等の異常行動を起こすおそれがあります。自宅で療養する場合、インフルエンザと診断され治療が開始された後、少なくとも2日間は、小児・未成年者が一人にならないなどの配慮が必要です（Q15を参照）。

Q.14：抗インフルエンザウイルス薬の服用後に、転落死を含む異常行動が報告されていると聞きましたが、薬が原因なのでしょうか？

抗インフルエンザウイルス薬の服用後に異常行動（例：急に走り出す、部屋から飛び出そうとする、ウロウロするなど）が報告されています。また、これらの異常行動の結果、極めてまれですが、転落等による死亡事例も報告されています。

※2009年4月から8件（2017年8月末現在）

抗インフルエンザウイルス薬の服用が異常行動の原因となっているかは不明ですが、これまでの調査結果などからは、

- ・ インフルエンザにかかった時には、医薬品を服用していない場合でも、同様の異常行動が現れること、
 - ・ 抗インフルエンザウイルス薬の種類に関係なく、異常行動が現れること、
- が報告されています。

以上のことから、インフルエンザにかかった際は、抗インフルエンザウイルス薬の種類や服用の有無にかかわらず、異常行動に対して注意が必要です（具体的な注意はQ15を参照）。

Q.15：異常行動による転落等の事故を予防するため、どのようなことに注意が必要でしょうか？

インフルエンザにかかった際は、抗インフルエンザウイルス薬の種類や服用の有無にかかわらず、異常行動が報告されています（Q14を参照）。

小児・未成年者がインフルエンザにかかり、自宅で療養する場合は、抗インフルエンザウイルス薬の種類や服用の有無によらず、インフルエンザと診断され治療が開始された後、少なくとも2日間は、保護者等は小児・未成年者を一人にしないことを原則として下さい。

また、これに加え、異常行動が発生した場合でも、小児・未成年者が容易に住居外に飛び出ないための対策として、例えば、以下のような対策が考えられます。

（1）高層階の住居の場合

- ・ 玄関や全ての部屋の窓の施錠を確實に行う（内鍵、補助錠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で寝かせる（窓に格子がある部屋がある場合）

（2）一戸建ての場合

- ・ （1）に加え、できる限り1階で寝かせる

＜異常行動の例＞

- ・ 突然立ち上がって部屋から出ようとする
- ・ 興奮状態となり、手を広げて部屋を駆け回り、意味のわからないことを言う
- ・ 興奮して窓を開けてベランダに出ようとする
- ・ 自宅から出て外を歩いていて、話しかけても反応しない
- ・ 人に襲われる感覚を覚え、外に飛び出す
- ・ 変なことを言い出し、泣きながら部屋の中を動き回る
- ・ 突然笑い出し、階段を駆け上がりろうとする

「抗インフルエンザウイルス薬服用時」の異常行動の報告

(平成21年(2009年)6月の報告書取りまとめ以降)

＜集計方法＞

医薬品医療機器法において、医薬品の製造販売業者（製薬企業）は、その取り扱う医薬品による副作用による症例を知ったときは、厚生労働大臣に報告することが義務づけられている（副作用報告）。以下の集計は、各シーズンの副作用報告をまとめたもの。

なお、副作用報告は、医薬品との因果関係が不明な症例も含めて報告される。また、抗インフルエンザウイルス薬と異常行動の因果関係は不明とされている。

	2009/2010シーズン		2010/2011シーズン		2011/2012シーズン		2012/2013シーズン	
	異常行動報告数		異常行動報告数		異常行動報告数		異常行動報告数	
	全体	うち死亡	全体	うち死亡	全体	うち死亡	全体	うち死亡
タミフル	50	1	16	0	31	0	31	0
うち未成年	44	0	15	0	20	0	19	0
リレンザ	65	0	8	1	7	0	1	0
うち未成年	62	0	8	1	7	0	1	0
ラピアクタ	未承認	未承認	1	0	4	0	3	0
うち未成年	—	—	1	0	3	0	0	0
イナビル	未承認	未承認	5	0	15	1	2	0
うち未成年	—	—	4	0	15	1	1	0

	2013/2014シーズン		2014/2015シーズン		2015/2016シーズン		2016/2017シーズン		合計	
	異常行動報告数		異常行動報告数		異常行動報告数		異常行動報告数		異常行動報告数	
	全体	うち死亡	全体	うち死亡	全体	うち死亡	全体	うち死亡	全体	うち死亡
タミフル	23	2	24	0	25	0	38	0	238	3
うち未成年	17	0	16	0	18	0	21	0	170	0
リレンザ	5	0	3	0	4	1	11	1	104	3
うち未成年	4	0	3	0	2	1	11	1	98	3
ラピアクタ	1	0	0	0	0	0	0	0	9	0
うち未成年	1	0	0	0	0	0	0	0	5	0
イナビル	10	0	5	0	11	0	5	1	53	2
うち未成年	8	0	3	0	8	0	5	1	44	2

(注) シーズンごとに審議会で報告した資料を集計。異常行動の総数については、シーズンごとの集計後に報告の取り下げや追加の症状の報告等により、現時点で同様の集計を行った場合の件数と若干異なる可能性がある。また、シーズンごとの集計対象期間は若干異なる。

＜各シーズンの集計対象期間＞

- 2009/2010シーズン : 平成21年4月～平成22年6月
- 2010/2011シーズン : 平成22年7月～平成23年9月
- 2011/2012シーズン : 平成23年10月～平成24年8月
- 2012/2013シーズン : 平成24年9月～平成25年8月
- 2013/2014シーズン : 平成25年9月～平成26年8月
- 2014/2015シーズン : 平成26年9月～平成27年8月
- 2015/2016シーズン : 平成27年9月～平成28年8月
- 2016/2017シーズン : 平成28年9月～平成29年8月

「インフルエンザ罹患時」の異常行動の報告

(2015/2016年シーズン, 2016/2017年シーズン)

＜調査方法＞

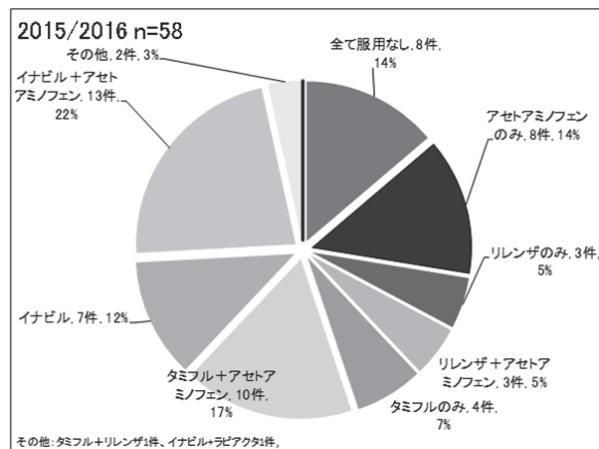
「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に係る全国的な動向に関する研究」¹（研究代表者：川崎市健康安全研究所所長 岡部 信彦）において、インフルエンザウイルス薬の服用の有無によらず、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常行動^(注)を示した患者の報告を医療機関に対して求めている。

(注) 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

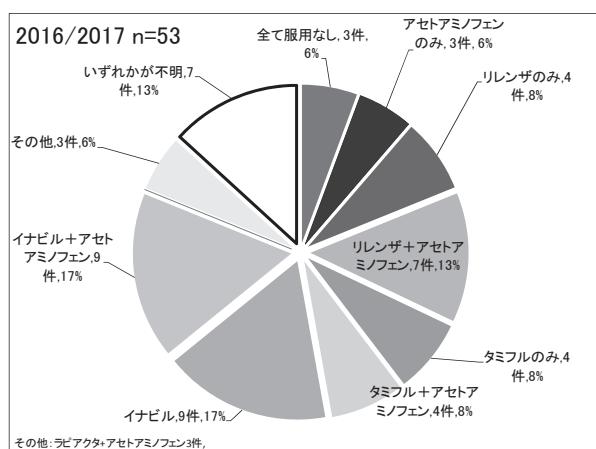
＜研究班まとめ（概略）＞

- ・抗インフルエンザウイルス薬の種類、使用の有無と異常行動については、特定の関係に限られるものではないと考えられた。
- ・異常行動による重大な転帰の発生を抑止するために、抗インフルエンザウイルス薬の処方の有無に関わらず、インフルエンザ発症後の異常行動に関して、注意喚起を行うことが必要であると考えられる。

○2015/2016年シーズン



○2016/2017年シーズン



¹ 2014/2015年シーズン以前の報告件数は、平成29年11月9日 平成29年度第8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の資料3-1を参照。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-2015/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000184039.pdf>

抗インフルエンザウイルス薬に関する安全対策の経緯

- 平成19年（2007年）2月に、タミフルを服用した中学生が自宅マンションから転落死する事例が報道されたことを踏まえ、予防的な安全対策として、タミフルの処方の有無にかかわらず、自宅において療養を行う場合、
 - (1) 異常行動の発現のおそれについて説明すること、
 - (2) 少なくとも2日間一人にならないよう配慮すること、を患者・家族に説明するよう、医療関係者に注意喚起を行った。
- その後、タミフルの服用後に10代の患者が2階から転落して骨折したとする症例が報告されたことから、平成19年（2007年）3月に、タミフルの添付文書の「警告」の欄に、10代の患者にはハイリスク患者と判断される場合を除き、原則として使用を差し控える旨等を追記した（以下の枠囲み参照）。加えて、製薬企業に対し、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、注意喚起を行うよう指導を行った。

警告（抜粋）

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。

- また、平成19年（2007年）12月の厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえ、リレンザ等についても、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、自宅において療養を行う場合には少なくとも2日間一人にならないよう配慮することを説明すること等を追記した（ただし、10代の患者への使用を原則として差し控える旨の記載は行われていない。）。
- なお、平成22年（2010年）1月、平成22年（2010年）9月にそれぞれ製造販売が承認されたラピアクタ及びイナビルの添付文書の記載は、リレンザと同様のものとなっている。
- タミフルの服用と異常行動等との因果関係については、安全対策調査会等において、疫学調査等の結果に基づき検討が行われ、平成21年（2009年）6月に報告書¹がとりまとめられた。
- 同報告書では、タミフルと異常行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難であるなどとして、タミフルの10代への使用差控えを含むそれまでの予防的な対策を継続することが適当とされた。
- 平成21年（2009年）の検討結果がとりまとめられた後も、シーズンごとの異常行動に関する副作用の報告状況等を安全対策調査会に報告している。

¹ リン酸オセルタミビル（タミフル）について（平成21年6月16日 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） <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-attach/2009/06/s0616-5.html>