

小児科診療 UP-to-DATE

2019年2月27日放送

抗インフルエンザ薬の安全対策上の大きな変更について

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
主査 武内 聡

今年度、タミフル等の抗インフルエンザウイルス薬の安全対策について総括的な議論を行った結果、大きく次の2点を変更いたしました。1点目は、これまで10代の患者に対してとられていたタミフルの原則使用差し控え措置を見直し、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を行うこととしたことです。2点目は、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発現のおそれがあることを改めて確認し、これまで以上に注意喚起を徹底することとしたことです。それでは、詳細についてご説明いたします。

まず、これまでの抗インフルエンザウイルス薬に関する安全対策の経緯についてご説明いたします。平成19年に、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した事例が大きく報道されました。当時、タミフル服用と異常行動との因果関係は不明でしたが、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、タミフル服用後に異常行動が発現するおそれがあることについて医療関係者に注意喚起を行いました。さらに、タミフルの添付文書の「警告」の項に、ハイリスク患者と判断され

抗インフルエンザウイルス薬の安全対策

経緯

- 平成19年** タミフルを服用した10代の患者の転落死を受けた予防的措置
 - ・ タミフルの添付文書の「警告」に、10代の患者への原則使用差し控え措置を記載
 - ・ タミフル服用後の異常行動について、「緊急安全性情報(イエローカード)」を配布
- 平成21年** 報告書とりまとめ(安全対策調査会)
 - ・ タミフルと異常な行動の因果関係に明確な結論を出すことは困難
- 平成21年~** 毎年の安全対策調査会における検討
 - ・ タミフルの10代の患者への原則使用差し控え措置を含む安全対策措置を継続
- 平成30年** 約10年間の科学的知見の総括
 - ・ 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が発現
 - ・ 異常行動の発現頻度は10代と10歳未満とで明確な差はない

検討結果 地方患者100万人当たりの年齢別での報告例数 (2009/2010シーズン~2016年3月)

	0~4歳	5~9歳	10歳代	20歳以上	合計
服用なし	4.5	8.9	8.0	0.6	4.8
服用あり(全例)	4.5	5.0	4.4	0.5	2.8
タミフル	4.6	5.8	6.5	0.7	3.1
リレンザ	1.8	1.5	4.8	0.0	2.9
ソビアック	93.6	33.4	38.5	3.7	11.7
イナビル	10.6	6.4	3.7	0.2	2.6

・ タミフルのみに異常行動との明確な因果関係があるとは言えない
 ・ 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べき
 → 添付文書の改訂指示 (平成30年8月21日付「医薬安全対策課長通知」)
 ・ インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起用資材の作成

出典: 日本医療研究開発機構医薬品安全対策部(医薬品安全対策部)「インフルエンザウイルス薬の異常行動に関する科学的知見に基づく安全対策」(平成29年度) 山形県健康安全推進課(平成29年度) 関係(注)

る場合を除き、10代の患者に対しては原則として使用を差し控えることとする旨、追記するとともに、「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、タミフル服用後の異常行動について注意喚起を行いました。

なお、当時、タミフルが主に処方されていたこともあり、このような注意喚起はタミフルのみ行われ、これまで、タミフル以外の抗インフルエンザウイルス薬においては、10代の患者に対する原則使用差し控え措置をとることはなく、異常行動等に係る注意喚起を、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載してきました。

その後、タミフル服用と異常行動及び突然死との関係について、薬事・食品衛生審議会薬事分科会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会、並びに、別途その下に設置されたワーキンググループにおいて、検討いただきました。非臨床試験、疫学調査、臨床試験等の結果に基づいた検討が行われ、平成21年に報告書が取りまとめられましたが、この報告書においては、タミフル服用と異常行動との因果関係についての明確な結論を出すことは困難とされ、10代の患者に対するタミフルの原則使用差し控えを含む安全対策措置は、継続することが適切とされました。

このような検討結果が取りまとめられた後も、安全対策調査会では、毎年、前インフルエンザシーズンの異常行動などの副作用報告の状況、及び疫学調査の結果等について、報告がなされ、次のインフルエンザシーズンに向けた注意喚起のあり方が議論されてきましたが、平成29年度までの安全対策調査会では、現行の注意喚起を継続することが妥当と判断されてきました。一方で、約10年にわたる知見の集積がみられることから、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近年指摘されておりました。

このような経緯を踏まえ、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月及び7月に安全対策調査会が開催され、審議がなされました。

それでは、それらの安全対策調査会での検討内容についてご紹介いたします。報告書がとりまとめられた平成21年以降の非臨床研究及び約10年にわたる疫学研究等の科学的な知見を総括し、改めて報告書をまとめていただいた結果、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が発現すること、また、タミフル及び他の抗インフルエンザウイルス薬ともに、異常行動の発現頻度は10代と10歳未満とで明確な差がないことが確認されました。それらの結果を踏まえ、タミフルのみに異常行動との明確な因果関係があるとは言えないこともあわせて確認されました。

一方で、タミフルのみ積極的に10代の患者に対する原則使用差し控えの予防的措置をとることについては、タミフル以外の抗インフルエンザウイルス薬がタミフルより安全だと誤って理解されることにつながり、他の抗インフルエンザウイルス薬服用者を含むインフルエンザ罹患患者全体に対する異常行動への注意喚起が軽視されるおそれがあること、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代に対する投与の必要性が指摘されており、治療機会の損失につながるおそれがあることといった懸念が示されました。これらのことを考慮し、タミフルのみ積

極的に 10 代の患者に対する原則使用差し控えの予防的措置をとる必要性は現時点では乏しく、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べきであるとされました。

また、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が発現することから、インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起について、より一層、医療関係者、保護者等に周知する必要があることが指摘されました。

これらを受け、厚生労働省としては、平成 30 年 8 月 21 日付けで、全ての抗インフルエンザウイルス薬の添付文書について改訂指示通知を発出いたしました。改訂の要点は次の 3 点です。

1 点目として、タミフルの「警告」の項から、10 代の患者に対する原則使用差し控えに関する記載を削除することといたしました。

2 点目としては、全ての抗インフルエンザウイルス薬の「重要な基本的注意」の項に、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が発現のおそれがある旨を追記することとし、また、患者や家族に対してインフルエンザ罹患時には異常行動が発現のおそれがあること、及び、自宅において療養を行

抗インフルエンザウイルス薬に関する注意喚起		
抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂		
改訂前 (タミフルのみ)	改訂後 (H30.8.21~) 全ての抗インフルエンザウイルス薬	改訂前 (タミフル以外)
警告 ・ 10 代の患者への原則使用差し控え ・ 異常行動に関する注意喚起	-	-
重要な基本的注意	・ 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、異常行動を発現するおそれがある ・ 異常行動による転落等の事故を防止するための対策を講じるよう、患者・家族に対し説明を行う ・ 重症の異常行動は、就学以降の小児・未成年者の男性、発熱から 2 日間以内発現することが多い	・ 異常行動に関する注意喚起
重大な副作用 ・ 精神・神経症状 (異常行動を含む)	・ 因果関係は不明であるため、インフルエンザ罹患時には、異常行動があらわれることがある	-

インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起用資材の作成

・ 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が発現のおそれがある
・ 異常行動による転落等の事故を防止するために、発熱から少なくとも 2 日間は、住居外へ飛び出さないための対策を講じる

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を医療関係者が説明する旨を記載することといたしました。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、が知られている旨もあわせて記載することといたしました。

3 点目としては、抗インフルエンザウイルス薬の「重大な副作用」の項に、因果関係は不明であるものの、との前提を記載した上で、インフルエンザ罹患時には、異常行動があらわれるおそれがある旨を追記することといたしました。

続きまして、インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起について、ご紹介いたします。安全対策調査会において、インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起について、より一層、医療関係者や保護者に周知する必要がある旨指摘されたことを踏まえ、日本小児科学会、及び、日本小児科医会等のご協力の下、注意喚起用の資材を作成いたしました。

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、異常行動が報告されていること、異常行動は、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などを盛り込み、異常行動による転落等の事故を防止するために、発熱から少なくとも2日間は、住居外へ飛び出さないような対策を講じるよう、具体的な方策を示したイラストとともに、医療関係者及びインフルエンザの患者さんやご家族の方向けに注意喚起資材を作成しております。

これらの注意喚起資材は、厚生労働省のホームページからもダウンロードできますので、インフルエンザ罹患時の異常行動に関する注意喚起の一助としてご活用ください。

今シーズンは、インフルエンザが非常に流行しておりますが、インフルエンザにかかった際には、抗インフルエンザウイルス薬を飲まなくても、また、どんな抗インフルエンザウイルス薬を飲んだとしても、異常行動があらわれるおそれがあることをご理解いただき、万が一の事故が生じないように、引き続き、注意喚起を徹底していただければ、と思います。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>