

1

抗インフルエンザウイルス薬の 安全対策について

1. はじめに

平成19年、抗インフルエンザウイルス薬であるタミフルを服用した中学生が転落死するという事例が2例大きく報道されたことから、タミフル服用後に異常行動の発現のおそれがあることについて、因果関係は不明であるものの、医療関係者に注意喚起を行いました。さらに、予防的措置として、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旨を追記するとともに、「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。

その後、タミフル服用と異常行動との関係について、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（以下「安全対策調査会」という。）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、非臨床試験、疫学調査、臨床試験等の結果に基づき検討が行われ、平成21年に報告書がとりまとめられました。

そ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代に対する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当とされました。

なお、タミフル以外の抗インフルエンザウイルス薬については、10代に対する原則使用差し控えという安全対策措置はとられておらず、異常行動に係る注意喚起は、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載されていました。また、安全対策調査会においては、前インフルエンザシーズンの異常行動の副作用報告の状況、疫学調査の結果等に基づき毎年審議を行い、平成29年までの安全対策調査会では、タミフルの10代に対する原則使用差し控えを含む現行の安全対策措置を継続することが妥当と判断されました。一方、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、本年（平成30年）5月16日及び7月13日の安全対策調査会において審議がなされ、この結果に基づき、抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂及びインフルエンザ罹患時の異常行動に対する注意喚起資材の作成がなされましたので、その内容を紹介します。

2. 安全対策調査会での検討内容について

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の明確な因果関係があるとは言えないことが確認されました。

- (1) 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していること
- (2) 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はないこと

これらのことから、次の懸念を考慮して、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。

- (1) 10代の患者に対する原則使用差し控えというタミフルのみに強い注意喚起を行う状況は、他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に対する異常行動への注意喚起が軽視される懸念
- (2) 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、10代の患者に対する原則使用差し控え措置を予防的措置として講じることが、治療機会の損失につながる懸念

一方、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していることから、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も指摘されました。

3. 抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂について

以上の議論を踏まえ、平成30年8月21日に抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂指示通知を发出了しました。改訂の概要は以下の通りです。

- (1) 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。
- (2) 全ての抗インフルエンザウイルス薬について、「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の発現のおそれがある旨、及び以下の内容を患者、家族に対し説明する旨を追記する。
 - 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また、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、が知られている旨を追記する。
- (3) 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、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旨を追記する。

4. 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

日本小児科学会、日本小児科医会等の協力の下、医療関係者向け及び患者等向けの注意喚起資材を図1のとおり作成しました。



図1 医療関係者向け及び患者等向けの注意喚起資材

5. おわりに

今回の抗インフルエンザウイルス薬の添付文書の改訂では、タミフルの10代の患者に対する原則使用差し控え措置を見直しましたが、インフルエンザ罹患時には、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、異常行動があらわれるおそれがあることを踏まえ、インフルエンザ患者及びその家族に適切な説明を行う必要があります。医療関係者は、今回の改訂の主旨をご理解いただくとともに、引き続き、インフルエンザ罹患時の注意喚起において適切な対応がなされるようご協力をお願いいたします。

6. 参考情報

- 平成30年度第1回薬事・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（平成30年5月16日開催）
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000206683.html>
- 平成30年度第4回薬事・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（平成30年7月13日開催）
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000213222_00001.html
- 「使用上の注意」の改訂について（薬生安発0821第1号 平成30年8月21日付）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000345399.pdf>