

## 【参考資料】

- 参考資料1 インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ(平成19年2月28日厚生労働省)…………… P 1
- 参考資料2 タミフル服用後の異常行動について(緊急安全性情報の発出の指示)(平成19年3月20日厚生労働省医薬食品局安全対策課)…………… P 3
- 参考資料3 リン酸オセルタミビル(タミフル)の副作用報告等を踏まえた当面の対応に関する意見(平成19年4月4日平成19年度第1回医薬品等安全対策部会安全対策調査会)…………… P 10
- 参考資料4 リン酸オセルタミビルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ(基礎WG)における調査検討の状況について(報告)(平成19年6月16日平成19年度第2回医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料)…………… P 12
- 参考資料5 リン酸オセルタミビルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ(臨床WG)における調査検討の状況について(報告)(平成19年6月16日平成19年度第2回医薬品等安全対策部会安全対策調査会資料)…………… P 14
- 参考資料6 タミフルカプセル75、同ドライシロップ3%の添付文書…………… P 15、21
- 参考資料7 シンメトレル錠50mg、同錠100mg、同細粒10%の添付文書…………… P 27
- 参考資料8 リレンザの添付文書…………… P 31
- 参考資料9 MINUTES OF THE PEDIATRIC ADVISORY COMMITTEE  
(米国FDAの小児諮問委員会の勧告内容(仮訳付き)) P 37



平成19年2月28日

厚生労働省

インフルエンザ治療に携わる医療関係者の皆様へ  
(インフルエンザ治療開始後の注意事項についてのお願い)

- 今月に入り、抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル（販売名：タミフル）を服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道されております。これら2例については、現在、情報収集を行っており、タミフルの使用との関係を含め専門家による十分な検討を行うこととしております。
- タミフルの使用と精神・神経症状の発現の関係については、別紙〔参考〕の2及び3に記載したように、これまで専門家による検討や調査を行ってきたところです。それらを踏まえると、タミフルの使用と精神・神経症状に起因するとみられる死亡との関係については否定的とされていることなどから、現段階でタミフルの安全性に重大な懸念があるとは考えておりませんが、今シーズンは更に詳細な検討を行うための調査を実施しております。
- 以上のような状況の下において、現在のところタミフルと死亡との関係については否定的とされておりますが、インフルエンザウイルスに感染した場合、別紙〔参考〕の4のとおりタミフルの販売開始以前においても異常言動の発現が認められており、また、まれに脳炎・脳症を来すことがあるとの報告もなされていることから、以下の点について御配慮いただきたくお願いいたします。

万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、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、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

が適切であると考えられます。

このため、インフルエンザ治療に携わる医療関係者においては、患者・家族に対し、その旨説明を行っていただきたい。

## 〔参考〕

- 1 タミフルによる「精神・神経症状」については、因果関係は明確ではないものの、医薬関係者に注意喚起を図る観点から、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。」と追記するとともに、医師、薬剤師等の医薬関係者への情報提供等を行うよう、製造販売業者（中外製薬株式会社）に対し指示した。
- 2 異常行動によるものを含め、平成18年末までに、タミフルを服用した16歳以下の小児16例（治験時の1例を含む。）の死亡が報告されているが、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ける議論や、小児科、呼吸器科等の専門家からの意見聴取等によれば、これらについて、タミフルと死亡との関係は否定的とされている。  
 《平成17年度第1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（平成18年1月27日開催）参考資料4-4》  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0127-9d04.pdf>
- 3 また、平成17年度厚生労働科学研究「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」（主任研究者：横田俊平（横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学教授））の報告書によると、約2,800名の小児等を対象に、異常言動の発現について、タミフル未使用群とタミフル使用群を比較したところ、統計学的に有意な差は見られなかったと報告されている（より詳細な検討を行うため、今シーズンも調査が実施されている。）。  
 《厚生労働科学研究費補助金平成17年度分担研究報告書「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」》  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/10/dl/tp1020-2.pdf>
- 4 さらに、タミフルの販売開始（平成13年2月）以前である平成11年1月から3月までを調査期間として行われた厚生省（当時）によるインフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症の実態把握調査の報告によると、脳炎・脳症の状況及び経過として、意識障害、痙攣、異常行動等の精神・神経症状に係る記載が認められる。  
 《平成11年6月25日付け「インフルエンザの臨床経過中に発生した脳炎・脳症について」》  
[http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1106/h0625-2\\_11.html](http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1106/h0625-2_11.html)

平成19年3月20日

厚生労働省

医薬食品局安全対策課

## タミフル服用後の異常行動について (緊急安全性情報の発出の指示)

### 1. 製品の概要

一般名：リン酸オセルタミビル

販売名：①タミフルカプセル75

(効能・効果) (A型又はB型インフルエンザウイルス感染症及びその予防)

②タミフルドライシロップ3%

(A型又はB型インフルエンザウイルス感染症)

薬効分類：抗ウイルス剤

製造販売業者：中外製薬株式会社

国内供給量：約860万人分(平成17年度冬シーズン)

### 2. 経緯

(1) リン酸オセルタミビル(タミフル)は、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症(カプセル剤については、その予防を含む。)の適応を有する経口薬である。我が国では、平成13年2月から販売されている。

(2) タミフルによる「精神・神経症状」については、因果関係は明確ではないものの、医薬関係者に注意喚起を図る観点から、平成16年5月、添付文書の「重大な副作用」欄に「精神・神経症状(意識障害、異常行動、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて適切な処置を行うこと。」と追記した。

(3) 今年2月に入り、タミフルを服用したとみられる中学生が自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例が2例報道された。このことなどを受け、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断され治療が開始された後は、タミフルの処方の有無を問わず、異常行動発現のおそれがあることから、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、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が適切と考え、2月28日、その旨を患者・家族に対し説明するよう、インフルエンザ治療に携わる医療関係者に注意喚起した。

- (4) 上記(3)のような予防的な対応を行ってきたが、本日(3月20日)、タミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例が1例報告された。また、本日(3月20日)、2月上旬にタミフルの服用後に12歳の患者が2階から転落して骨折したとする症例についても報告がなされた。

これら個々の症例の評価は、今後の詳細な情報を受けて行われるが、タミフル服用後に発現したという事実が確認されたことから、今般、添付文書を改訂するとともに、「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、更に医療関係者の注意を喚起するよう、中外製薬株式会社に指示したところである。

### 3. 対応

#### (1) 厚生労働省

中外製薬株式会社に対し、添付文書の改訂、「緊急安全性情報」の作成及び医療機関等への配布を指示した。

#### (2) 中外製薬株式会社

ア 「緊急安全性情報」を配布し、下記イの添付文書の改訂内容を医療機関等に対し、速やかに伝達する。

##### イ 添付文書の改訂内容

現行の「警告」欄の記載を次のように変更し、あわせて「使用上の注意」を整備する。

##### 【タミフルカプセル75】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。
2. 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。

3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【タミフルドライシロップ3%】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。
2. 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。

3. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

【参考：製造販売業者照会先】

中外製薬株式会社  
医薬情報センター  
TEL：0120-189-706

(照会先)

医薬食品局安全対策課  
TEL：03-5253-1111  
内線2749

# 緊急安全性情報

## タミフル服用後の異常行動について

抗インフルエンザウイルス剤、タミフルカプセル75、タミフルドライシロップ3%につきましたは、今年2月に入り、タミフルを服用したとみられる10代のインフルエンザ患者様が、自宅で療養中、自宅マンションから転落死するという痛ましい事例があったことから、2月28日、厚生労働省は、医療関係者に注意喚起を行ったところです。弊社におきましても、インフルエンザ治療開始後の注意事項についてご説明いただくようお願いして参りました。

しかしながら、3月20日、タミフルの服用後に10代の患者様が2階から転落して骨折したとする症例が2例報告されたことから、本剤の使用に際しましては、特に下記の点に十分注意下さいますようお願い申し上げます。

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。

3月20日に報告された2例を紹介いたします。

【異常行動】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 10代	B型インフルエンザウイルス感染症	150mg 1日間	投与前日 投与開始日	<p>発熱発現。 医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、昼と夜に本剤内服。 深夜、1階で母親とともに就寝。約30分後、突然2階に駆け上がったが、母親が連れ戻す。その後、もう一度2階に駆け上がり、母親が追いかけたが間に合わず、ベランダから飛び降りる。 右足かかと骨折。その他の検査で異常なし。</p> <p>受診時は、受け答えができる状態で、飛び降りた時の記憶はないとのこと。 解熱剤（アセトアミノフェン錠）が処方されていたが、服用の有無は確認できず。 以前より、寝ぼけて歩き回ったり、意味のわからないことを言ったりすることが、年2～3回みられていた。 一昨年、かぜの高熱時熱せんもう（部屋をうろつく、意味不明な発言）がみられた。</p>	回復
併用薬：アセトアミノフェン					

【異常行動】：国内報告

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 10代	B型インフルエンザウイルス感染症	150mg 1日間	投与開始日  投与2日目 (投与中止日)  投与中止2日目 投与中止8日目	<p>37.8℃の発熱発現。医療機関でB型インフルエンザウイルス感染症と診断され、本剤を昼と夜内服。 深夜、素足で外に出て50m程先の駐車場に向かって走り出す。父親が家に入れたが、そのまま2階に走って行き、窓を開けて飛び降りた。寝ぼけた様子で土の上に座っており、応答ははっきりせず。 右膝蓋骨骨折。 入院後、インフルエンザ脳症の可能性を考慮し、治療開始。10時間後、独り言、突然笑い出すなどの症状が認められた。 意識清明を確認。 退院。</p> <p>入院時及び回復期の頭部MRI、脳波では明確な所見認めず、回復も早いことから脳症の経過とは考えにくい。</p>	回復
併用薬：プラノプロフェン、塩酸アンブロキシソール					

【警告】の項を以下のように改訂しました。

#### タミフルカプセル75

##### 【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項参照）。
2. 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。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

#### タミフルドライシロップ3%

##### 【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること（〈効能・効果に関連する使用上の注意〉の項参照）。
2. 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。
3. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

緊急欄

緊急安全性情報