

抗インフルエンザ薬タミフルをめぐる状況の報告について

1. 平成 19 年 4 月 4 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 資料から抜粋

- インフルエンザについて……………1
- 医薬品の安全対策について……………10
- タミフルの安全対策の主な経緯……………21
- （参考 1）諸外国（欧米）における添付文書の記載状況……………23
- （参考 2）タミフル使用状況（年次別推定患者数）について……………26
- タミフルの有効性・安全性について……………27
- タミフルの副作用報告の精査について……………37

2. 平成 19 年 4 月 4 日 薬事・食品衛生審議会・医薬品等安全対策部会・安全対策調査会からの意見

- 平成 19 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からの「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」……………40

3. 平成 19 年 4 月 13 日 使用上の注意改訂の指示……………42

4. 平成 19 年 4 月 25 日 医薬食品局安全対策課公表「リン酸オセルタミビル（タミフル）に係る副作用報告等について」……………43

5. 平成 19 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 資料から抜粋

- 議事次第、配付資料一覧、出席委員名簿……………50
- 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）……………54
- 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）……………57
- タミフルの副作用報告の精査について（その 3）……………60

（参考）

- 副作用報告等の処理の流れ……………63

インフルエンザについて

1. インフルエンザについて

- インフルエンザウイルスによる感染症であり、鼻咽頭、のど、気管支などを標的臓器とする。急に発症する38℃以上の発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛などに加えて、咽頭痛、鼻汁、咳などの症状も見られる。
- 大多数の人では特に治療を行なわなくても約1週間で自然治癒するが、乳幼児、高齢者、基礎疾患をもつ人では、気管支炎、肺炎などを併発したり基礎疾患の悪化を招いたりするなどして、最悪の場合死に至ることもある。

(国立感染症研究所 感染症情報センター インフルエンザ Q&A)

2. インフルエンザに対する治療法について

- 早めに治療し、からだを休めることは、自分のからだを守るだけでなく、他の人にインフルエンザをうつさないという意味でも大変重要。一般的な注意点は、以下のとおり。
 - ・ かぜだと考えずに、早めに医療機関を受診して治療を受ける。
 - ・ 安静にして、休養をとる。特に睡眠を十分にとることが大切。
 - ・ 水分を十分に補給する。お茶、ジュース、スープなど飲みたいものでよい。
- インフルエンザに対する特異的な治療として、1998年11月から抗インフルエンザウイルス治療薬が使用できるようになった。また、インフルエンザにかかったことにより、他の細菌にも感染しやすくなるが、このような細菌の混合感染による肺炎、気管支炎などの合併症に対する治療として抗菌薬が使用される。これらの薬の効果については、インフルエンザの症状が出はじめてからの時間や病状により異なるので、使用する、しないは医師の判断となる。

なお、一般の感冒薬（かぜ薬）と言われるものは、発熱や鼻汁、鼻づまりなどの症状をやわらげることはできるが、インフルエンザウイルスや細菌に直接効くものではない。

(国立感染症研究所 感染症情報センター インフルエンザ Q&A)

- 高齢者、慢性肺・心疾患、腎疾患、糖尿病の患者などインフルエンザのハイリスク群や重症例では、発病早期に抗インフルエンザウイルス薬を投与する。
- 肺炎、気管支炎、中耳炎等を合併した場合は、肺炎球菌やインフルエンザ菌を想定した抗菌薬を投与する。
- 対症療法としての安静、保温・保湿、水分と栄養の補給も重要であり、小児の場合解熱薬の使用は慎重を期す。

(今日の治療指針 2004)

3. インフルエンザ患者数、死亡者数の推移

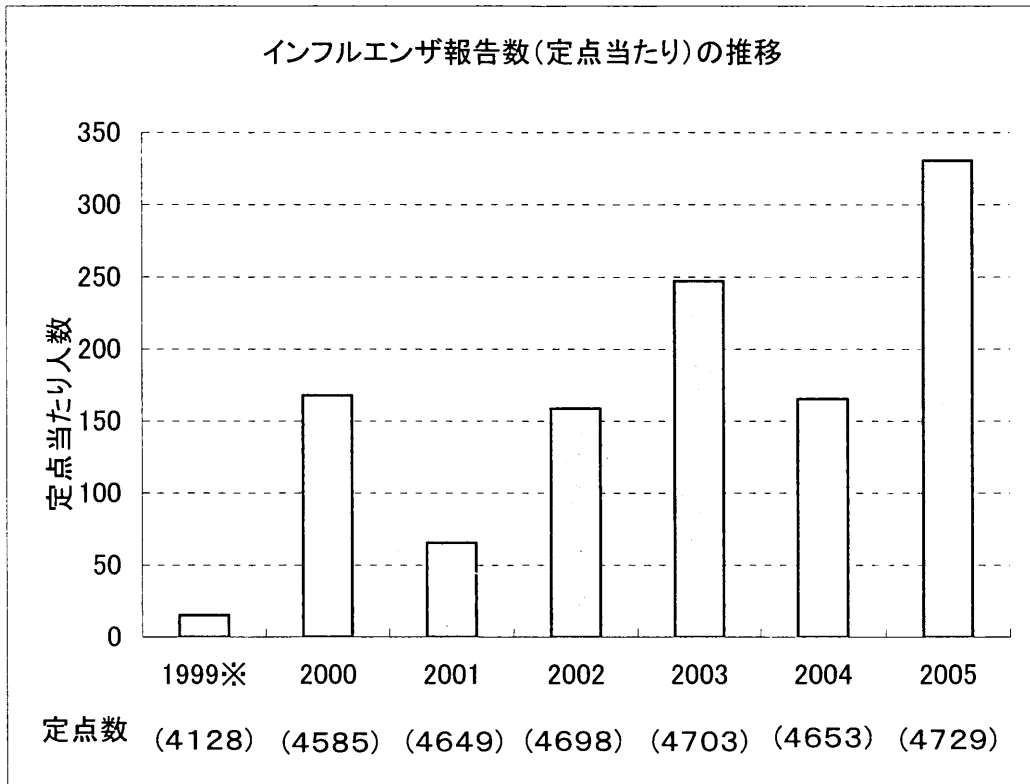
- インフルエンザ報告数（定点当たり）、死亡者数の年次推移等は別紙 1、2 のとおり。

4. インフルエンザ脳症について

- 研究班の調査結果より、我が国ではおよそ次のような状況にあると推定される。(別紙 3 参照)
 - ・ 1 年に 100～300 人の子供がインフルエンザ脳症にかかる。
 - ・ A 香港型の流行時に多発する。
 - ・ 死亡率は約 30%である。過去 2 年間は 15%に減少。後遺症は約 25%に見られる。
- 1 歳をピークとして幼児期に最も多く発生。男女間に差はない。
- 症状としては、意識障害が最も多く、次いでけいれん、麻痺（手足が動かない）、嘔吐、異常行動といったものが見られる。
- 神経症状は、インフルエンザの発熱のはじまりと同じ日（数時間のこともある）か翌日に出現する。
- 異常な言動については、別紙 3 のとおり。

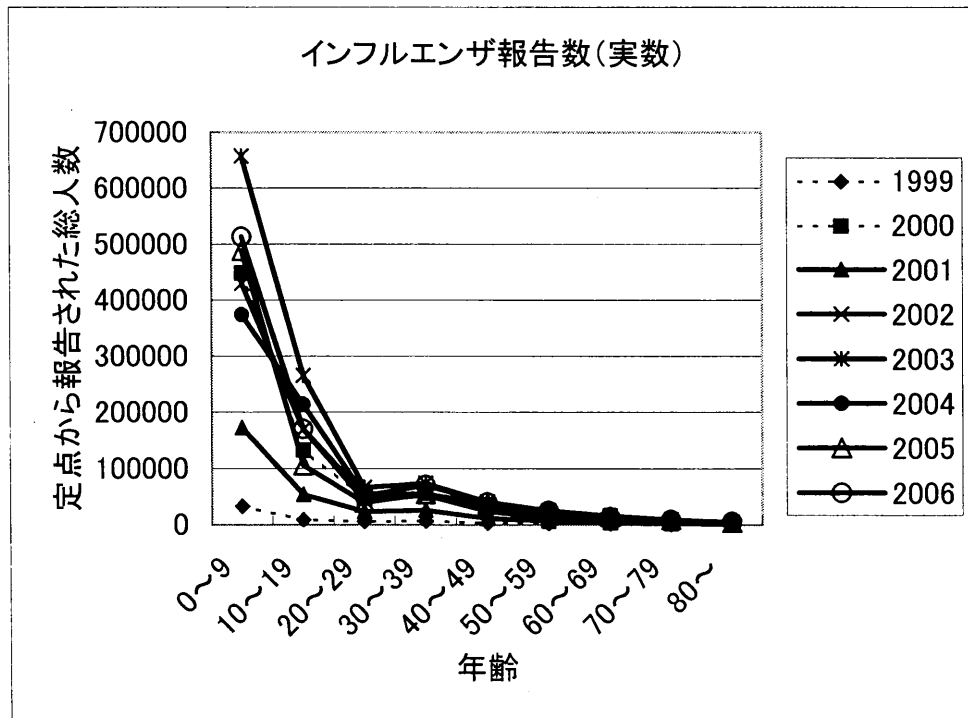
(「インフルエンザ脳症」の手引き(厚生労働省インフルエンザ脳炎・脳症研究班))

別紙 1



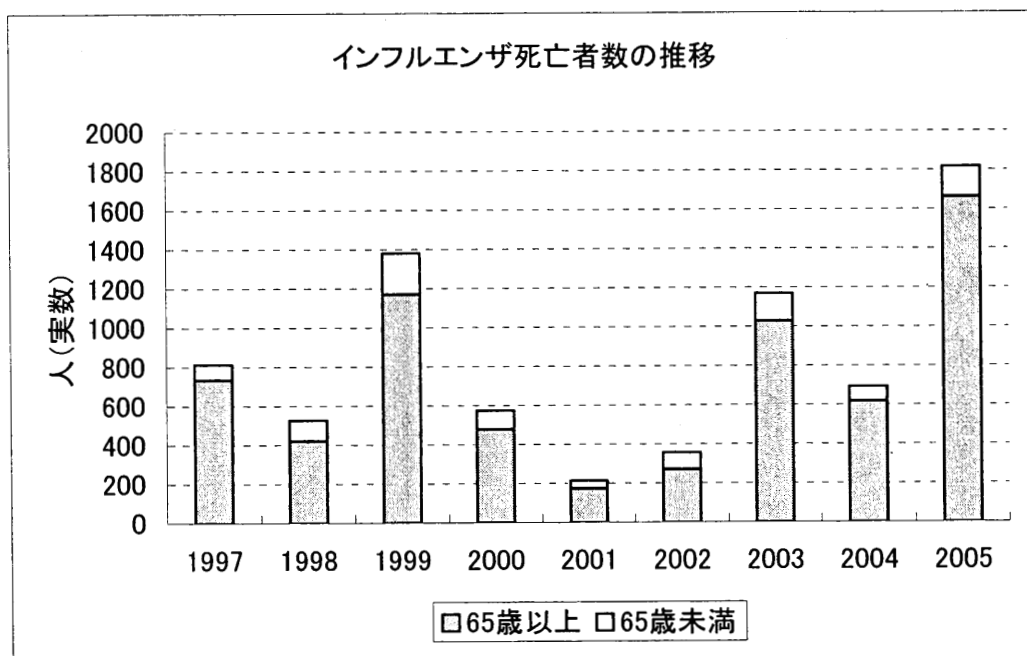
※1999年の報告数は4～12月までの数値

出典: 国立感染症研究所 感染情報センター



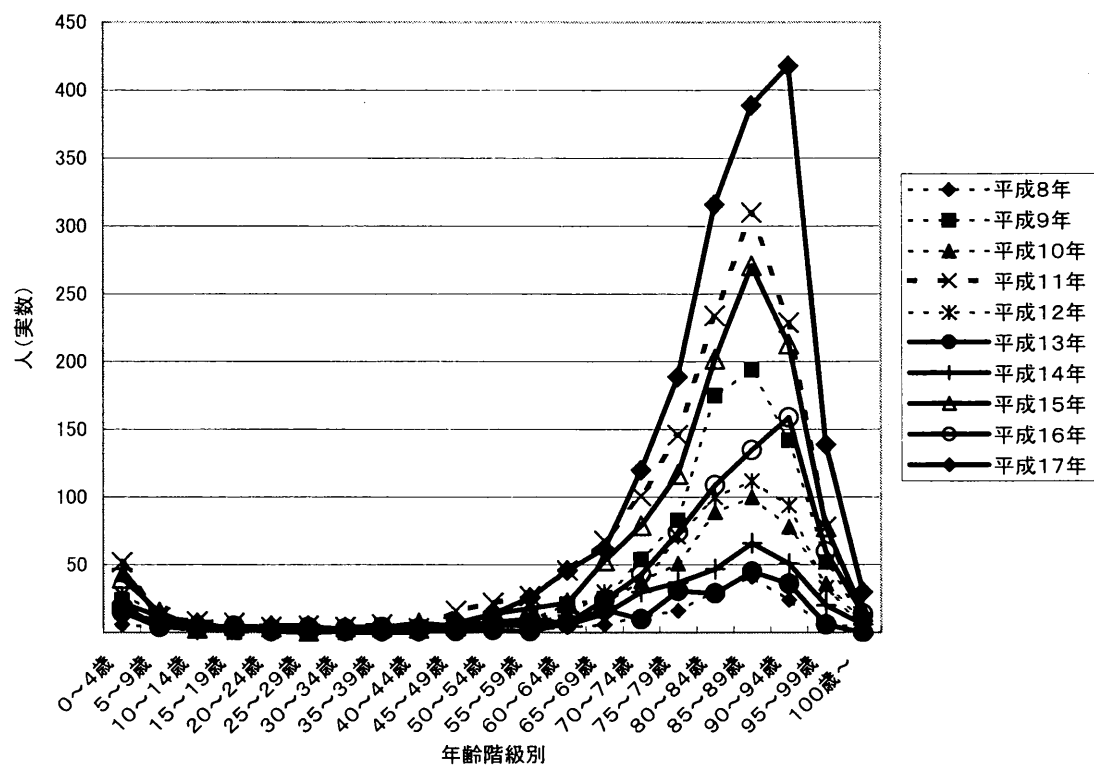
※1999年の報告数は4～12月までの数値

出典: 国立感染症研究所 感染情報センター

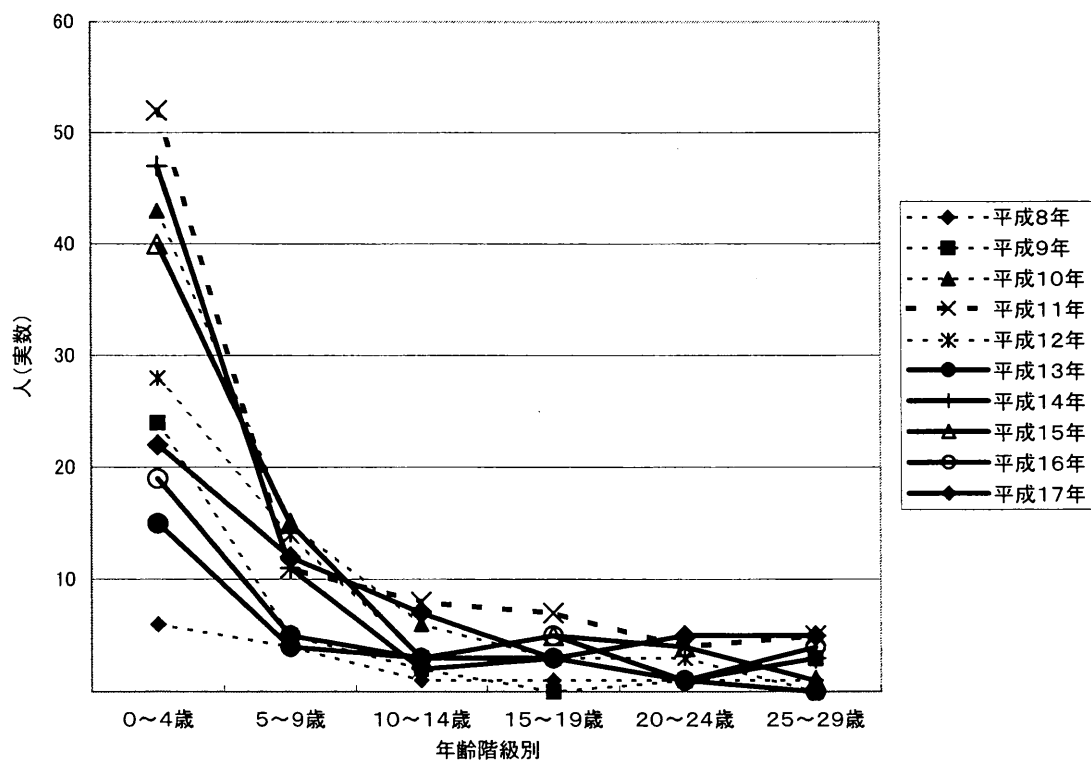


出典:厚生労働省「人口動態調査」

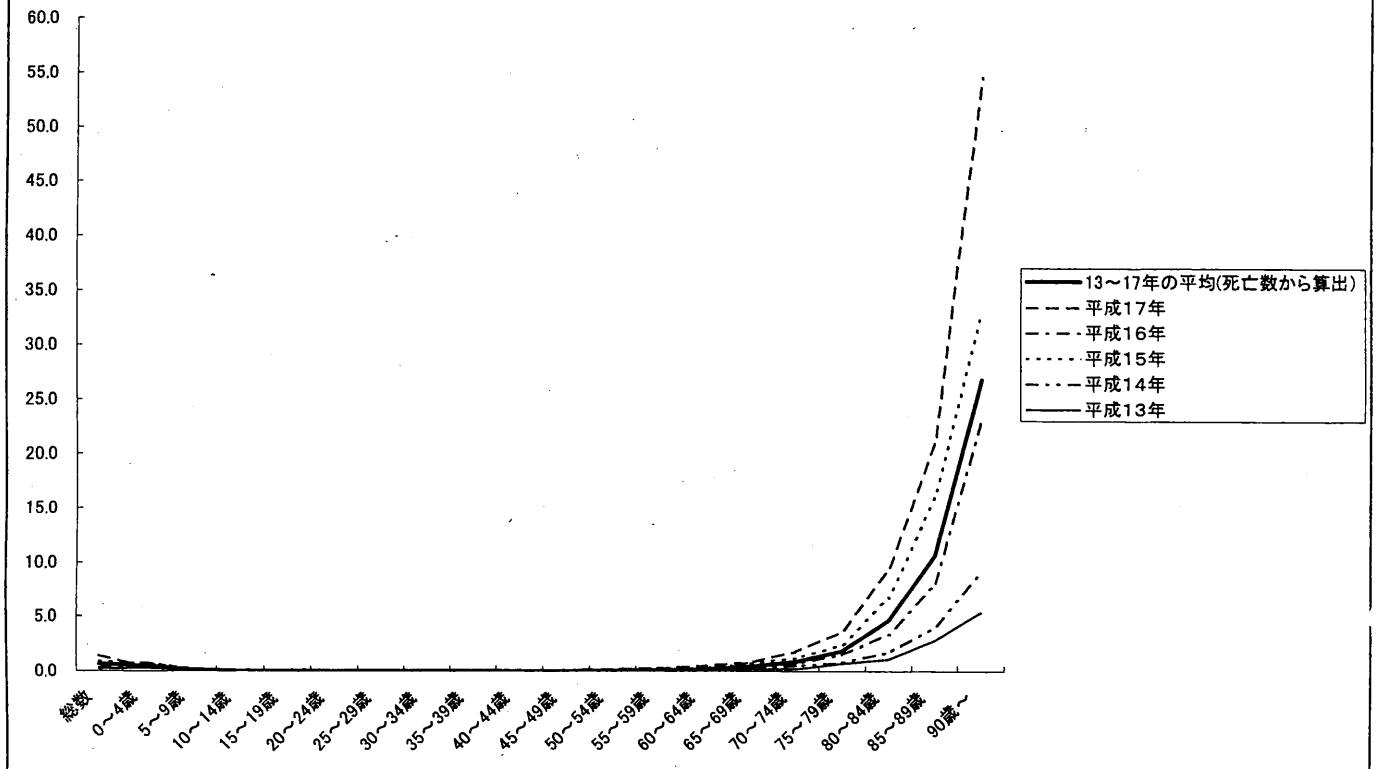
インフルエンザによる死亡者数



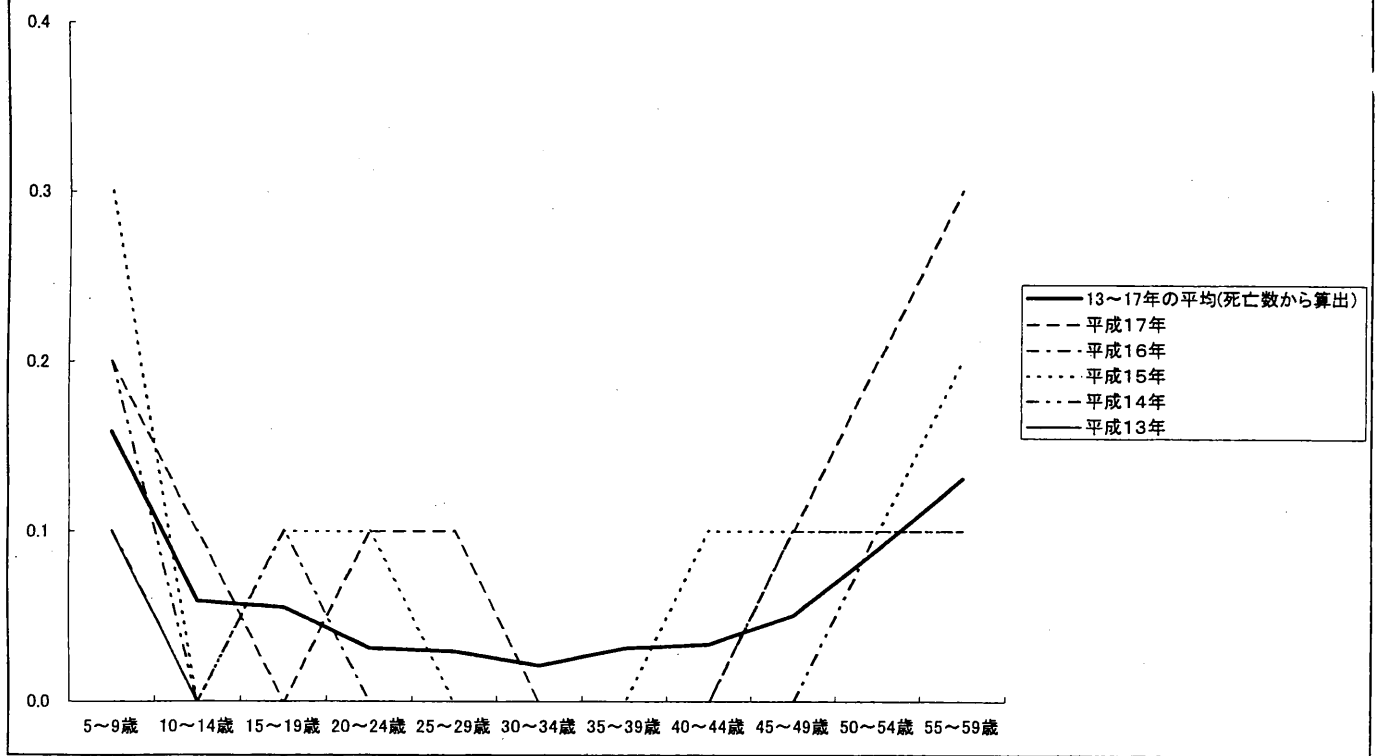
インフルエンザによる死亡者数(29歳以下)



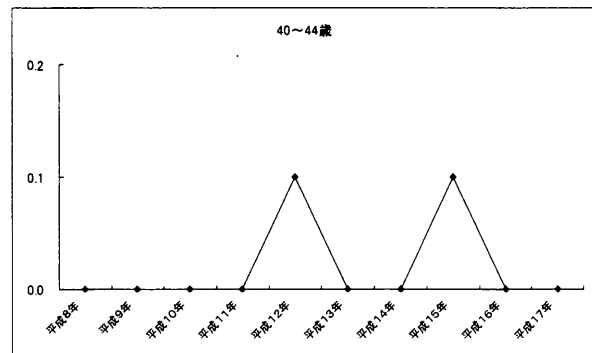
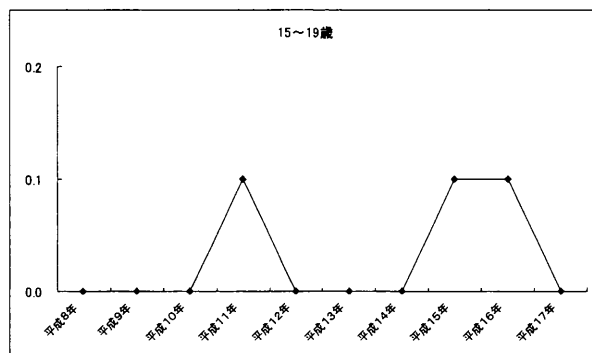
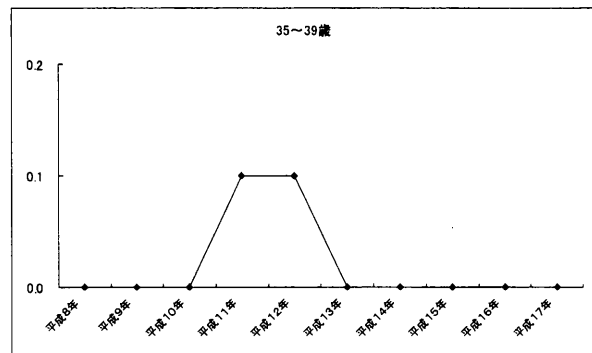
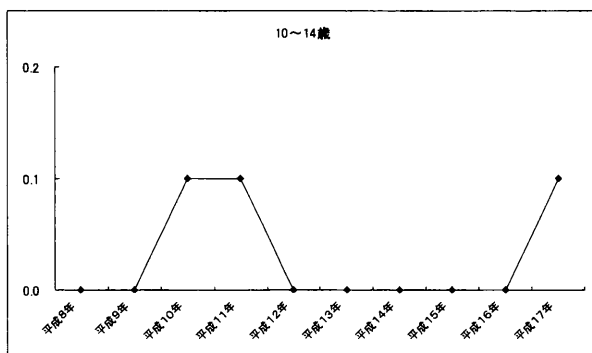
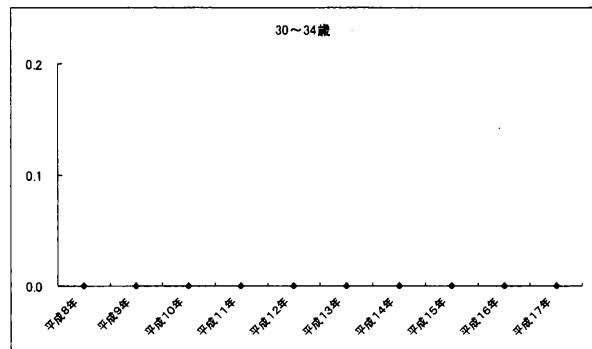
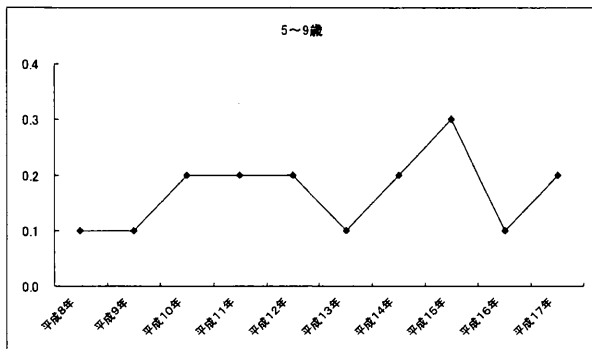
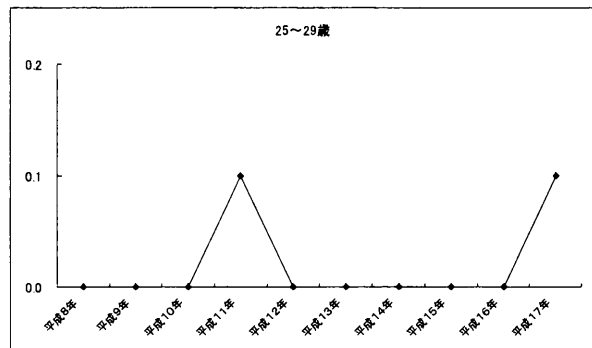
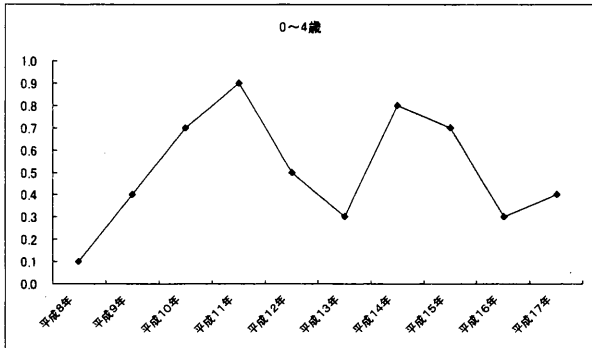
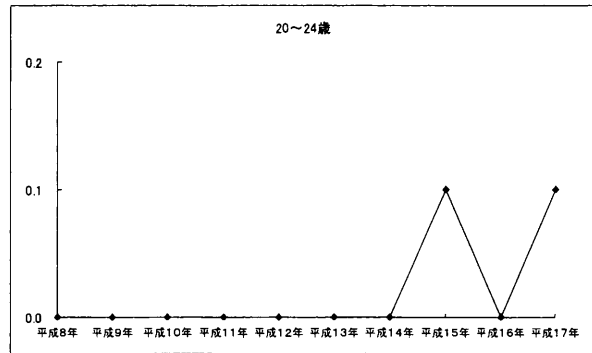
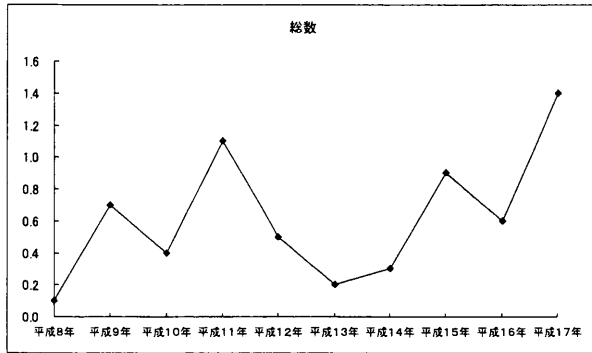
平成13年～17年の年齢階級別インフルエンザの死亡率(人口10万対)



平成13年～17年の年齢階級別インフルエンザの死亡率(人口10万対)
(5歳～59歳)



インフルエンザの死亡率(人口10万対)の年次別グラフ



インフルエンザの死亡率(人口10万対)の年次別グラフ

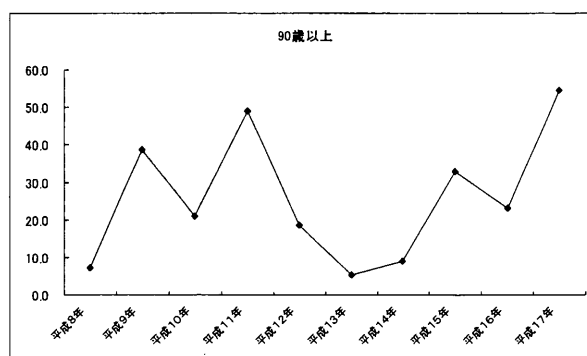
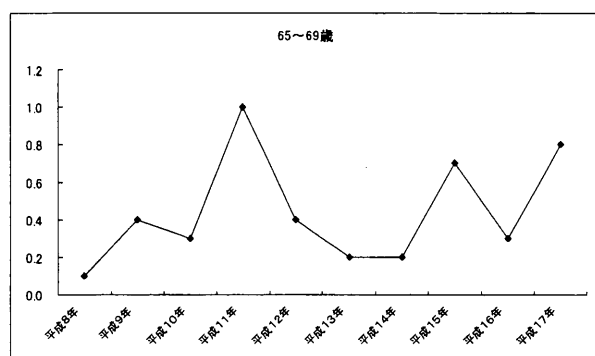
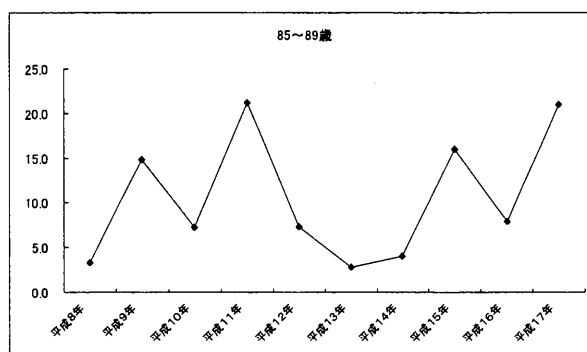
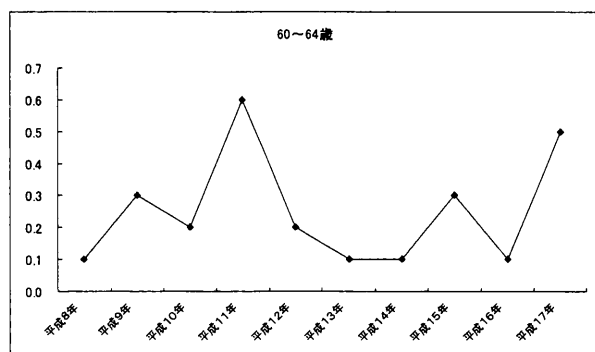
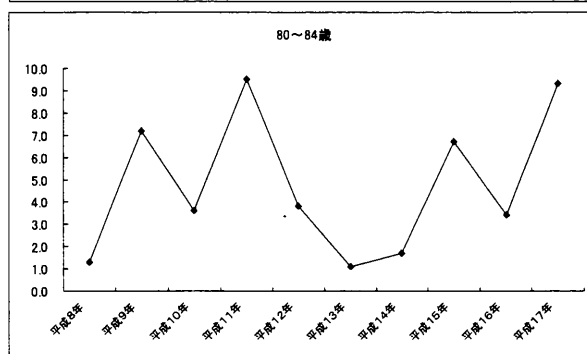
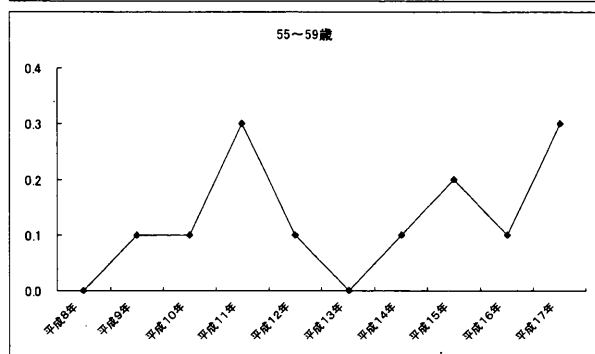
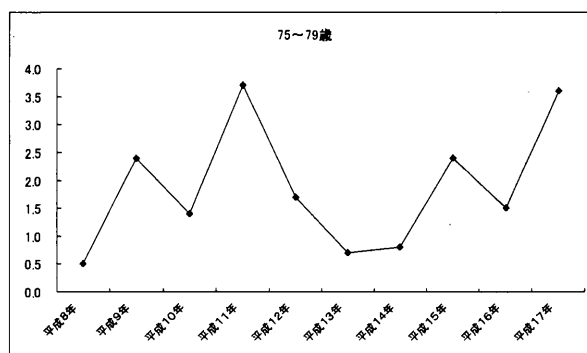
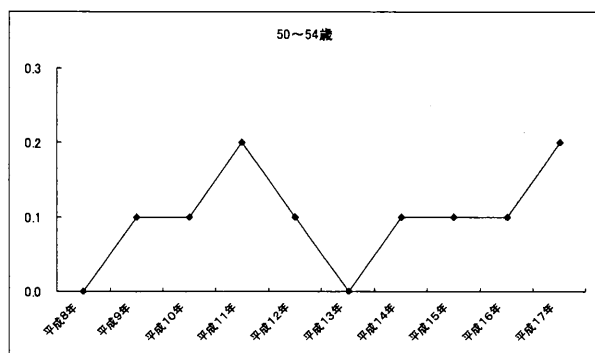
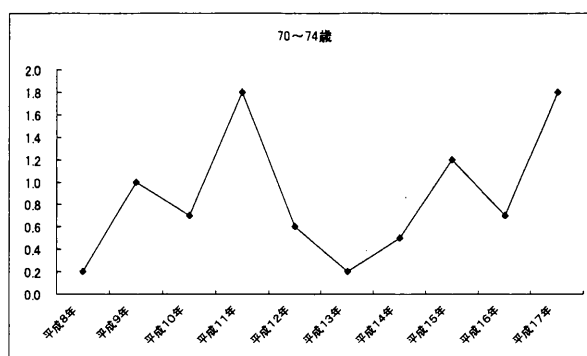
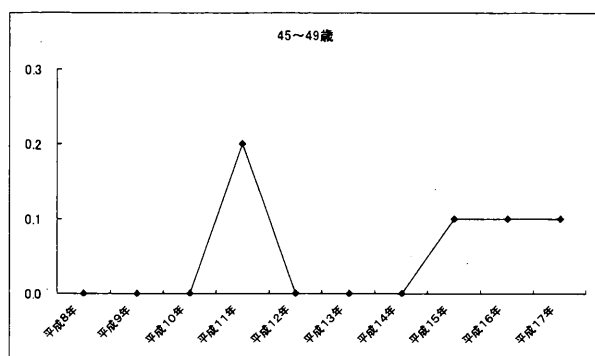


表 わが国におけるインフルエンザの流行と脳炎・脳症の発生

(平成15年度厚生労働省・インフルエンザ脳症研究班二次調査)

年	'97/'98	'98/'99	'99/'00	'00/'01	'01/'02
インフルエンザ脳炎・脳症患者数	不明*	202	91	63	227**
インフルエンザ脳炎・脳症による死亡者数	約100(推定)	61	27	9	33
死亡率	不明*	31%	30%	14%	15%
学童のインフルエンザ様疾患による欠席者数***	128万****	86万	51万	12万	35万

*調査開始前のため統計なし。

**調査方法が変わったため、以前に比較して多数把握されるようになった。

***各年のインフルエンザ流行規模を示す値として、参考のため掲載した。

****この年は記録的な大流行であった。

表 インフルエンザ脳炎・脳症にみられた異常な言動について

- 自分の手をハムだ、ポテトだと言ってかじりついた。
(oral tendency)
- ついていないテレビをみて、猫が来る、お花畑がたくさんあると口走った。
(大脳基底核・辺縁系の異常の可能性)
- 咳をした後、枕に頭を打ち付けて、キャーキャー叫んだ。
(扁桃体を含む大脳辺縁系の異常の可能性)

【その他の異常な言動】

- 突然、赤ちゃんのような喋り方で訳の判らない事を言う。
- 知っている言葉をとりとめなく喋っていた。

医薬品の安全対策について

1. 医薬品の安全対策の流れ

医薬品の承認までに得られる有効性・安全性に関する情報等については、患者数、併用薬、合併症、年齢等に関する一定の制限のもとに行われる治験等により得られたものに限られる。他方、医薬品が承認後に医療現場で使用されると、治験時に比較してその使用患者数は急増するとともに、使用患者の背景も治験時に比べて多様化する。このことから、治験段階では判明しなかった重篤な副作用等が発現する可能性がある。

医薬品を適正に使用し、その有効性及び安全性を確保していく上で、承認後に生じた副作用に関する情報その他必要な情報を収集し、医療現場へ適時適切に情報を提供することは非常に重要であり、これに関して、薬事法(昭和36年法律第145号、以下「法」という。)第77条の3第1項において、製薬企業の努力義務につき規定している。

一方、厚生労働大臣は(独)医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)と協力し、製薬企業から一定の副作用に関する報告を受けるなどして医薬品に関する承認後の情報を収集し、その情報を評価し、必要に応じ製薬企業に対して添付文書の使用上の注意の改訂を指導するなどの安全対策を講じてきている。その主な流れは以下のとおり。

(1) 副作用情報の収集

- 薬事法に基づく副作用報告(詳細は下記2参照)については、製薬企業からのものと医療機関からのものに大別されるが、いずれについても機構に一元的に集約し、整理を行うこととしている。この整理結果については、データベースとして厚生労働省もアクセス可能とするなど、その共有を図っている。また、厚生労働省と機構との定期的(週1回)な連絡会議により、連携を図っている。
- また、厚生労働省は、医薬品等健康危機管理実施要領に基づき、国内外の主要文献に掲載された安全性情報、外国政府等の安全対策情報を収集している。

(2) 副作用情報の評価・公表

- 収集した副作用情報については、機構において緊急な対応が必要な案件はないか確認し、緊急案件が含まれる場合には、機構は厚生労働省へ直ちに連絡することとしており、以降の必要な措置については厚生労働省が行うこととしている。

他方、緊急案件以外の案件については、引き続き機構で製薬企業からの情報収集、専門家との協議による使用上の注意の改訂等に係る検討など、医薬品の安全対策のために必要な調査・検討を行っている。これらの調査・検討結果については、機構より厚生労働省へ遅滞なく通知することとしている。

- 医療用医薬品の副作用報告については、次のとおり、全症例について公表されている。

- * 医薬品医療機器総合機構ホームページへの掲載

- ・ 症例一覧

副作用が疑われるとして報告された症例の報告年度、性別、年齢(年代)、原疾患等、副作用との関係が疑われる薬(被疑薬)、投与経路、有害事象(副作用)、併用被疑薬、転帰に関する情報。

なお、副作用により死亡したとされる症例(転帰が死亡の症例)については、参考として被疑薬と死亡との因果関係について評価した結果も掲載。

- ・ 報告副作用一覧

医薬品ごとの副作用名別の件数を報告年度ごとに掲載。

- * 医薬品等安全対策部会への報告

- ・ 医薬品ごとの副作用名別の件数データ

(3) 安全対策の実施

上記(2)の結果等を踏まえ、医薬品に起因する健康被害が発生し、又は発生するおそれがある場合であって、当該健康被害の発生が現に記載されている使用上の注意の内容からは予測し得ないとき、又はその内容が適切ではなくなったとき、厚生労働省は製薬企業に対して使用上の注意の改訂を指示することとしている。当該指示については、改訂すべき内容及び改定の期限について文書をもって通知す

ることにより行うこととしている。

中でも、使用上の注意として医薬品の添付文書に警告欄を新設する又は警告欄の重要な改訂を行う必要がある場合には、厚生労働省は製薬企業に対し、期限を定めて医療関係者へ緊急安全性情報を伝達すべき旨を文書により指示することとしている。

また、安全対策を実施する場合には、報道機関に対してその内容について情報提供を行うとともに、インターネット等の広報媒体を利用して広く情報提供を行うこととしている。

2. 副作用報告制度

(1) 製薬企業からの報告

法第77条の4の2第1項の規定に基づき、製薬企業は、その製造販売する医薬品の副作用などによるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、感染症の発生その他の医薬品の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知ったときは、厚生労働大臣に報告しなければならないとされている。

この厚生労働省令として、薬事法施行規則(昭和36年厚生省令第1号、以下「規則」という。)においては、以下のとおり報告の対象、報告期限などが定められている(規則第253条)。その概要は以下のとおり(当該規定については平成18年4月に改正され、施行されている)。

① 15日以内に報告が必要な症例(規則253条第1項第1号)

【死亡症例】

死亡の発生のうち、当該医薬品の副作用によるものと疑われるもの(同号イ及びロ)

【未知重篤症例】

重篤※な症例の発生のうち、当該医薬品によるものと疑われるものであって、当該医薬品の使用上の注意等から予測できないもののもの(同号ハ)

※ 重篤な症例とは、障害、死亡又は障害につながるおそれがある症例、治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例などをいう。

【新医薬品の重篤症例(未知既知を問わない)】

新有効成分医薬品として承認を受けた医薬品であって承認

のあった日の後2年を経過しないものに係る重篤な症例の発生のうち、当該医薬品の副作用によるものと疑われるもののもの(同号ニ及びホ)

【感染症症例】

当該医薬品の使用によるものと疑われる感染症による症例等の発生のうち、死亡症例、重篤な症例及び当該医薬品の使用上の注意等から予測できないもの(同号へ及びト)

② 30日以内に報告が必要な症例(規則第253条第1項第2号)

【既知重篤症例】

重篤な症例の発生のうち、当該医薬品の副作用によるものと疑われるもの(上記①の【未知重篤症例】及び【新医薬品の重篤症例】を除く)(同号イ)

③ その他

外国医薬品に係る保健衛生上の危害の発生又は拡大の防止するための措置に関する報告(規則第253条第1項第1号チ)、当該医薬品の副作用若しくはそれらの使用による感染症により重大な疾病、障害等が発生するおそれがあること等を示す研究報告(規則第253条第1項第2号ロ)、定期的な報告が必要な当該医薬品の副作用によるものと疑われる症例等の発生(重篤なものを除く)のうち、当該医薬品の使用上の注意等から予測できないもの(規則第253条第1項第3号)等

(2) 医薬関係者からの報告

法第77条の4の2第2項の規定に基づき、医師、歯科医師、薬剤師その他の医薬関係者は、医薬品の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該医薬品の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

なお、法第77条の3第2項の規定において、医薬関係者は製造販売業者が行う医薬品の適正な使用のために必要な情報の収集に協力するよう努めなければならないとされている。

(参考)

平成17年度の国内で発生した副作用に関する報告の状況

- 製薬企業からの報告 24, 523件
- 医薬関係者からの報告 3, 992件

(了)

薬事法（昭和三十五年法律第一百四十五号 抜粋）

第七十七条の三

医薬品若しくは医療機器の製造販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療機器の販売業者若しくは賃貸業者（薬局開設者、医療機器の製造販売業者、販売業者若しくは賃貸業者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療機器を販売し、若しくは授与するもの又は薬局開設者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療機器を賃貸するものに限る。次項において「医療機器の卸売販売業者等」という。）又は外国特例承認取得者は、医薬品又は医療機器の有効性及び安全性に関する事項その他医薬品又は医療機器の適正な使用のために必要な情報（第六十三条の二第二号の規定による指定がされた医療機器の保守点検に関する情報を含む。次項において同じ。）を収集し、及び検討するとともに、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、賃貸業者若しくは修理業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者に対し、これを提供するよう努めなければならない。

2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、賃貸業者若しくは修理業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品若しくは医療機器の製造販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療機器の卸売販売業者等又は外国特例承認取得者が行う医薬品又は医療機器の適正な使用のために必要な情報の収集に協力するよう努めなければならない。

（第3項及び第4項 略）

第七十七条の四の二

医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療機器の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売をし、又は承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知つたときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。

2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知つた場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

第二百五十三條

医薬品の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売し、又は承認を受けた医薬品について、次の各号に掲げる事項を知つたときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

一 次に掲げる事項 十五日

イ 死亡の発生のうち、当該医薬品の副作用によるものと疑われるもの

ロ 死亡の発生のうち、当該医薬品と成分が同一性を有すると認められる外国で使用されている医薬品(以下「外国医薬品」という。)の副作用によるものと疑われるものであつて、かつ、当該医薬品の添付文書又は容器若しくは被包に記載された使用上の注意(以下「使用上の注意等」という。)から予測することができないもの又は当該医薬品の使用上の注意等から予測することができるものであつて、次のいずれかに該当するもの

- (1) 当該死亡の発生数、発生頻度、発生条件等の傾向(以下「発生傾向」という。)を当該医薬品の使用上の注意等から予測することができないもの
- (2) 当該死亡の発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの

ハ 次に掲げる症例等の発生のうち、当該医薬品又は外国医薬品の副作用によるものと疑われるものであつて、かつ、当該医薬品の使用上の注意等から予測することができないもの又は当該医薬品の使用上の注意等から予測することができるものであつて、その発生傾向を予測することができないもの若しくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの(ニ及びホに掲げる事項を除く。)

- (1) 障害
- (2) 死亡又は障害につながるおそれのある症例
- (3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例((2)に掲げる事項を除く。)
- (4) 死亡又は(1)から(3)までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (5) 後世代における先天性の疾病又は異常

ニ 薬事法関係手数料令(平成十七年政令第九十一号)第七条第一項第一号イ(1)に規定する既承認医薬品と有効成分が異なる医薬品として法第十四条第一項の承認を受けたものであつて、承認のあつた日後二年を経過していないものに係るハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生のうち、当該医薬品の副作用によるものと疑われるもの

ホ ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生のうち、当該医薬品の副作用によるものと疑われるものであつて、当該症例等が医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成十六年厚生労働省令第百三十五号)第二条第三項に規定する市販直後調査により得られたもの(ニに掲げる事項を除く。)

- ヘ 当該医薬品の使用によるものと疑われる感染症による症例等の発生のうち、当該医薬品の使用上の注意等から予測することができないもの
- ト 当該医薬品又は外国医薬品の使用によるものと疑われる感染症による死亡又はハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生(ヘに掲げる事項を除く。)
- チ 外国医薬品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施

二 次に掲げる事項 三十日

- イ 前号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生のうち、当該医薬品の副作用によるものと疑われるもの(前号ハ、ニ及びホに掲げる事項を除く。)
- ロ 当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用による症例等若しくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したこと又は当該医薬品が承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告

三 次に掲げる医薬品の副作用によるものと疑われる症例等の発生(死亡又は第一号ハ(1)から(5)までに掲げる事項を除く。)のうち、当該医薬品の使用上の注意等から予測することができないもの 次に掲げる医薬品の区分に応じて次に掲げる期間ごと

- イ 法第十四条の四第一項第一号に規定する新医薬品及び法第十四条の四第一項第二号の規定により厚生労働大臣が指示した医薬品 第六十三条第三項に規定する期間
- ロ イに掲げる医薬品以外の医薬品 当該医薬品の製造販売の承認を受けた日から一年ごとにその期間の満了後二月以内

2 医療機器の製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売し、又は承認を受けた医療機器について、次の各号に掲げる事項を知つたときは、それぞれ当該各号に定める期間内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

一 次に掲げる事項 十五日

- イ 死亡の発生のうち、当該医療機器の不具合による影響であると疑われるもの
- ロ 死亡の発生のうち、当該医療機器と形状、構造、原材料、使用方法、効能、効果、性能等が同一性を有すると認められる外国で使用されている医療機器(以下「外国医療機器」という。)の不具合による影響であると疑われるものであつて、かつ、当該医療機器の使用上の注意等から予測することができないもの

ハ 前項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生のうち、当該医療機器又は外国医療機器の不具合による影響であると疑われるものであつて、当該医療機器の使用上の注意等から予測することができないもの

二 不具合(死亡若しくは前項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生又はそれらのおそれに係るものに限る。以下ニ及びヘにおいて同じ。)の発生率をあらかじめ把握することができるものとして厚生労働大臣が別に定める医療機器に係る不具合の発生率の変化のうち、製造販売業者又は外国特例承認取得者があらかじめ把握した当該医療機器に係る不具合の発生率を上回つたもの(イに掲げる事項を除く。)

ホ 前項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生のうち、医療機器の不具合による影響であると疑われるものであつて、当該医療機器の使用上の注意等から予測することができるものであり、かつ、次のいずれかに該当するもの(二に掲げる事項を除く。)

(1) 発生傾向を当該医療機器の使用上の注意等から予測することができないもの

(2) 発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生又は拡大のおそれを示すもの

ヘ 外国医療機器の不具合の発生率をあらかじめ把握することができる場合にあつては、当該外国医療機器の不具合の発生率の変化のうち、製造販売業者又は外国特例承認取得者があらかじめ把握した当該医療機器に係る不具合の発生率を上回つたもの

ト 当該医療機器の使用によるものと疑われる感染症による症例等の発生のうち、当該医療機器の使用上の注意等から予測することができないもの

チ 当該医療機器又は外国医療機器の使用によるものと疑われる感染症による死亡又は前項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生(トに掲げる事項を除く。)

リ 外国医療機器に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施

二 次に掲げる事項 三十日

イ 死亡又は前項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生のうち、当該医療機器又は外国医療機器の不具合による影響であると疑われるもの(前号イからヘまで及び次号イに掲げる事項を除く。)

ロ 当該医療機器又は外国医療機器の不具合の発生であつて、当該不具合によつて死亡又は前項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等が発生するおそれがあるもの(前号ニ及びヘ並びに次号イに掲げる事項を除く。)

ハ 当該医療機器若しくは外国医療機器の不具合若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該医療機器若しくは外国医療機器の不具合による症例等若しくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したこと又は当該医療機器が承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告

三 次に掲げる事項 当該医療機器が製造販売の承認を受けた日等から一年ごとに、その期間の満了後二月以内

イ 第一号ニに規定する医療機器の不具合の発生であつて、当該不具合の発生によつて、死亡若しくは前項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等の発生又はこれらの症例等が発生するおそれがあることが予想されるもの(第一号イ及びニに掲げる事項を除く。)

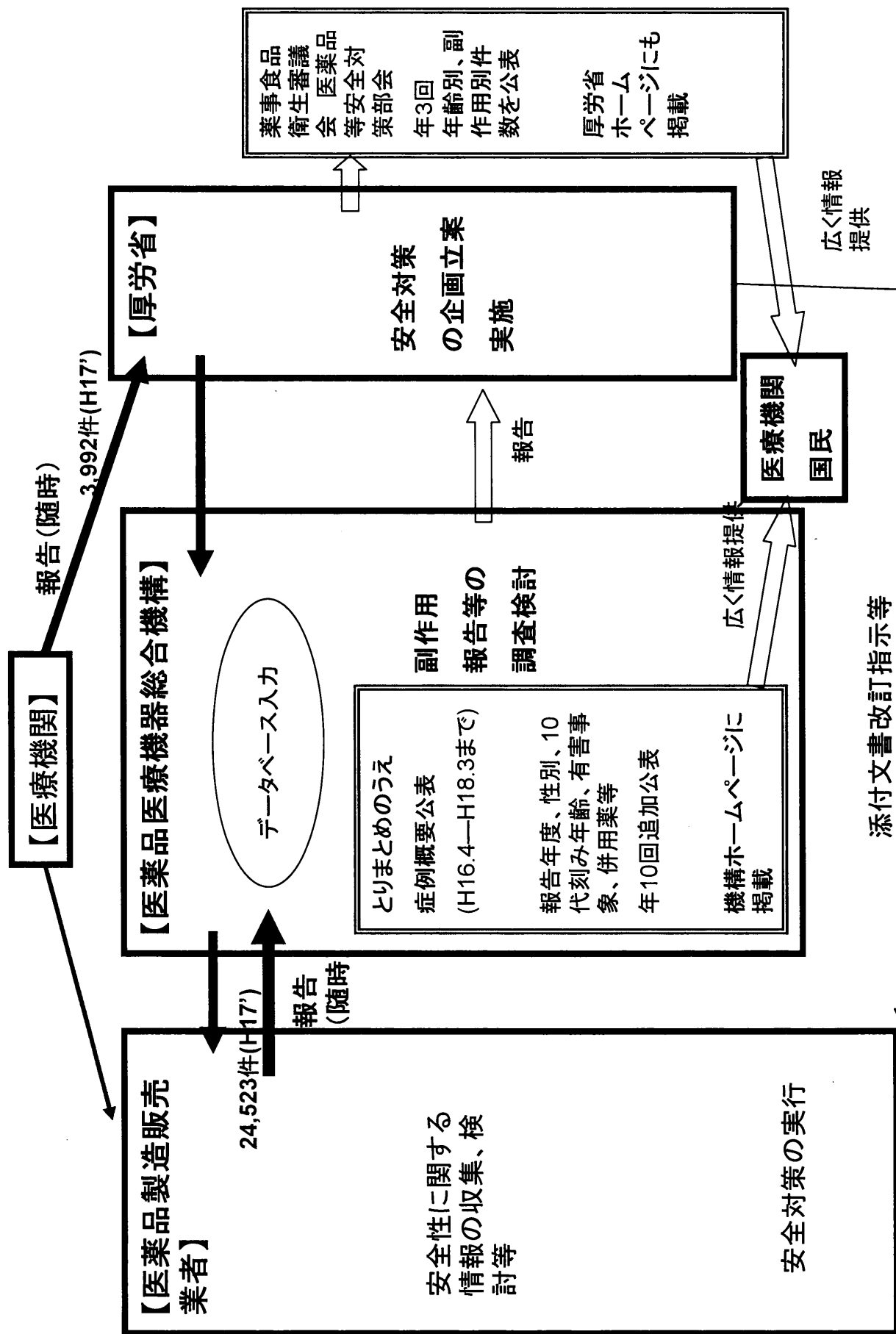
ロ 死亡及び第一項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等以外の症例等の発生のうち、当該医療機器の不具合による影響であると疑われるものであつて、当該医療機器の使用上の注意等から予測することができないもの

ハ 当該医療機器の不具合の発生のうち、当該不具合の発生によつて死亡及び第一項第一号ハ(1)から(5)までに掲げる症例等以外の症例等が発生するおそれがあるものであつて、当該医療機器の使用上の注意等から予測することが

できないもの

- 3 医薬部外品又は化粧品製造販売業者又は外国特例承認取得者は、その製造販売し、又は承認を受けた医薬部外品又は化粧品について、有害な作用が発生するおそれがあることを示す研究報告を知ったときは、三十日以内にその旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。

安全対策業務の流れ（副作用情報の報告、公表を含め）



タミフルの安全対策の主な経緯

- 平成13年2月 タミフルカプセル販売開始
- 平成14年9月 タミフルドライシロップ販売開始

- 平成16年5月12日
添付文書の改訂等を指示
「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）」を追記。

- 平成17年7月20日
添付文書の改訂等を指示
「重大な副作用」欄に「出血性大腸炎」を追記。

- 平成18年10月26日
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」結果を「医薬品医療機器等安全性情報（No.229）に掲載
約2,800名の小児等（10歳以下が90.4%）を対象に、異常言動の発現頻度について、タミフル未使用群と使用群を比較した結果、10.6%と11.9%で、統計学的に有意な差は見られなかった。

- 平成19年2月28日
インフルエンザ治療に関わる医療関係者に対し「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」を注意喚起。
万一の事故を防止するための予防的な対応として、インフルエンザ治療開始後の注意事項として、医療関係者へ次の注意喚起を実施。
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、異常行動発現の恐れがあることから、自宅で療養を行う場合、
 1. 異常行動の発現の恐れについて説明すること、
 2. 少なくとも2日間、保護者は小児・未成年者が一人にならないよう配慮すること。

○ 平成19年3月20日

警告欄に次の記載を行うべく添付文書の改訂を行うとともに「緊急安全性情報」を医療機関等に配布し、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。

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。

日本、米国、欧州等における添付文書記載状況

	用法・用量	精神神経系事象	記載年月日
日本	カプセル剤 治療 成人及び体重 37.5kg 以上の小児: 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与 予防 成人及び 13 歳以上の小児: 1 回 75mg を 1 日 1 回、7~10 日間経口投与 ドライシロップ剤 治療 成人: 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与 小児: 1 日 2mg/kg (ドライシロップ剤として 66.7) を 1 日 2 回、5 日間用時懸濁して経口投与 ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75mg とする。	【重大な副作用】 (1) 重大な副作用 7) 精神・神経症状(頻度不明): 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。 【警告】 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。 【重大な副作用】 7) 精神・神経症状(頻度不明): 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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。	2004 年 5 月 2007 年 2 月
米国	治療 成人および 13 歳以上の小児: 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与 1 歳~12 歳の小児: Unit dose[*]で 1 日 2 回、5 日間経口投与 予防 成人および 13 歳以上の小児: 1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与 1 歳~12 歳の小児: Unit dose[*]で 1 日 1 回、10 日間経口投与	(仮訳) 使用上の注意 精神神経系事象 (主に日本からの)市販後報告により、インフルエンザ患者においてタミフル服用にて自傷や幻覚が報告されている。これらは主に小児患者の報告である。これら事象への薬剤の影響についてはわかっていない。インフルエンザ患者の治療期間中は、異常行動などの兆候について注意深く観察すべきである。	2006 年 11 月

	用法・用量	精神神経系事象	記載年月日
カナダ	治療 成人および 13 歳以上の小児：1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児：Unit dose※で 1 日 2 回、5 日間経口投与 予防 成人および 13 歳以上の小児：1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児：Unit dose※で 1 日 1 回、10 日間経口投与 (小児・高齢者は最長 14 日間)	(仮訳) 警告、使用上の注意 精神神経系事象 (主に日本からの)市販後報告により、インフルエンザ患者においてタミフル服用にて自傷や幻覚が報告されている。これらは主に小児患者の報告である。これら事象への薬剤の影響についてはわかっていない。インフルエンザ患者の治療期間中、特に治療開始数日間は、異常行動などの兆候について注意深く観察すべきである。	2007 年 2 月
欧州	治療 成人および 13 歳以上の小児：1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児：Unit dose※で 1 日 2 回、5 日間経口投与 予防 成人および 13 歳以上の小児：1 回 75mg を 1 日 1 回、10 日間経口投与 1 歳～12 歳の小児：Unit dose※で 1 日 1 回、10 日間経口投与	(仮訳) 有害事象 タミフルを服用した症例で痙攣や意識レベルの低下、異常行動、幻覚、譫妄などの精神障害が報告されている。まれに、譫妄による不慮の事故が報告されている。これらの症状は主に小児や青年期の症例で認められている。痙攣や精神障害の症状はインフルエンザ感染患者でタミフルを服用していない場合でも認められている。	改訂準備中

※ Unit dose：体重別固定用量

体重 kg	推奨用量
≤15	30mg
15～≤23	45mg
23～≤40	60mg
>40	75mg

<原文>

精神神経系事象	
米国	Precautions Neuropsychiatric Events There have been postmarketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behavior throughout the treatment period.
カナダ	WARNINGS AND PRECAUTIONS Neuropsychiatric There have been post-marketing reports (mostly from Japan) of self-injury and delirium with the use of TAMIFLU in patients with influenza. The reports were primarily among pediatric patients. The relative contribution of the drug to these events is not known. Patients with influenza should be closely monitored for signs of abnormal behaviour throughout the treatment with TAMIFLU, especially during the first few days.
欧州	Undesirable effects Convulsions and psychiatric events such as depressed level of consciousness, abnormal behavior, hallucinations and delirium have been reported during Tamiflu administration. In rare cases, the delirium resulted in accidental injury. The symptoms were mainly reported in children and adolescents. Convulsions and psychiatric symptoms have also been reported in patients with influenza not taking Tamiflu.

タミフル使用状況

発売から現在までの推定使用患者数

全世界 4500万人(2007年3月20日ロシユプレスリリースより)

日本 3500万人(当社出荷量から推定)

<参考>

タミフル使用量データ ― 年別国別の処方箋数

年	日本	米国	その他の国々
1999(11-12月)	0	154,518	0
2000	0	744,926	0
2001	487,000	726,548	0
2002	2,138,000	734,775	19,000
2003	7,159,000	1,854,092	380,000
2004	5,721,000	496,664	165,000
2005	8,956,000	1,747,378	387,000
計	24,461,000	6,458,901	951,000

データ

日本:IMSクオーターリー処方箋データ(2005年6月まで)

米国:IMS週間処方箋数(2005年9月まで)

その他の国々:IMS MIDSKクオーターリー小売データ(フランス、ドイツ、英国、ブラジル、

カナダ、アルゼンチン)

小児諮問委員会タミフル概要(2005.11.18)より

中外製薬(株)作成

(参考2)

タミフルの有効性・安全性について

1. 成人の治療に係る承認時（平成 12 年 12 月）

（1）国内における臨床試験成績

- 16 歳以上のインフルエンザ感染症患者（計 316 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、タミフル投与群でインフルエンザ罹病期間（中央値）が約 23 時間短縮する等の効果が示された。（別添 1 参照、以下同じ）
- 腹痛、下痢、嘔吐・嘔気等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

（2）海外における主な臨床試験成績

- 欧州、カナダ及び香港で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験、米国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験において、インフルエンザ罹病期間の短縮等の効果が示された。
- 欧米での 65 歳以上のインフルエンザ感染症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、インフルエンザ罹病期間の短縮等が、心疾患又は呼吸器疾患を有するインフルエンザ感染症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験においてインフルエンザ症状の重症度、発熱等の抑制が示された。
- いずれの試験においても、嘔吐・嘔気、下痢等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

2. 小児の治療に係る承認時（平成 13 年 12 月）

（1）国内における臨床試験成績

- 1 歳～12 歳のインフルエンザ感染症小児（計 71 例）を対象とした臨床試験において、インフルエンザ罹病期間等について海外試験と同様の傾向を示す結果が得られた。
- 嘔吐、下痢等の有害事象が報告された。

（2）海外における主な臨床試験成績

- 米国及びカナダでの 1 歳～12 歳のインフルエンザ感染小児を

対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、タミフル投与群でインフルエンザ罹病期間（中央値）が約 1.5 日短縮する等の効果が示された。

- 嘔吐、下痢、中耳炎等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

3. 成人の予防に係る承認時（平成 16 年 7 月）

（1）国内における臨床試験成績

- 16 歳以上の志願者（計 308 例）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症患者の発症率は、タミフル群で 1.3%、プラセボ群で 8.5%であり、発症率の低下が示された。
- 腹痛、下痢等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

（2）海外における臨床試験成績

- 米国での 18 歳以上の志願者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験、米国及び欧州での 65 歳以上の高齢志願者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験等において、インフルエンザ発症率の低下が示された。
- 頭痛、疲労、鼻閉、嘔気等の有害事象が報告されたが、発現率はタミフル群とプラセボ群で同程度であった。

4. ハイリスク症例を対象とした特定使用成績調査

- ハイリスク症例を対象とした特定使用成績調査における糖尿病、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、免疫抑制状態の患者（計 71 例）における副作用発現症例率は 4.2%（3/71 例）、発現件数は 4 件であり、内容は不眠症 2 件、頭痛、平衡障害各 1 件であった。また、有効性について、体温解析対象症例 27 例における無効率は 0%（0/27 例）、症状解析対象症例 29 例における無効率は 16.7%（5/30 例）であった。（概要については別添 2 参照）

(別添 1)

添付文書における臨床成績の記載（抜粋）

【カプセル剤】

○治療試験成績

＜日本人における成績＞

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15823)の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値(95%信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5日間	122例	70.0時間 ^{#2)} (53.8-85.9)
プラセボ	5日間	130例	93.3時間 (73.2-106.2)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

#1)インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2)p=0.0216(プラセボとの比較)

2%以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した主な有害事象(2%以上)

有害事象	プラセボ n=159	リン酸オセルタミビル n=154
腹痛 ^{#1)}	19(11.9%)	17(11.0%)
下痢	24(15.1%)	13(8.4%)
嘔吐	7(4.4%)	9(5.8%)
嘔気 ^{#2)}	9(5.7%)	8(5.2%)
ALT(GPT)増加	6(3.8%)	5(3.2%)
口内炎	1(0.6%)	4(2.6%)
γ-GTP増加	5(3.1%)	4(2.6%)
Al-P増加	3(1.9%)	4(2.6%)
アルブミン尿陽性	2(1.3%)	4(2.6%)

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

#1)腹痛は上腹部痛を含む。

#2)嘔気は悪心を含む。

＜外国人における成績＞

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(全ての症状が改善するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値(95%信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5日間	301例	78.2時間 ^{#2)} (72.0-88.0)
プラセボ	5日間	309例	112.5時間 (101.5-119.9)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

#1)インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2)p<0.0001(プラセボとの比較)

国外治療試験で発現した主な有害事象(1%以上)

有害事象	プラセボ n=716	リン酸オセルタミビル n=724
嘔気	48(6.7%)	97(13.4%)
嘔吐	21(2.9%)	68(9.4%)
下痢	70(9.8%)	48(6.6%)
めまい ^{#1)}	29(4.1%)	22(3.0%)
気管支炎	15(2.1%)	17(2.3%)
腹痛	16(2.2%)	16(2.2%)
頭痛	14(2.0%)	13(1.8%)
咳嗽	12(1.7%)	9(1.2%)
不眠症	6(0.8%)	8(1.1%)
疲労	7(1.0%)	7(1.0%)

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回75mgを1日2回

#1)浮動性及び回転性眩暈

【ドライシロップ剤】

○治療試験成績

<日本人における成績>

国内で実施された小児(1~12歳)を対象とした第Ⅱ相臨床試験(JV16284)において、インフルエンザ感染が確認された59例(インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した。)におけるインフルエンザ罹病期間(咳、鼻症状が改善し、体温37.4℃以下に回復するまでの時間)は72.5時間(中央値)であった。また、投薬中の体温が37.8℃未満に回復するまでの時間は21.3時間(中央値)であり、平熱(37.4℃以下)に回復するまでの時間は35.3時間(中央値)であった。

国内で実施された小児を対象とした第Ⅱ相臨床試験において、2%以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した主な有害事象(2%以上)

有害事象	リン酸オセルタミビル n=70
嘔吐	22(31.4)
下痢	19(27.1)
ALT(GPT)増加	4(5.7)
軟便	3(4.3)
結膜炎	3(4.3)
AST(GOT)増加	3(4.3)
腹痛	2(2.9)
中耳炎	2(2.9)
ロタウイルス胃腸炎	2(2.9)
好中球数減少	2(2.9)

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回

<外国人における成績>

米国及びカナダにおいて1~12歳の小児で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15758)の5日間投与におけるインフルエンザ罹病期間(咳、鼻症状が改善し、体温37.2℃以下、罹患前の日常生活に回復するまでの時間)に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間(時間)

薬剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値(95%信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5日間	217例	101.3時間 ^{#2)} (88.8-118.3)
プラセボ	5日間	235例	137.0時間 (124.5-149.6)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回

#1)インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。

#2)p<0.0001(プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。

国外治療試験で発現した主な有害事象(1%以上)

有害事象	プラセボ n=353	リン酸オセルタミビル n=342
嘔吐	30(8.5)	49(14.3)
中耳炎 ^{#1)}	50(14.2)	37(10.8)
下痢	37(10.5)	30(8.8)
嘔気	14(4.0)	13(3.8)
腹痛 ^{#2)}	13(3.7)	12(3.5)
鼻出血	9(2.5)	10(2.9)
軟便	7(2.0)	7(2.0)
肺炎	11(3.1)	7(2.0)
耳痛	3(0.8)	5(1.5)
関節痛	8(2.3)	5(1.5)
気管支痙攣	5(1.4)	4(1.2)
鼓膜障害	6(1.7)	4(1.2)
皮膚炎	7(2.0)	4(1.2)

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回 2mg/kgを1日2回

#1)中耳炎は急性中耳炎を含む。

#2)腹痛は上腹部痛を含む。

国外において慢性喘息合併患児(5~12歳)に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15759/WV15871)は、目標症例数500例に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間(中央値)は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。また、本試験において、開始時と比較した努力性呼気1秒量(FEV₁)の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

【カプセル剤】

○予防試験成績

＜日本人における成績＞

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(JV15824)の42日間投与におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例(プラセボ;19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤;18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例)を対象とした。

国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	
対象例数	153	155	p=0.0032(95%信頼区間:2.4%-12.0%)
感染症発症例(率) ^{#1)}	13(8.5%)	2(1.3%)	p=0.0032(95%信頼区間:2.4%-12.0%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量;オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

#1)発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

2%以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内予防試験で発現した主な有害事象(2%以上)

有害事象	プラセボ n=153	リン酸オセルタミビル n=155
腹痛 ^{#1)}	18(11.8%)	18(11.6%)
下痢	21(13.7%)	13(8.4%)
頭痛	9(5.9%)	11(7.1%)
嘔気 ^{#2)}	6(3.9%)	9(5.8%)
嘔吐	4(2.6%)	7(4.5%)
腹部膨満	3(2.0%)	6(3.9%)
鼻漏	3(2.0%)	6(3.9%)
悪寒	-(-)	4(2.6%)
白血球増加	3(2.0%)	4(2.6%)
蛋白尿陽性	2(1.3%)	4(2.6%)
血中ブドウ糖増加	1(<1%)	4(2.6%)

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量;オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

#1)腹痛は上腹部痛を含む。

#2)嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>

米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験(WV15673/697)の42日間投与におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。

米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症例(発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	
対象例数	519	520	p=0.0006(95%信頼区間:1.6%-5.7%)
感染症発症例(率) ^{#1)}	25(4.8%)	6(1.2%)	p=0.0006(95%信頼区間:1.6%-5.7%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量:オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

#1)発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15825、42日間投与)、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験(WV15799、7日間投与)及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験(WV16193、10日間投与)において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、12.0%、11.3%、リン酸オセルタミビル投与群0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験(WV15825)の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、リン酸オセルタミビル投与群0.5%であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039	WV15673/697 n=1039	WV15825 n=548	WV15825 n=548
対象	健康成人(18歳以上)	健康成人(18歳以上)	高齢者(65歳以上) ^{#1)}	高齢者(65歳以上) ^{#1)}
薬剤	プラセボ n=519	リン酸オセルタミビル n=520	プラセボ n=272	リン酸オセルタミビル n=276
年齢(歳) (平均)	18-64 (35.0)	18-65 (34.4)	64-96 (81.8)	65-96 (80.5)

#1)約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	WV15799 n=955	WV16193 n=808	WV16193 n=808
対象	13歳以上	13歳以上	1歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461	リン酸オセルタミビル n=494	非予防群 n=392	予防群 n=416
年齢(歳) (平均)	12-85 (33.8)	13-82 (33.2)	1-83 (26.2)	1-80 (27.7)

プラセボを対照とした国外での二重盲検比較試験の42日間投与において、2%以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。有害事象はプラセボ投与群で973例中673例(69.2%)に、本剤投与群で986例中717例(72.7%)に発現した。

ワクチン非接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は629例中458例(72.8%)、本剤投与群の有害事象は635例中487例(76.7%)に発現し、ワクチン接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は344例中215例(62.5%)、本剤投与群の有害事象は351例中230例(65.5%)に発現した。

なお、本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国外予防試験で発現した主な有害事象(2%以上)

有害事象	プラセボ n=973	リン酸オセルタミビル n=986
頭痛	243(25.0%)	286(29.0%)
疲労	104(10.7%)	116(11.8%)
鼻閉	112(11.5%)	105(10.6%)
嘔気	50(5.1%)	92(9.3%)
咽喉痛	85(8.7%)	81(8.2%)
咳嗽	86(8.8%)	81(8.2%)
鼻咽頭炎	67(6.9%)	63(6.4%)
上気道感染	51(5.2%)	57(5.8%)
疼痛	43(4.4%)	52(5.3%)
下痢	38(3.9%)	49(5.0%)
月経困難症	47(4.8%)	47(4.8%)
インフルエンザ	41(4.2%)	46(4.7%)
背部痛	36(3.7%)	35(3.5%)
腹痛	23(2.4%)	30(3.0%)
発熱	33(3.4%)	28(2.8%)
嘔吐	9(0.9%)	27(2.7%)
関節痛	35(3.6%)	25(2.5%)
鼻炎	16(1.6%)	23(2.3%)
消化不良	23(2.4%)	22(2.2%)

発現件数(%)

注)リン酸オセルタミビルの用法・用量;オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

(別添 2)

(中外製薬㈱作成)

ハイリスク症例に関する検討

平成 17 年 10 月から平成 18 年 7 月までに「特定の基礎疾患を有する患者に対する特定使用成績調査」を実施した。

安全性

「特定の基礎疾患を有する患者に対する特定使用成績調査」(以下、ハイリスク調査)を実施し、71 例を評価症例として検討した。安全性に関しては、副作用発現症例率は 4.23% (3/71 例)、発現件数は 4 件であり、副作用の種類は不眠症 2 件、頭痛、平衡障害各 1 件であった。平衡障害は「使用上の注意」から予測できない副作用であった。

また、他の調査データを含めて統合集計した結果、慢性呼吸器疾患を有する症例における副作用発現症例率は 6.15% (15/244 例)、発現件数 21 件、糖尿病を有する症例における副作用発現症例率は 6.76% (5/74 例)、発現件数は 6 件、慢性心疾患を有する症例における副作用発現症例率は 7.69% (4/52 例)、発現件数は 4 件、免疫不全状態を有する症例 8 例においては、副作用は認められなかった。「使用上の注意」から予測できない副作用は、喘息 2 件、単純ヘルペス、平衡障害、異常感各 1 件であった。

有効性

有効性は、体温解析対象症例 27 例における無効率は 0.00% (0/27 例)であり、症状解析対象症例 29 例における無効率は 16.67% (5/30 例)であった。

統合集計では、慢性呼吸器疾患を有する症例では、体温無効症例率は 10.24% (13/127 例)であり、症状無効症例率は 47.52% (67/141 例)であり、糖尿病を有する症例における体温無効症例率は 11.11% (3/27 例)であり、症状無効症例率は 45.71% (16/35 例)であり、慢性心疾患を有する症例における体温無効症例率は 18.18% (4/22 例)であり、症状無効症例率は 46.43% (13/28 例)であり、免疫不全状態の症例における体温無効症例率は 33.33% (1/3 例)であり、症状無効症例率は 75.00% (3/4 例)であった。

タミフルの副作用報告の精査について

1. 中外製薬(株)から報告された副作用報告(個別の症例報告)を精査の対象とする。
販売開始から平成19年3月20日までに報告された1,079人、1,465件の副作用報告をすべて精査。

(注) 医薬関係者からの報告(平成16年4月1日～平成19年3月20日、合計226人、261件)と中外製薬(株)からの報告との関係

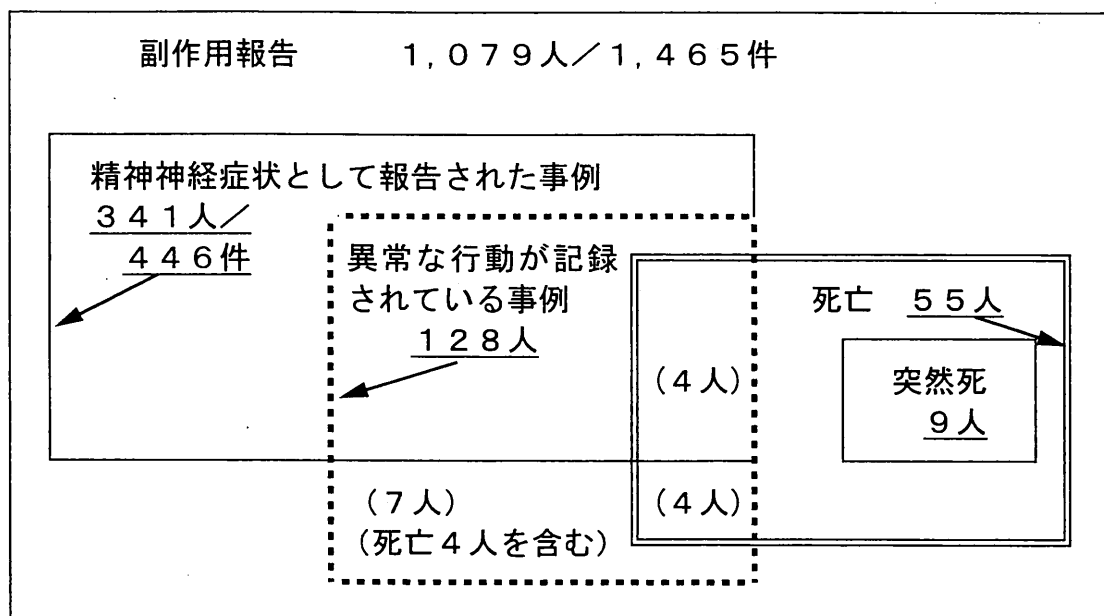
重篤症例(中外製薬(株)と重複) 55例	非重篤症例 171例
-------------------------	---------------

※ 非重篤症例については、薬事法に基づく個別症例の報告義務が企業に課せられておらず、本件にあっても、中外製薬(株)が非重篤とした事例については個別の症例報告はされていない。

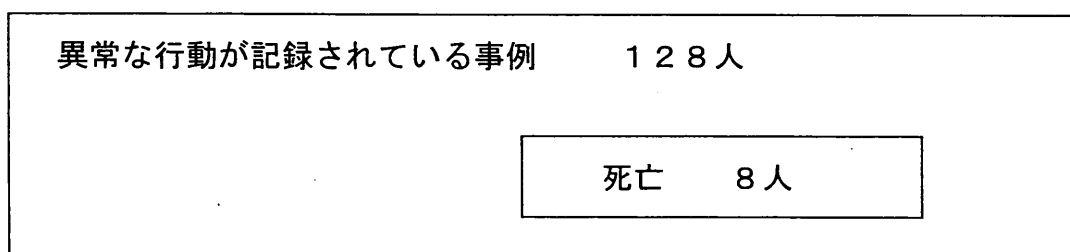
2. これら報告について、
 - (1) 報告された副作用の全体像の把握、症状別の解析
 - (2) 異常な行動が報告された事例の洗い出し
(注) 「異常行動」を副作用として報告されたか否かに関わらず、何らかの異常な行動が記録され、報告されているものについてすべて洗い出し
 - (3) タミフルとの関連を報告された死亡事例の解析等を行った。

3. 現段階における精査の状況

(1) 副作用報告の全体像

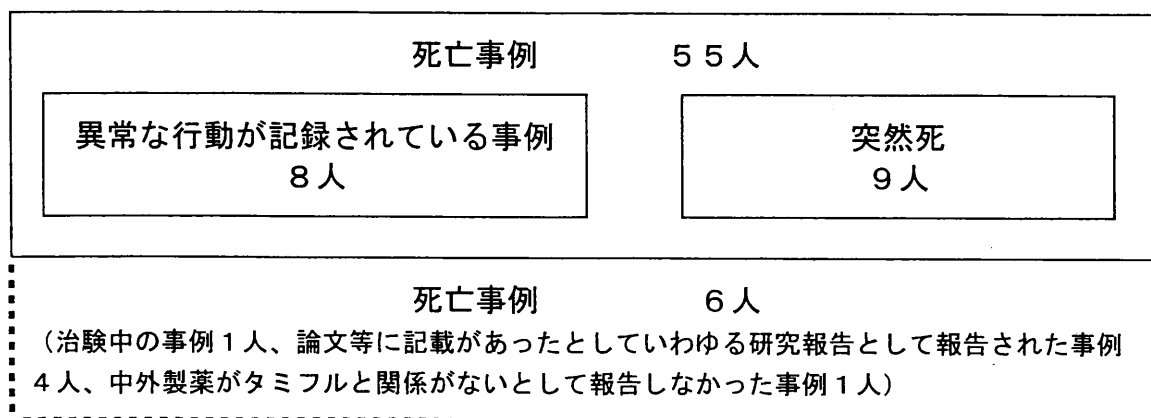


(2) 異常な行動が記録されている事例



	10歳 未満	10歳～ 19歳	20歳～ 29歳	30歳～ 39歳	40歳～ 49歳	50歳～ 59歳	60歳～ 69歳	70歳～ 79歳	80歳～	合計
事例数	43	57	5	2	2	4	2	6	7	128
割合 (%)	33.6	44.5	3.9	1.6	1.6	3.1	1.6	4.7	5.5	100.0

(3) タミフルとの関連を報告された死亡事例 (61人)



(4) 年次別報告件数

報告年度	H 1 2	H 1 3	H 1 4	H 1 5	H 1 6	H 1 7	H 1 8
件数	5	1 0 0	2 5 9	2 1 9	2 3 2	4 9 2	1 5 8

(注)・平成15年10月26日の前後で、データベースが異なる。

- ・平成19年3月20日現在の数。詳細調査が終わっていない報告もあるため、今後変動する可能性がある。
- ・1人の患者で2つの副作用が発現した場合は、2件とカウントしている。
- ・1人の患者で、同一副作用について複数回の報告がある場合、名寄せされ、1例1件としてカウントしている。

(参考)・平成18年11月30日時点で、死亡事例54人（治験中の事例1人、論文等に記載があったとしていわゆる研究報告として報告された事例4人、中外製薬がタミフルと関係がないとして報告しなかった事例1人の計6人を含む。）と公表したところである。

今回の集計は、中外製薬の副作用報告（個別の症例報告）を基本としており、その死亡事例55人は、平成18年11月30日公表の死亡事例54人から治験中の事例等計6人を引いた上で、医療機関報告の1人（資料5-2の番号117）及びその後中外製薬から本年3月20日までに報告された死亡事例6人（本年3月30日に誤報と判明した事例1例を除く）を加えたものである。

- ・本年3月21日時点において約1,800件と公表した年次別推移とは、旧データベース内及び新旧データベース間における名寄せの実施等のため、件数が少なくなっている。
- ・本年3月21日時点において22人と公表したタミフル服用後の転落・飛びおり事例については、20人は「異常な行動が記録されている事例」の中に、その後の調査で転落・飛びおりではないことが判明した1人は「精神神経症状」の中に含まれている。また、1人は本年3月20日付で医療機関報告がなされ、3月28日付で中外製薬から報告されたものである。3月20日までの本集計には含まれておらず、3月21日以降の報告の中に含まれている。

なお、4月3日までに、上記の「異常な行動が記録されている事例」20人のうち2人が転落・飛びおりでないことが判明。

さらに、4月3日までに、平成18年7月、本年2月3日及び本年3月25日に転落・飛びおり各1人が、本年2月27日に落ちたのか飛び降りたのか不明の事例があったことが報告あり（いずれも10歳代）。

従って、4月4日午前7時時点で整理すると、タミフル服用後の転落・飛びおり事例は、10歳台は19人（うち死亡4人）、その他は4人（うち死亡2人）

平成 19 年 4 月 4 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

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

タミフルについての当面の対応に関する意見は、次のとおりである。

第 1 本日の検討

本日、当調査会は、平成 19 年 3 月 20 日までに企業から報告された 1,079 人、1,465 件の副作用報告及び翌 21 日から同年 4 月 3 日までに企業から報告された 185 人分の副作用報告（未整理分のもの）等について検討を行った。

本日の検討では、タミフルの服用と転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動や突然死などの副作用との関係について、結論は得られていない。

今後、詳細な検討を行うなど、第 3 に示すような取組を行うことが必要である。

第 2 現在講じられている措置

- 1 3 月 20 日に緊急安全性情報を発出し、次のような措置が講じられている。当面の措置としては、現在講じられている措置を継続することは妥当と考えられるが、医療従事者に対する注意喚起の徹底に一層努力するとともに、患者・家族等へのインフルエンザ等の基礎知識の普及に努める。

ただし、現在講じられている措置については、新たに設置するワーキンググループにおいて更に検討を行う。

- ・ 10 歳以上の未成年の患者は、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。
- ・ 小児・未成年者は、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。
- ・ 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。

- 2 タミフルを服用していない場合においても、インフルエンザの臨床経過中に転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動の発現がみられる。

この点について医療関係者は注意すべきであり、関係団体は、医療関係者に注意喚起すべきと考えられる。

第3 今後必要と考えられる取組

- 1 本問題の解明に資するよう、次のような基礎的研究を実施し、その結果を当調査会に報告することが適当である。

- ・ タミフルの神経生理学的な作用を更に明らかにするためのタミフルの脳内（中枢神経）への移行等

- 2 タミフルの安全性について、次のような臨床的な側面及び基礎的な側面から詳細な調査検討を行うため、当調査会の下に、①タミフルの臨床的調査検討のためのワーキンググループ（仮称）（以下「臨床WG」という。）及び②タミフルの基礎的調査検討のためのワーキンググループ（仮称）（以下「基礎WG」という。）を設け、その結果を当調査会に報告させることが適当である。

① 臨床WG

- ・ 転落・飛び降り又はこれらにつながるような異常な行動、突然死等の副作用についての詳細な調査検討、またインフルエンザハイリスク患者に特有な問題の有無の検討
- ・ 今後の臨床研究の計画、結果等についての検討
- ・ 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「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」の結果等についての検討

② 基礎WG

- ・ 今後の基礎的研究の計画、結果等についての検討

- 3 平成18年度厚生労働科学研究費補助金「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」の結果を臨床WG及び当調査会に報告する。

- 4 企業及び厚生労働省は、引き続き、タミフルに関する国内外の安全性情報の収集に努め、必要に応じ、迅速かつ適切な対応をとるべきである。

使用上の注意改訂の指示

(平成 19 年 4 月 13 日指示分)

1. [医薬品名] リン酸オセルタミビル

[措置内容] 以下のように使用上の注意を改めること。

「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の治療に用いる場合の本剤の必要性に関する記載を、

「治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。」

特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。」

と改める。

平成19年4月25日

(照会先)
医薬食品局安全対策課
(内線2749)
伏見課長、倉持補佐

リン酸オセルタミビル(タミフル)に係る副作用報告等について

標記については、平成19年4月4日の薬事・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において、

- ① タミフルの販売開始から平成19年3月20日までに中外製薬(株)から報告された1,079人に係る報告についての精査
- ② 平成19年3月21日から4月3日までの中外製薬(株)・医療機関からの報告症例の概要

をお示ししたところです。

今般、平成19年3月21日から4月17日までの中外製薬(株)からの報告についても、上記①と同様の精査を行ったので、その結果を公表するものです。

■公表内容の骨子

平成19年3月21日から4月17日までの報告を精査の結果、当該期間には192人に係る副作用報告が企業から行われた。

(なお、販売以降企業から報告された症例は、 $1079-3+192=1268$ 人となる。

「3」を減じたのは、3月20日以前の報告症例のうち3件が取下げされたため)

販売開始から3月20日までの副作用報告 1076人(1079人-3人)	今回 192人
-------------------------------------	------------

■今回の192人の内訳

(1)4月4日安全対策調査会資料との関係

ア、既に掲載されている事例 183人

(3月21日以降4月3日までの副作用報告として概要が掲載されているもの)

イ、新たな事例 9人

(4月4日以降の報告であり、当該調査会資料に掲載がないもの)

<9人の内訳>

・精神神経症状として報告された事例 5人 [表1-1]

うち、異常な行動が記録されている事例 3人

うち、転落・飛びおり 2人

・1人は、当該調査会資料に症例概要(別冊資料1)は掲載していないものの、転落・飛びおりの件数(資料5, 43頁の参考)には計上している平成18年7月の事例(10歳代)

・1人は、徘徊し階段から転落した本年2月発現の事例(10歳代)

・死亡 4人 [表1-2]

うち、突然死 1人

4月4日安全対策調査会資料に概要が既に掲載されている事例 183人	9人 新たな事例
--------------------------------------	-------------

(2)報告された副作用の発現時期による内訳

ア、平成19年3月20日以前に発現したもの 151人

イ、平成19年3月21日以降に発現したもの 30人

30人のうち、精神神経症状として報告された事例 16人 [表2-1]

うち、異常な行動が記録されている事例 5人

30人のうち、死亡 8人 [表2-2]

うち、突然死 2人

ウ、不明等 11人

3月20日以前に発現したもの 151人	不明等 11人	3月21日以降 発現 30人
------------------------	------------	-------------------

表1-1 精神神経症状として報告された事例

識別番号	今回の分類とその事例番号		通し頁
B-07000403	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.57	A	11
B-07000412	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.58	A,B*	11
B-07001302	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.59	A,B	11
B-07000899	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.85		21
B-07001281	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.86		21

A：異常な行動が記録されている事例

B：転落、飛びおりの事例

*：4月4日の安全対策調査会資料に症例概要（別冊資料1）は掲載していないものの、転落・飛びおりの件数（資料5、43頁の参考）には計上している平成18年7月の事例

表1-2 死亡

識別番号	今回の分類とその事例番号		通し頁
B-07000407	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.13	C	23
B-07000599	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.14		24
B-07001280	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.15		24
B-07001284	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.16		24

C：突然死の事例

表2-1 平成19年3月21日以降に発現した精神神経症状として報告された事例

識別番号	今回の分類とその事例番号		通し頁
B-06026848	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.12	A	5
B-07000076	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.18	A	6
B-07000097	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.23	A	7
B-07000262	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.47	A	10
B-07000288	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動)のNo.55	A	11
B-07000060	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.14		14
B-07000089	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.22		15
B-07000104	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.28		15
B-07000129	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.38		16
B-07000155	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.46		17
B-07000208	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.56		18
B-07000216	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.60		18
B-07000243	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.69		19
B-07000276	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.76		20
B-07000278	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.78		20
B-07000282	平成19年4月25日発表、資料5-1-2(異常な行動以外)のNo.79		20

A：異常な行動が記録されている事例

表2-2 平成19年3月21日以降に発現した死亡

識別番号	今回の分類とその事例番号		通し頁
B-07000062	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.2	C	22
B-07000103	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.4		22
B-07000104	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.5		22
B-07000195	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.6		23
B-07000271	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.12		23
B-07000407	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.13	C	23
B-07000599	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.14		24
B-07001280	平成19年4月25日発表、資料5-1-4のNo.15		24

C：突然死の事例

平成19年4月25日

資料一覧

(通し頁)

資料5 タミフルの副作用報告の精査について(その2) 1

(略) 資料5-1-2

異常な行動が記録されている事例(平成19年3月21日~4月17日
に第一報報告のあったもの)(その2) 4

異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例(平成19年
3月21日~4月17日に第一報報告のあったもの)(その2) . . . 13

(略) 資料5-1-4 死亡症例一覧(平成19年3月21日~4月17日に

第一報報告のあったもの)(その2) 22

(略) 資料5-2 医療機関報告のうち、中外製薬(株)からの報告と重複しない

ものの概要(精神神経症状)(平成19年3月21日から4月17日ま
でに報告されたもの)(その2) 25

(略) 資料7 タミフル非使用例の「異常な行動」等について(平成19年4月

3日~4月17日までに入手できたもの)(その2) 31

平成19年4月25日
医 薬 食 品 局

タミフルの副作用報告の精査について（その2）

- ＜ ＞：・平成19年3月20日までの取り下げ等による減少分
・平成19年3月21日から同年4月17日までの報告を整理した追加分

1. 中外製薬(株)から報告された副作用報告（個別の症例報告）を精査の対象とする。
販売開始から平成19年4月17日までに報告された1,268人<-3+192>の副作用報告をすべて精査。

（注）医薬関係者からの報告（平成16年4月1日～平成19年4月17日、合計370人<+148>）と中外製薬(株)からの報告との関係

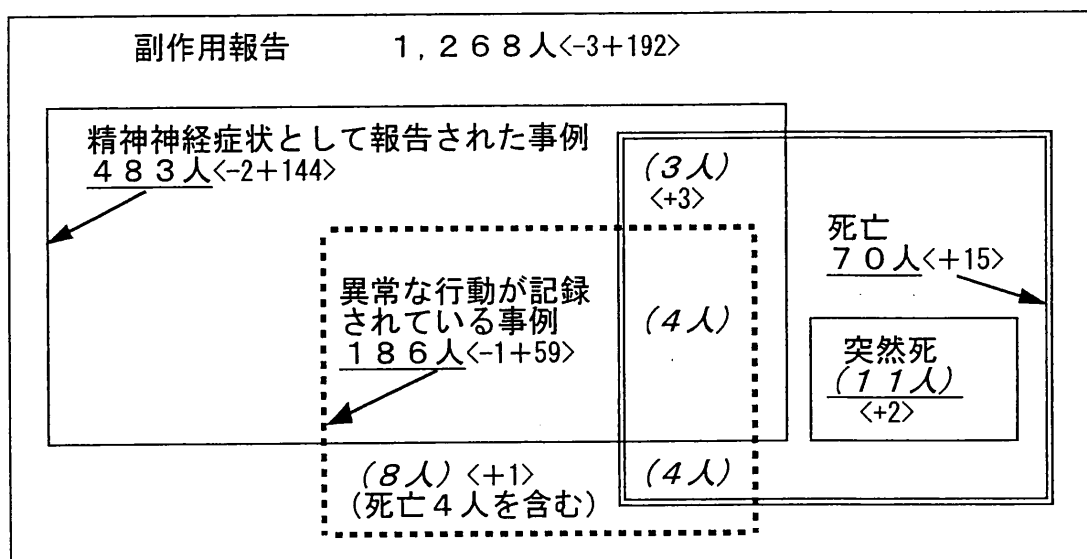
重篤症例（中外製薬(株)と重複） 83例 <+27>	非重篤症例 287例 <+121>
-------------------------------	----------------------

※ 非重篤症例については、薬事法に基づく個別症例の報告義務が企業に課せられておらず、本件にあっても、中外製薬(株)が非重篤とした事例については個別の症例報告はされていない。

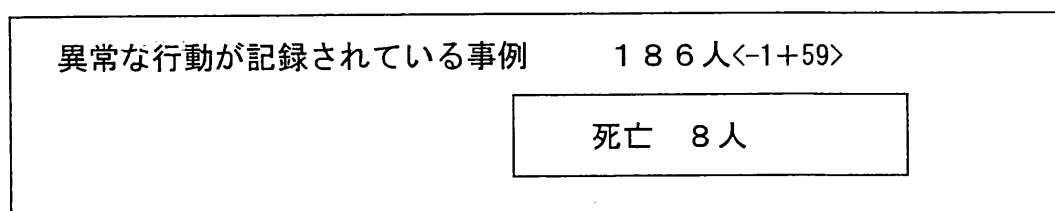
2. これら報告について、
- （1）報告された副作用の全体像の把握、症状別の解析
 - （2）異常な行動が報告された事例の洗い出し
（注）「異常行動」を副作用として報告されたか否かに関わらず、何らかの異常な行動が記録され、報告されているものについてすべて洗い出し
 - （3）タミフルとの関連を報告された死亡事例の解析等を行った。

3. 現段階における精査の状況

(1) 副作用報告の全体像

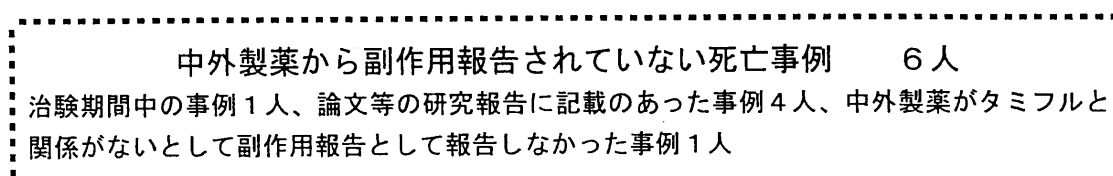
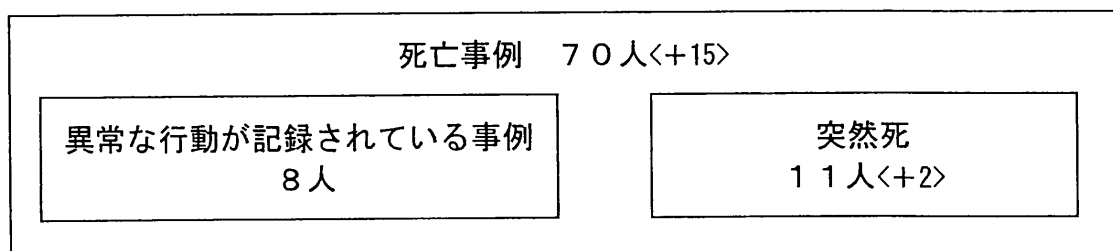


(2) 異常な行動が記録されている事例



	10歳未満	10歳～19歳	20歳～29歳	30歳～39歳	40歳～49歳	50歳～59歳	60歳～69歳	70歳～79歳	80歳～	不明	合計
事例数	53	96	5	4	4	6	2	6	7	3	186
割合 (%)	28.5	51.6	2.7	2.2	2.2	3.2	1.1	3.2	3.8	1.6	100.0

(3) タミフルとの関連を報告された死亡事例



(参考)

- 4月17日時点の死亡事例は、3月20日時点の死亡事例55人（うち医療機関報告の1人を含む）に、3月21日から4月17日の間に中外製薬(株)から報告された16人（うち、1人は前述の医療機関報告と重複）を加えた70人である。
- 4月17日時点の転落・飛びおり事例は、4月4日午前7時時点における10歳代21人（うち死亡4人）、その他4人（うち死亡2人）に、その後に中外製薬(株)から報告された10歳代1人（本年2月の事例）を加えた、10歳代22人（うち死亡4人）、その他4人（うち死亡2人）である。
- 4月4日安全対策調査会の資料5「タミフルの副作用報告の精査について」に関する以下の事例が、その後の詳細調査により取下げられている。
 - ・ 資料5－1－2「異常な行動が記録されている症例」の No.116
 - ・ 資料5－1－2「異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例」のNo.212
 - ・ 資料5－1－1「個別症例一覧」の No.16
- 4月4日開催安全対策調査会の別冊資料1「平成19年3月21日以降4月3日までの副作用報告」に関する以下の事例が、その後の整理・調査等により取下げ等されている。
 - ・ 別冊資料1－1（中外製薬(株)からの症例報告）について
 - [取り下げられたもの]
No.6及びNo.113
 - [精神神経症状の副作用が追加報告されたもの]
No.171
 - ・ 別冊資料1－2（医療機関報告）について
 - [重複していたもの]
No.12とNo.32
No.122とNo.123
 - [その後、中外製薬(株)から副作用報告されたもの]
No.1、No.3、No.6、No.12、No.14、No.22、No.32、No.35、No.36、
No.44、No.48、No.48、No.51、No.52、No.53、No.55、No.56、
No.58、No.59、No.61、No.62、No.71、No.72、No.119、No.121
及びNo.124

平成19年度第2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

議 事 次 第

平成19年6月16日(土)

13:00～16:00

全国社会福祉協議会・灘尾ホール

1. 議事

- (1) リン酸オセルタミビルの安全性に係る意見陳述の聴取について
- (2) リン酸オセルタミビルの基礎的及び臨床的調査検討のためのワーキンググループにおける調査検討の状況について
- (3) その他

2. 閉会

(配付資料)別添のとおり

平成19年6月16日

平成19年度第2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
配布資料一覧

資料1 意見陳述の聴取について

- 資料1—1 軒端 晴彦（薬害タミフル脳症被害者の会・代表）
- 資料1—2 横山 俊二（中外製薬株式会社・安全管理責任者）
- 資料1—3 水口 真寿美（薬害オンブズパースン会議・事務局長）
- 資料1—4 奥西 秀樹（島根大学医学部薬理学講座・教授）
- 資料1—5 浜 六郎（NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)・代表）
- 資料1—6 富樫 武弘（札幌市立大学看護学部・客員教授、(社)日本小児科学会）
- 資料1—7 二木 芳人（昭和大学医学部臨床感染症学講座・教授、(社)日本内科学会・(社)日本感染症学会）

＜資料2 基礎的及び臨床WGの調査検討の状況に関する資料＞

- 資料2—1 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)
- 資料2—2 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)

資料3 タミフルの副作用報告の精査について（その3）

資料3—1 中外製薬からの副作用報告（概要）

- 異常な行動が記録されている事例（その2）（3月21日から4月17日まで）・・・・・・・・・・・・・・・・ p 1
- 異常な行動が記録されている事例（その3）（4月18日から5月31日まで）・・・・・・・・・・・・・・・・ p 11
- 異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例（その2）（3月21日から4月17日まで）・・・・・・・・ p 18
- 異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例（その3）（4月18日から5月31日まで）・・・・・・・・ p 28
- 死亡症例（その2）（3月21日から4月17日まで）・・・・ p 38

- 死亡症例（その３）（４月１８日から５月３１日まで）・・・ p 4 1
- 資料３－２ 中外製薬からの副作用報告（原本）（３月２１日から５月３１日まで）*
- 異常な行動が記録されている事例・・・・・・・・・・・・・・・・ 2分冊の1
- 異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例 2分冊の2
- 死亡症例・・・・・・・・・・・・・・・・ 2分冊の2, p 8 3 5

* 資料大部のため、配布は委員限り。なお、厚生労働省情報公開文書室にて閲覧可能。

<資料４ タミフル非使用例等の「異常な行動」等の概要>

資料４－１ タミフル非使用例の「異常な行動」等の概要

- タミフル非使用例の「異常な行動」等の概要（その２）（４月３日から４月１７日まで）・・・・・・・・・・・・・・・・ p 1
- タミフル非使用例の「異常な行動」等の概要（その３）（４月１８日から５月３１日まで）・・・・・・・・・・・・・・・・ p 3

資料４－２ 塩酸アマンタジンに係る異常な行動等の症例の概要（効能追加（平成１０年１１月）から５月３１日まで）

- 異常な行動が記録されている事例・・・・・・・・・・・・・・・・ p 1
- 異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例・・・ p 4

資料４－３ ザナミビル水和物に係る異常な行動等の症例の概要（販売開始（平成１２年１２月）から５月３１日まで）

- 異常な行動が記録されている事例・・・・・・・・・・・・・・・・ p 1
- 異常な行動が記録されている事例以外の精神神経症状事例・・・ p 4

《参考資料》

参考資料１ 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）

参考資料２ 添付文書

- タミフルカプセル７５、同ドライシロップ３％・・・・・・・・ p 1
- シンメトレル錠 50mg、同錠 100mg、同細粒 10% ・・・・・・・・ p 1 3
- リレンザ・・・・・・・・・・・・・・・・ p 1 7

平成19年度第2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19年6月16日開催)

出席委員名簿

(安全対策調査会委員)

中 澤 憲 一 国立医薬品食品衛生研究所薬理部長
松 本 和 則 国際医療福祉大学臨床医学センター教授

(安全対策調査会参考人)

飯 沼 雅 朗 社団法人日本医師会常任理事
一 瀬 邦 弘 東京都立豊島病院院長
猪 熊 茂 子 東京都立駒込病院アレルギー膠原病科部長
浦 田 重治郎 国立精神・神経センター国府台病院院長
大 野 泰 雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
鴨 下 重 彦 国立国際医療センター名誉総長
工 藤 宏一郎 国立国際医療センター国際疾病センター長
倉 田 雅 子 納得して医療を選ぶ会事務局長
児 玉 孝 社団法人日本薬剤師会副会長
新 見 伸 吾 国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部第三室長
日 野 治 子 公立学校共済組合関東中央病院皮膚科部長
広 津 千 尋 明星大学理工学部教授
槇 田 浩 史 東京医科歯科大学大学院心肺統御麻醉学教授
水 口 雅 東京大学医学部大学院医学系研究科国際生物医科学講座教授
三田村 秀 雄 東京都済生会中央病院副院長
宮 坂 勝 之 長野県立こども病院院長

平成19年6月16日

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)

基礎WG^{注)}は、平成19年5月2日及び同月30日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、基礎的な側面から調査検討を行った。
現時点における調査検討の状況について、下記のとおり報告する。

注) 委員は、別紙のとおり。

記

企業に対し、以下の非臨床試験を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

- 1 脳における薬物動態・代謝研究(被験物質:リン酸オセルタミビル(以下「未変化体」という。)及びその代謝物)
 - ・ 脳内での暴露に関連する能動輸送過程(トランスポーター)に関するin vitro試験
 - ・ 脳内のカルボキシエステラーゼ1(hCE1)による未変化体の代謝(エステル加水分解)に関するin vitro試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験
 - ・ ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定
- 2 脳内におけるウイルス以外の内因性標的に対する活性の有無の検証(被験物質:未変化体あるいはその代謝物)
 - ・ 中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ
- 3 幼若ラット等を用いた追加毒性試験(被験物質:未変化体)
 - ・ 幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験(行動、脳内移行性等について検索)
- 4 脳内直接投与による薬理学的試験(被験物質:未変化体及びその代謝物)
 - ・ 脳内に投与した際の被験動物の行動への影響等に関する評価
※試験条件を十分検討の上、実施。
- 5 循環器系に対する影響評価に関するin vitro試験(被験物質:未変化体及びその代謝物)
 - ・ モルモット乳頭筋活動電位の各指標に対する作用を評価し、陽性対照薬と比較
 - ・ HEK-293細胞に発現したHERGチャネル電流に対する作用を評価し、細胞系のHERGチャネル電流が陽性対照薬で抑制されることを確認

(参考) 各試験等の概要

・脳内での暴露に関連する能動輸送過程（トランスポーター）に関する in vitro 試験

未変化体及びその代謝物の血液中から脳組織内への移行やその後の動態に関連する基礎的知見を得るため、血液脳関門の機能に関連したトランスポーター（特定の物質を細胞膜を通過して輸送する働きを持つ膜タンパクの一種）が発現している培養細胞を用いて、トランスポーターの働きについて検討する試験。

・脳内のカルボキシエステラーゼ 1 (hCE1) による未変化体の代謝（エステル加水分解）に関する in vitro 試験及び代謝物の脳への透過を検討するための静脈内投与による薬物動態試験

膜透過性が比較的高い未変化体が脳内で代謝され代謝物として蓄積する可能性を検討するため、脳組織を用いて未変化体が代謝（エステル加水分解）されるかどうかを in vitro で検討する試験。

また、マウスを用いて代謝物を単回静脈内投与し、代謝物そのものの脳内移行性についても確認する。

・ラットにおける脳、脳脊髄液及び血漿中濃度の測定

ラットを用いた単回経口若しくは静脈内投与による薬物動態試験。この試験により、脳中、脳脊髄液中及び血漿中の未変化体及びその代謝物の濃度のそれぞれの相関性を検討する。

・中枢性作用に関連する受容体とのバインディング・アッセイ

中枢性の作用を有するかどうか推定するため、中枢性作用に関与すると考えられている100種類以上の受容体分子（生体内で神経伝達物質、ホルモン等の信号伝達物質と結合することにより、様々な生理作用を発現するタンパク分子）との結合性を検討するための in vitro 試験。

・幼若ラット及び成熟ラットを用いた毒性試験（行動、脳内移行性等について検索）

ラット（7日齢及び42日齢）を用いた単回経口投与毒性試験（0, 300, 500, 600, 700, 850, 1000 mg/kg）において、脳内濃度の測定、行動観察等を実施。

・脳内直接投与による薬理学的試験

成熟動物において、脳内濃度を十分に高くし、行動への影響等を観察するため、脳内に未変化体若しくはその代謝物を直接注入し、行動観察等を実施。

・循環器系に対する影響評価に関する in vitro 試験

心筋の活動電位に対する影響の有無を評価するため、摘出心筋組織における活動電位の測定や、特定のイオンチャネル電流に対する作用を検討する in vitro 試験を実施。

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）委員名簿

内山 真	日本大学医学部精神神経科学教室教授
浦田重治郎	国立精神・神経センター国府台病院院長
◎大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
小野 秀樹	名古屋市立大学大学院薬学研究科教授
鎌倉 史郎	国立循環器病センター心臓血管内科部長
杉山 篤	山梨大学医学工学総合研究部准教授
中澤 憲一	国立医薬品食品衛生研究所薬理部長

◎：座長

（敬称略、五十音順）

平成19年6月16日

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)

臨床WG^{注)}は、平成19年5月14日及び6月4日に会議を開催し、リン酸オセルタミビルの安全性について、臨床的な側面から調査検討を行った。
現時点における調査検討の状況について、下記のとおり報告する。

注) 委員は、別紙のとおり。

記

1 リン酸オセルタミビルの服用と「異常な行動」との関係について

(1) 「異常な行動」の副作用についての詳細な調査検討

「異常な行動」の副作用症例について、その症状、経過等が、睡眠障害に類似しているものがあることから、詳細な調査検討を行うため、企業に対し、以下の点について、追加調査を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

- ・ 「異常な行動」が就寝中又は覚醒直後に発現したか否か
- ・ 「異常な行動」の回復に要した時間
- ・ 「異常な行動」に関する記憶の有無
- ・ 睡眠障害の既往歴・家族歴の有無 等

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が睡眠に及ぼす影響を検討するため、企業に対し、「リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験」(いわゆる睡眠検査室試験)(別添概要参照)を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

2 リン酸オセルタミビルの服用と「突然死」との関係について

(1) 「突然死」の副作用についての詳細な調査検討

「突然死」の副作用症例について、詳細な調査検討を行うため、企業に対し、以下の点について、追加調査を実施し、その結果を報告するよう指示することとした。

- ・ 心電図
- ・ 剖検等の結果
- ・ 心疾患の既往歴・家族歴の有無 等

(2) 今後の臨床研究の計画等についての検討

リン酸オセルタミビルの服用が心機能に及ぼす影響を検討するため、上記1(2)の「いわゆる睡眠検査室試験」に心電図検査を含めるよう指示することとした。

リン酸オセルタミビルの健康成人男子を対象とした睡眠に関する製造販売後臨床試験（概要）

期 間	2007年7月～12月（9月末までに中間報告）	
目 的	健康成人男子を対象とする睡眠検査室試験*により、リン酸オセルタミビル服薬時における睡眠への影響を検討する	
対 象	十分な説明を受けた後、本人の自由意思による文書同意が得られた20歳以上25歳未満の男子	
目 標 数	12名以上	
研究方法	プラセボを用いた二重盲検無作為割付クロスオーバー法** スクリーニング期（-28～-2日） 投与第1期（1～5日） 投与第2期（8～11日） 薬物動態評価（12～13日） 最終観察期（15～17日）	
観察・検査項目等	・薬力学的検査：睡眠ポリグラフ検査（脳波、眼球運動、筋電図、心電図など） （観察項目）：入眠時間、覚醒回数、早期覚醒、全睡眠時間、全睡眠効率、睡眠効率など ・臨床検査値：血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、クレアチニンクリアランス、生理学的検査（血圧、脈拍数など）、心電図など ・薬物動態：血漿中リン酸オセルタミビル（非活性体）および活性体の薬物動態	

スケジュール

	スクリーニング期	投与第1期					投与第2期					薬物動態評価期		最終観察期
		1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	13		
	-28～-2													15-17
投与方法 (クロスオーバー法**)			○/○	○/● ○/○	●/● ○/○			○/○	○/○ ○/●	○/○ ●/●	●			
睡眠ポリグラフ		○	○	○	○		○	○	○	○				
血液生化学検査など	○	○		○			○		○			○		○
薬物動態											○			

○/○：プラセボ朝投与/夜投与 ○/●：リン酸オセルタミビル朝投与/夜投与
*：睡眠検査室試験とは、睡眠時にポリグラフを用いて睡眠ステージを分類することで睡眠の質を評価する試験
**：クロスオーバー法とは、投与第1期に実薬投与した対象者が投与第2期ではプラセボを投与する試験方法

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）委員名簿

一瀬 邦弘	東京都立豊島病院院長
市川 宏伸	東京都立梅ヶ丘病院院長
内山 真	日本大学医学部精神医学系教授
浦田 重治郎	国立精神・神経センター国府台病院院長
折井 孝男	NTT東日本関東病院薬剤部長
鎌倉 史郎	国立循環器病センター心臓血管内科部長
◎ 鴨下 重彦	国立国際医療センター名誉総長
広津 千尋	明星大学理工学部教授
細矢 光亮	福島県立医科大学医学部小児科学講座教授
槇田 浩史	東京医科歯科大学大学院心肺統御麻醉学教授
水口 雅	東京大学医学部大学院医学系研究科国際生物医科学講座教授
三田村 秀雄	東京都済生会中央病院副院長
宮坂 勝之	長野県立こども病院院長

◎：座長

（敬称略、五十音順）

平成19年6月16日

医薬食品局

タミフルの副作用報告の精査について（その3）

1. 中外製薬(株)から報告された副作用報告（個別の症例報告）を精査の対象とする。
販売開始から平成19年5月31日までに報告された1,377人の副作用報告をすべて精査。

（注）医薬関係者からの報告（平成16年4月1日～平成19年5月31日、合計409人）
と中外製薬(株)からの報告との関係

重篤症例（中外製薬(株)と重複） 91例	非重篤症例 318例
-------------------------	---------------

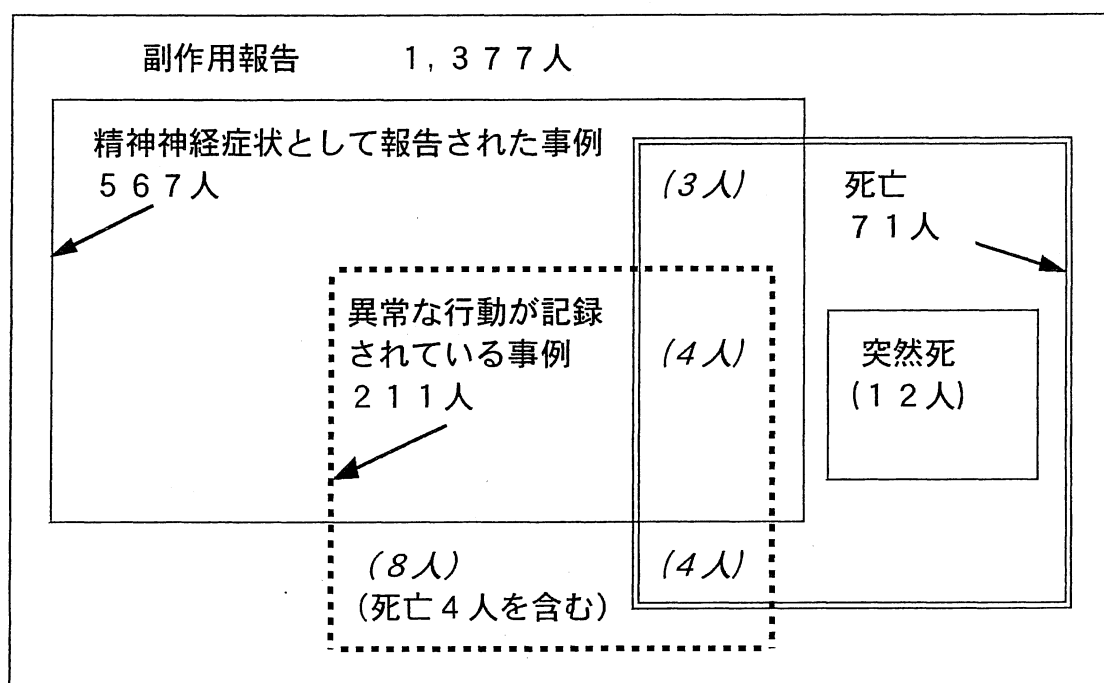
※ 非重篤症例については、薬事法に基づく個別症例の報告義務が企業に課せられておらず、本件にあっても、中外製薬(株)が非重篤とした事例については個別の症例報告はされていない。

2. これら報告について、
- （1）報告された副作用の全体像の把握、症状別の解析
 - （2）異常な行動が報告された事例の洗い出し

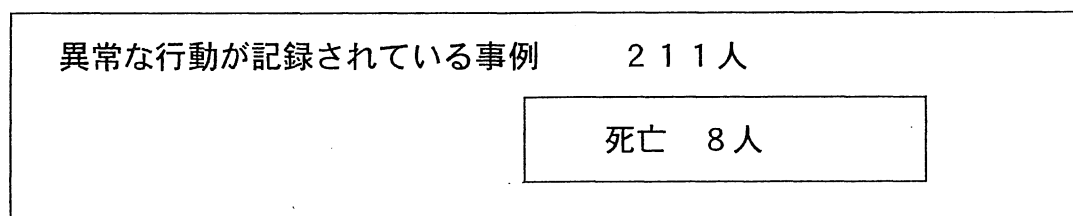
（注）「異常行動」を副作用として報告されたか否かに関わらず、何らかの異常な行動が記録され、報告されているものについてすべて洗い出し
 - （3）タミフルとの関連を報告された死亡事例の解析等を行った。

3. 現段階における精査の状況

(1) 副作用報告の全体像



(2) 異常な行動が記録されている事例



	10歳未満	10歳～19歳	20歳～29歳	30歳～39歳	40歳～49歳	50歳～59歳	60歳～69歳	70歳～79歳	80歳～	不明	合計
事例数	59	112	7	5	4	6	2	6	7	3	211
割合 (%)	28.0	53.1	3.3	2.4	1.9	2.8	0.9	2.8	3.3	1.4	100.0

(3) タミフルとの関連を報告された死亡事例

死亡事例 71人	
異常な行動が記録されている事例 8人	突然死 12人

中外製薬から副作用報告されていない死亡事例 6人
 治験期間中の事例1人、論文等の研究報告に記載のあった事例4人、中外製薬がタミフルと関係がないとして副作用報告として報告しなかった事例1人

	10歳未満	10歳～19歳	20歳～29歳	30歳～39歳	40歳～49歳	50歳～59歳	60歳～69歳	70歳～79歳	80歳～	不明	合計
事例数	12	5	6	10	4	8	8	6	12		71
割合 (%)	16.9	7.0	8.5	14.1	5.6	11.3	11.3	8.5	16.9	0.0	100.0

(参考)

- 5月31日時点の死亡事例は、4月17日時点の死亡事例70人に、その後の追加情報により因果関係が否定された1例を減じた上、4月18日から5月31日の間に中外製薬(株)から報告された2人を加えた71人である。
- 5月31日時点の転落・飛びおり事例は、4月17日の10歳代22人(うち死亡4人)、その他4人(うち死亡2人)に、その後に中外製薬(株)から報告された20歳代1人(平成16年の事例)を加えた、10歳代22人(うち死亡4人)、その他5人(うち死亡2人)である。

副作用報告等の処理の流れ

