

# 医薬品・医療機器等 安全性情報

Pharmaceuticals  
and  
Medical Devices  
Safety Information

No. 349

## 目次

|   |    |
|---|----|
| 1. 抗インフルエンザウイルス薬の安全性について .....                    | 3  |
| 2. 平成28年シーズンのインフルエンザワクチン接種後の<br>副反応疑い報告について ..... | 12 |
| 3. 重要な副作用等に関する情報 .....                            | 17 |
| ❶ クロザピン .....                                     | 17 |
| 4. 使用上の注意の改訂について（その290）<br>クロザピン 他（2件） .....      | 19 |
| 5. 市販直後調査の対象品目一覧 .....                            | 21 |

この医薬品・医療機器等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用等の情報を基に、医薬品・医療機器等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。医薬品・医療機器等安全性情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）又は厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）からも入手可能です。

配信一覧はコチラ



PMDAメディアナビでどこよりも早く安全性情報を入手  
できます。

厚生労働省、PMDAからの安全性に関する必須情報をメールで配信  
しています。登録いただくと、本情報も発表当日に入手可能です。



登録は  
コチラ



平成29年（2017年）12月  
厚生労働省医薬・生活衛生局

### ●連絡先

☎100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

☎

03-3595-2435（直通）

03-5253-1111（内線）2755, 2754, 2756

（Fax）03-3508-4364

**【情報の概要】**

| No. | 医薬品等                                 | 対策     | 情報の概要  | 頁  |
|-----|--------------------------------------|--------|--|----|
| 1   | 抗インフルエンザウイルス薬の安全性について                |        | 平成29年11月9日開催の平成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で報告された、オセルタミビルリン酸塩等の抗インフルエンザ薬投与後の異常行動発現に係る報告状況及び当該調査会での指摘を踏まえ注意喚起を行った、異常行動に関連する具体的な安全対策について紹介します。         | 3  |
| 2   | 平成28年シーズンのインフルエンザワクチン接種後の副反応疑い報告について |        | 平成28年シーズンのインフルエンザワクチンの副反応疑い報告状況について、その概要を紹介します。本報告状況は平成29年8月28日に開催された第29回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会及び平成29年度第5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（合同開催）で審議されたものです。 | 12 |
| 3   | クロザピン                                | Ⓢ<br>Ⓢ | 平成29年11月28日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。  | 17 |
| 4   | クロザピン 他（2件）                          | Ⓢ      | 使用上の注意の改訂について（その290）   | 19 |
| 5   | 市販直後調査の対象品目一覧                        |        | 平成29年11月末日現在、市販直後調査の対象品目を紹介します。  | 21 |

Ⓢ：緊急安全性情報の配布 Ⓢ：安全性速報の配布 Ⓢ：使用上の注意の改訂 Ⓢ：症例の紹介

**厚生労働大臣への副作用等報告は、医薬関係者の業務です。**

医師，歯科医師，薬剤師等の医薬関係者は，医薬品，医療機器や再生医療等製品による副作用，感染症，不具合を知ったときは，直接又は当該医薬品等の製造販売業者を通じて厚生労働大臣へ報告してください。

なお，薬局及び医薬品の販売の従事者も医薬関係者として，副作用等を報告することが求められています。

# 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<sup>注1</sup>及び死亡症例報告数

|                      | 2016/2017シーズン<br>(H28.9.1～H29.8.31) |             |                                | 2015/2016シーズン<br>(H27.9.1～H28.8.31) |             |                                |
|----------------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------|--------------------------------|
|                      | 異常な行動<br>報告数/例                      | 死亡<br>報告数/例 | 推定<br>使用患者数<br>※製造販売業<br>者の推定値 | 異常な行動<br>報告数/例                      | 死亡<br>報告数/例 | 推定<br>使用患者数<br>※製造販売業<br>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」 <sup>注2</sup> | 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（調査への御協力をお願い）

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/kekkaku-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

### <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>

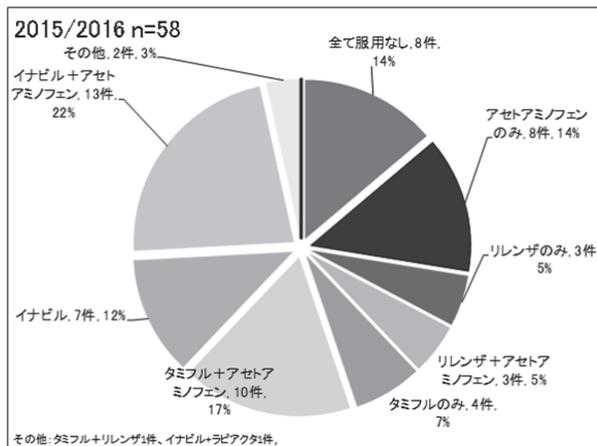
「インフルエンザ様疾患罹患時の異常行動に係る全国的な動向に関する研究」<sup>1</sup> (研究代表者：川崎市健康安全研究所所長 岡部 信彦) において、インフルエンザウイルス薬の服用の有無によらず、インフルエンザ様疾患と診断され、かつ、重度の異常行動<sup>(注)</sup>を示した患者の報告を医療機関に対して求めている。

(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

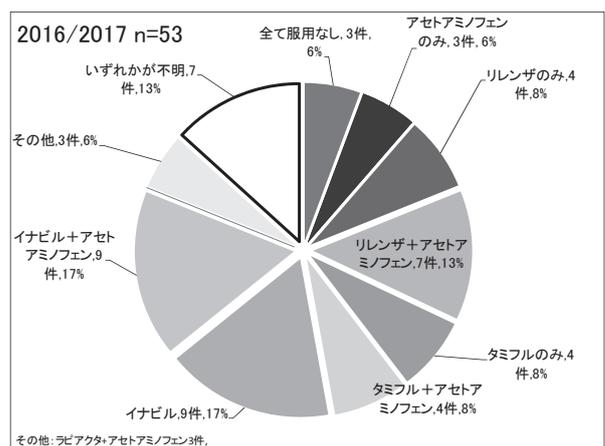
## <研究班まとめ(概略)>

- ・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制するために、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



<sup>1</sup> 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/file/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ビ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<sup>1</sup>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。

<sup>1</sup> 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/shingi/2009/06/s0616-5.html>

# 2

## 平成28年シーズンのインフルエンザワクチン 接種後の副反応疑い報告について

### 1. はじめに

本稿では平成28年10月から平成29年4月末まで（以下「平成28年シーズン」という。）に報告されたインフルエンザワクチン接種後の副反応疑い報告の状況について紹介します。

医療機関において、インフルエンザワクチンによる副反応疑い報告基準に該当する症状を診断した場合は、因果関係の有無に関わらず、医療機関から厚生労働省に報告することとされています。医療機関からの報告については、製造販売業者からの報告と合わせて、随時、医薬品医療機器総合機構において集計・評価し、死亡症例を含む重篤症例等については専門家の意見も聴取して因果関係評価や、安全対策の必要性についての検討等を行っています。

これらの副反応疑い報告については、定期的に厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会及び薬事・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「合同会議」という。）で調査、審議が行われ、安全対策の必要性について検討されています<sup>1)</sup>。

### 2. インフルエンザワクチンの副反応疑い報告状況（平成28年シーズン）

#### （1）副反応疑い報告数・頻度

インフルエンザワクチン接種後の副反応疑い報告数及び同ワクチンの医療機関納入量から算出した推定接種者数に基づく報告頻度は表1のとおりでした。

表1 副反応疑い報告数及び推定接種者数

| 推定接種者数<br>(回分)             | 医療機関からの報告*       |                 |                | 製造販売業者からの報告<br>(重篤報告)** |                  |
|----------------------------|------------------|-----------------|----------------|-------------------------|------------------|
|                            | 報告数<br>(報告頻度)    | うち重篤報告数(報告頻度)   |                | 重篤報告数(報告頻度)             |                  |
|                            |                  | うち死亡報告数         | うち死亡報告数        | うち死亡報告数                 | うち死亡報告数          |
| 52,845,556<br>(H29.4.30現在) | 243<br>(0.0005%) | 86<br>(0.0002%) | 6<br>(0.0001%) | 77<br>(0.00015%)        | 4<br>(0.000008%) |

\* 医療機関からの報告は、予防接種法第12条第1項または医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「医薬品医療機器法」という。）第68条の10第2項に基づき報告されたものである。

\*\* 製造販売業者からの報告は、医薬品医療機器法第68条の10第1項に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。製造販売業者からの報告には医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性があり、重複症例は、医療機関報告として計上している。

(2) 性別・年齢別の副反応疑い報告状況

性別・年齢別のインフルエンザワクチンの副反応疑い報告は表2及び表3のとおりでした。

表2 性別報告数

| 性別 | 医療機関からの報告数 | 製造販売業者からの報告数 |
|----|------------|--------------|
| 男性 | 113        | 39           |
| 女性 | 130        | 34           |
| 不明 | 0          | 4            |
| 合計 | 243        | 77           |

表3 年齢別報告数

| 年齢     | 医療機関からの報告 |         |         | 製造販売業者からの報告 |   |
|--------|-----------|---------|---------|-------------|---|
|        | 報告数       | うち重篤報告数 |         | 重篤報告数       |   |
|        |           | うち死亡報告数 | うち死亡報告数 | うち死亡報告数     |   |
| 0～9歳   | 79        | 28      | 0       | 23          | 0 |
| 10～19歳 | 22        | 8       | 0       | 2           | 0 |
| 20～29歳 | 20        | 6       | 0       | 4           | 0 |
| 30～39歳 | 20        | 10      | 1       | 7           | 0 |
| 40～49歳 | 27        | 7       | 0       | 10          | 0 |
| 50～59歳 | 18        | 4       | 2       | 6           | 0 |
| 60～69歳 | 15        | 3       | 1       | 6           | 1 |
| 70～79歳 | 15        | 3       | 0       | 7           | 0 |
| 80歳以上  | 27        | 17      | 2       | 9           | 2 |
| 不明     | 0         | 0       | 0       | 3           | 1 |
| 合計     | 243       | 86      | 6       | 77          | 4 |

(3) 報告された症状の内容

平成28年シーズンのインフルエンザワクチンの器官別大分類別の副反応疑い報告の内容は表4の右欄のとおりです。平成27年シーズンの報告内容と比較して大きな変化はありませんでした。

また、接種後の死亡報告は10例報告されましたが、専門家の評価の結果、うち9症例は、ワクチン接種と死亡との直接的な因果関係が認められないとされました。急性散在性脳脊髄炎（ADEM）による死亡と診断された1例については専門家より、ワクチン接種と死亡との因果関係が否定できないと評価されました。なお、ADEMは、インフルエンザワクチンの添付文書に重大な副反応として記載されており、副反応疑い報告基準により28日以内の発生について報告することとなっています。

ギラン・バレー症候群やADEMの可能性のあるものとして報告された症例<sup>(注1)</sup>は17例ありましたが、

このうち、専門家の評価により、インフルエンザワクチン接種との因果関係が否定できないギラン・バレー症候群、ADEMと判断された症例は、各々6例、2例でした。

アナフィラキシーの可能性のあるものとして報告された症例<sup>(注2)</sup>は19例ありましたが、このうち、ブライトン分類評価がレベル3以上でアナフィラキシーと評価された報告数は8例（うち重篤8例）でした。

なお、各社のロットごとの報告数については、アナフィラキシーが特定のロットに集中しているということはありませんでした。

その他の報告された症状も含め、「ワクチンの安全性に新たな懸念は認められない」と平成29年8月に開催された合同会議で評価され、現時点では添付文書の改訂等の対応は必要なく、引き続き報告状況及び報告内容に注視していくこととされました。

注1) 症状名が「ギラン・バレー症候群」「ADEM」として報告された症例及び経過からギラン・バレー症候群、ADEMが疑われる症例。

注2) 症状名が「アナフィラキシー」「アナフィラキシー反応」「アナフィラキシーショック」「アナフィラキシー様反応」「アナフィラキシー様ショック」として報告された症例。

表4 平成27年シーズン及び平成28年シーズンのインフルエンザワクチンの器官別大分類別副反応疑い報告数の比較

| 症状の器官別大分類         | 平成27年シーズン<br>4価インフルエンザワクチン<br>(季節性3価及びH1N1) |             | 平成28年シーズン<br>4価インフルエンザワクチン<br>(季節性3価及びH1N1) |             |
|-------------------|---|-------------|---|-------------|
|                   | 医療機関からの報告<br>(重篤報告)                         | 製造販売業者からの報告 | 医療機関からの報告<br>(重篤報告)                         | 製造販売業者からの報告 |
| 血液およびリンパ系障害       | 3   | 1           | 6   | 6           |
| 心臓障害              | 1   | 2           | 2   | 1           |
| 先天性、家族性および遺伝性障害   | 1   | 0           | 0   | 0           |
| 耳および迷路障害          | 0   | 1           | 0   | 0           |
| 内分泌障害             | 1   | 0           | 0   | 1           |
| 眼障害               | 4   | 1           | 5   | 1           |
| 胃腸障害              | 7   | 9           | 10  | 5           |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 55  | 60          | 42  | 34          |
| 肝胆道系障害            | 3   | 3           | 3   | 3           |
| 免疫系障害             | 16  | 9           | 12  | 5           |
| 感染症および寄生虫症        | 12  | 7           | 12  | 13          |
| 臨床検査              | 2   | 2           | 4   | 5           |
| 代謝および栄養障害         | 1   | 7           | 2   | 0           |
| 筋骨格系および結合組織障害     | 4   | 10          | 5   | 4           |
| 神経系障害             | 31  | 24          | 31  | 25          |
| 精神障害              | 1   | 0           | 1   | 0           |
| 腎および尿路障害          | 3   | 1           | 5   | 5           |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害     | 11  | 11          | 7   | 4           |
| 皮膚および皮下組織障害       | 16  | 14          | 7   | 14          |
| 血管障害              | 6   | 4           | 2   | 0           |
| 総計                | 178   | 166         | 156   | 126         |

### 3. 今後の安全対策について

医療機関においては、副反応疑い報告基準に該当する症状を診断した場合は、「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」<sup>2)</sup>のとおり、因果関係が必ずしも明確でない場合であっても速やかな報告をお願いします。

また、平成29年シーズンも引き続きアナフィラキシーの発生に際しては以下の点にご留意ください。

- ① 接種後30分程度は、被接種者の状態を十分に観察すること
- ② アナフィラキシーと思われる症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと
- ③ 接種後に異常が認められた場合には、速やかに医師に連絡し、診察を受けるよう被接種者・保護者の方に伝えること

今後とも、インフルエンザワクチンの副反応疑い報告等の安全性に関する情報を収集し、安全対策を行っていきます。

#### 〈参考文献〉

- 1) 厚生労働省：第29回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会，平成29年度第5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（合同開催） 配付資料8「インフルエンザワクチンの副反応疑い報告状況」

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000175591.pdf>

- 2) 「定期の予防接種等による副反応疑いの報告等の取扱いについて」平成25年3月30日付け健発0330第3号・薬食発033第1号，健康局長・医薬食品局長通知（平成26年7月16日，平成26年9月26日，平成26年11月25日，平成28年8月30日及び平成29年9月25日一部改正）

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/dl/170925-01c.pdf>

報告様式

[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou\\_houkoku/dl/youshiki\\_01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/hukuhannou_houkoku/dl/youshiki_01.pdf)

報告書の入力アプリ（国立感染症研究所）

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/vaccine-j/6366-vaers-app.html>

参考 副反応疑い報告基準

<定期接種>

|  |                           |
|--|---------------------------|
| アナフィラキシー   | 4時間                       |
| 肝機能障害  | 28日                       |
| 間質性肺炎  | 28日                       |
| 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）  | 28日                       |
| ギラン・バレー症候群   | 28日                       |
| けいれん   | 7日                        |
| 血管炎  | 28日                       |
| 血小板減少性紫斑病  | 28日                       |
| 視神経炎   | 28日                       |
| 脊髄炎  | 28日                       |
| 喘息発作   | 24時間                      |
| ネフローゼ症候群   | 28日                       |
| 脳炎又は脳症   | 28日                       |
| 皮膚粘膜眼症候群   | 28日                       |
| その他の反応<br>(①入院, ②死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある<br>場合であって, それが予防接種を受けたことによると疑われる症状) | 予防接種との関連性が高いと<br>医師が認める期間 |

「その他の反応」を除き, それぞれ定められている時間までに発症した場合は, 因果関係の有無に問わず, 国に報告することが予防接種法等で義務付けられています。

<任意接種>

任意接種における報告対象となる情報は, 予防接種ワクチンの使用による副作用, 感染症の発生について, 保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）であり, 具体的には以下の事項（症例）を参考とすること。なお, ワクチンとの因果関係が必ずしも明確でない場合であっても報告の対象となり得ること。

- (1) 死亡
- (2) 障害
- (3) 死亡につながるおそれのある症例
- (4) 障害につながるおそれのある症例
- (5) 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状（(3) 及び (4) に掲げる症例を除く。）
- (6) (1) から (5) までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- (7) 後世代における先天性の疾病又は異常
- (8) 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
- (9) (1) から (8) までに示す症例以外で, 軽微ではなく, かつ, 添付文書等から予測できない未知の症例等の発生

# 3

## 重要な副作用等に関する情報

平成29年11月28日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

### 1 クロザピン

|          |                                     |
|----------|-------------------------------------|
| 販売名（会社名） | クロザリル錠25mg, 同錠100mg（ノバルティスファーマ株式会社） |
| 薬効分類等    | 精神神経用剤                              |
| 効能又は効果   | 治療抵抗性統合失調症                          |

#### 《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

- [副作用  
(重大な副作用)] 胸膜炎：感染を伴わない胸膜炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、胸痛等があらわれた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。異常が認められた場合には感染症等との鑑別診断を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 〈参 考〉 直近約3年4ヶ月（平成26年4月～平成29年8月）の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。  
胸膜炎関連症例 1例（うち死亡0例）  
企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約3,000人  
販売開始：平成21年7月

症例の概要

| No.         | 患者         |               | 1日投与量<br>投与期間  | 副作用         |   |             |              |              |              |              |
|-------------|------------|---------------|--|-------------|---|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|             | 性・<br>年齢   | 使用理由<br>(合併症) |  | 経過及び処置      |   |             |              |              |              |              |
| 1           | 男<br>50代   | 統合失調症<br>(なし) | 12.5mg<br>1日間<br>↓<br>不明<br>10日間<br>↓<br>12.5mg<br>2日間<br>↓<br>50mg<br>2日間<br>↓<br>25mg<br>1日間 | 胸膜炎         | <p>投与開始日 本剤12.5mg/日，投与開始。</p> <p>投与14日目 発熱，胸痛で漿膜炎（胸膜炎）を疑う。<br/>検査にて異常あり。本剤50mg/日に減量。</p> <p>投与15日目 CT：胸水（+），CRP増加(2.3mg/dL)，AST/ALT正常，心電図：正常，トロポニンT陰性</p> <p>投与16日目 本剤25mgに減量（朝だけ服用，夕方は休薬）。</p> <p>投与17日目 本剤の投与中止。</p> <p>投与中止2日後 CT:胸水（++），心嚢液（+），トロポニンT（+）</p> <p>投与中止3日後 解熱，CT：胸水（+），心嚢液（+），トロポニンT（+），CRP(11.0)，自覚症状はなし。</p> <p>投与中止4日後 自覚症状なし，トロポニンT（-）</p> |             |              |              |              |              |
| 臨床検査値       |            |               |  |             |   |             |              |              |              |              |
|             | 投与<br>14日目 | 投与<br>15日目    | 投与<br>17日目   | 投与中止<br>3日後 | 投与中止<br>4日後   | 投与中止<br>6日後 | 投与中止<br>12日後 | 投与中止<br>19日後 | 投与中止<br>26日後 | 投与中止<br>81日後 |
| 体温（℃）       | 38.1       |               | 38.8   | 37.3        | 37.2  | 36.6        | 36.4         | 36.4         | 36.8         | 36.4         |
| CRP（mg/dL）  |            | 2.3           | 15.4   | 11.0        | 7.1   | 2.4         |              |              |              |              |
| 白血球数（/μL）   | 13,400     |               | 11,800   | 10,600      | 11,300  | 11,200      | 12,400       | 8,000        | 6,900        | 5,700        |
| 好中球（%）      | 97.1       |               | 88.6   | 80.6        | 81.2  | 77.1        |              |              |              |              |
| 好酸球（%）      | 1.0        |               | 1.1  | 1.3         | 2.0   | 2.9         | 26.8         | 21.1         | 19.6         | 1.0          |
| AST（IU/L）   |            | 16            | 145  | 73          | 36  | 55          |              |              |              |              |
| ALT（IU/L）   |            | 32            | 255  | 274         | 185   | 178         |              |              |              |              |
| LDH（IU/L）   |            |               | 345  | 238         | 207   | 207         |              |              |              |              |
| 心筋トロポニンT    |            | -             | +  | +           | -   | -           |              |              |              |              |
| CK-MB（IU/L） | 16         |               | 8  | 8           | 7   | 6           |              |              |              |              |
| 併用薬：なし      |            |               |  |             |   |             |              |              |              |              |

# 4

## 使用上の注意の改訂について (その290)

平成29年11月28日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意について、改訂内容、主な該当販売名等をお知らせします。

### 1 精神神経用剤 クロザピン

[販売名] クロザリル錠25mg, 同錠100mg (ノバルティスファーマ株式会社)

[副作用  
(重大な副作用)] 胸膜炎：感染を伴わない胸膜炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、胸痛等があらわれた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。異常が認められた場合には感染症等との鑑別診断を行い、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 2 その他の診断用薬 ①ガドキセト酸ナリウム ②ガドテリドール ③ガドテル酸メグルミン ④ガドブトロール

[販売名] ①EOB・プリモビスト注シリンジ5mL, 同注シリンジ10mL (バイエル薬品株式会社)  
②プロハンス 静注 5 mL, 同静注10mL, 同静注15mL, 同静注20mL, 同静注シリンジ13mL, 同静注シリンジ17mL (ブラッコ・エーザイ株式会社)  
③マグネスコープ 静注38%シリンジ10mL, 同静注38%シリンジ11mL, 同静注38%シリンジ13mL, 同静注38%シリンジ15mL, 同静注38%シリンジ20mL (ゲルベ・ジャパン株式会社)  
④ガドビスト 静注1.0mol/Lシリンジ 5 mL, 同静注1.0mol/Lシリンジ7.5mL, 同静注1.0mol/Lシリンジ10mL (バイエル薬品株式会社)

[効能・効果  
に関連する使用上の注意] ガドリニウム造影剤を複数回投与した患者において、非造影T1強調MR画像上、小脳歯状核、淡蒼球等に高信号が認められたとの報告や脳の剖検組織からガドリニウムが検出されたとの報告があるので、ガドリニウム造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断すること。

---

### 3 その他の診断用薬

#### ①ガドジアミド水和物

#### ②ガドペンテト酸メグルミン

[販売名]

①オムニスキャン静注32%，同静注32%シリンジ5mL，同静注32%シリンジ10mL，同静注32%シリンジ15mL，同静注32%シリンジ20mL（第一三共株式会社 他）

②マグネビスト静注10mL，同静注15mL，同静注20mL，同静注30mL，同静注シリンジ5mL，同静注シリンジ10mL，同静注シリンジ15mL，同静注シリンジ20mL，同静注シリンジ30mL（バイエル薬品株式会社 他）

[効能・効果  
に関連する使  
用上の注意]

ガドリニウム造影剤を複数回投与した患者において、非造影T1強調MR画像上、小脳歯状核、淡蒼球等に高信号が認められたとの報告や脳の剖検組織からガドリニウムが検出されたとの報告があるので、ガドリニウム造影剤を用いた検査の必要性を慎重に判断すること。

本剤を含む線状型ガドリニウム造影剤は、環状型ガドリニウム造影剤より脳にガドリニウムが多く残存するとの報告があるので、本剤は環状型ガドリニウム造影剤の使用が適切でない場合に投与すること。

---

# 5

## 市販直後調査の 対象品目一覧

(平成29年11月末日現在)

◎：平成29年11月1日以降に市販直後調査が開始された品目

|   | 一般名<br>販売名   | 製造販売業者名            | 市販直後調査開始年月日 |
|---|--|--------------------|-------------|
| ◎ | グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル<br>マヴィレット配合錠                     | (同) アヅヴィ           | 平成29年11月27日 |
| ◎ | ルパタジンフマル酸塩<br>ルパフィン錠10mg                             | 帝國製薬(株)            | 平成29年11月27日 |
| ◎ | アベルマブ(遺伝子組換え)<br>バベンチオ点滴静注200mg                      | メルクセローノ(株)         | 平成29年11月22日 |
| ◎ | ダラツムマブ(遺伝子組換え)<br>ダラザレックス点滴静注100mg, 同点滴静注400mg       | ヤンセンファーマ(株)        | 平成29年11月22日 |
| ◎ | フルテメタモル( <sup>18</sup> F)<br>ビザミル静注                  | 日本メジフィジックス<br>(株)  | 平成29年11月10日 |
|   | クエチアピルフマル酸塩* <sup>1</sup><br>ビプレッソ徐放錠50mg, 同徐放錠150mg | アステラス製薬(株)         | 平成29年10月27日 |
|   | シルデナフィルクエン酸塩<br>レバチオ錠20mg                            | ファイザー(株)           | 平成29年9月27日  |
|   | ヌシネルセンナトリウム* <sup>2</sup><br>スピラザ髄注12mg              | バイオジェン・ジャパン<br>(株) | 平成29年9月22日  |
|   | 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体<br>ケイセントラ静注用500, 同静注用1,000           | CSLベーリング(株)        | 平成29年9月19日  |
|   | テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物・カナグリフロジン水和物<br>カナリア配合錠             | 田辺三菱製薬(株)          | 平成29年9月7日   |
|   | アメナメビル<br>アメナリーフ錠200mg                               | マルホ(株)             | 平成29年9月7日   |
|   | バリシチニブ<br>オルミエント錠2mg, 同錠4mg                          | 日本イーライリリー(株)       | 平成29年9月1日   |
|   | プララトレキサート<br>ジフォルタ注射液20mg                            | ムンディファーマ(株)        | 平成29年8月30日  |
|   | ヌシネルセンナトリウム<br>スピラザ髄注12mg                            | バイオジェン・ジャパン<br>(株) | 平成29年8月30日  |
|   | リユープロレリン酢酸塩* <sup>3</sup><br>リユープリンSR注射用キット11.25mg   | 武田薬品工業(株)          | 平成29年8月25日  |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| エルトロンボパグ オラミン <sup>*4</sup><br>レボレード錠12.5mg, 同錠25mg                        | ノバルティスファーマ<br>(株)                        | 平成29年8月25日 |
| 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII <sup>*5</sup><br>献血ノンスロン500注射用, 同1500注射用                  | 日本製薬 (株)                                 | 平成29年8月25日 |
| フロルベタピル ( <sup>18</sup> F)<br>アミヴィッド静注                                     | 富士フィルムRIファーマ<br>(株)                      | 平成29年8月21日 |
| クロバタゾールプロピオン酸エステル<br>コムクロシャンプー 0.05%                                       | マルホ (株)                                  | 平成29年7月11日 |
| デノスマブ (遺伝子組換え) <sup>*6</sup><br>プラリア皮下注60mgシリンジ                            | 第一三共 (株)                                 | 平成29年7月3日  |
| フルボキサミンマレイン酸塩<br>(1)ルボックス錠25, 同錠50, 同錠75,<br>(2)デプロメール錠25, 同錠50, 同錠75      | (1)アッヴィ (同)<br>(2)Meiji Seikaファルマ<br>(株) | 平成29年7月3日  |
| ヒドロモルフォン塩酸塩<br>ナルラピド錠1mg, 同錠2mg, 同錠4mg,<br>ナルサス錠2mg, 同錠6mg, 同錠12mg, 同錠24mg | 第一三共プロファーマ<br>(株)                        | 平成29年6月19日 |
| ナルデメジントシル酸塩<br>スインプロイク錠0.2mg   | 塩野義製薬 (株)                                | 平成29年6月7日  |

- \* 1 : 双極性障害におけるうつ症状
- \* 2 : 脊髄性筋萎縮症
- \* 3 : 球脊髄性筋萎縮症の進行抑制
- \* 4 : 再生不良性貧血
- \* 5 : アンチトロンビンIII低下を伴う門脈血栓症
- \* 6 : 関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制