

リン酸オセルタミビルについて

1. 「新型インフルエンザに関するQ & A」の改訂について

薬事法に基づき報告されたリン酸オセルタミビル服用後の死亡症例については、薬事・食品衛生審議会の関係部会等における専門家の評価を踏まえ、厚生労働省の見解を含め、随時、「新型インフルエンザに関するQ & A」の記載を改訂しているところである。

(改訂履歴)

平成17年11月15日 : 「新型インフルエンザに関するQ & A」公表

同年11月30日改訂 : 小児13例について公表

同年12月15日改訂 : 成人26例について公表

平成18年 1月27日改訂 : 小児1例、成人2例について追加

平成18年 7月10日改訂 : 小児1例、成人9例について追加

平成18年11月10日改訂 : 小児1例、成人1例について追加

2. 欧米の動き

平成18年11月13日 米国ロシュ社が米国において添付文書を改訂

平成18年11月17日 欧州医薬品庁がプレスリリースを発売

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した16歳以下の小児症例
(平成18年1月21日～6月30日)

この事例は、リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定的とされた。

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	3才/男性	2006年	心肺停止	60 mg/1日間	塩酸ツロブテロール 塩酸アンブロキシソール 鎮咳配合剤 アセトアミノフェン 硫酸サルブタモール エピネフリン
インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル60mg/日を服用(併用薬は上記のとおり)。次の日の朝、呼吸停止の状態で見られ、病院に搬送されたが死亡。					

(注) 平成18年1月20日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ
(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>) をご参照ください。

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した16歳以下の小児症例
(平成18年7月1日～10月31日)

この事例は、医師の診断及び処方によらずにリン酸オセルタミビルが投与されたものであり、リン酸オセルタミビルとの因果関係は評価不能とされた。

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	10代/男性	2006年	死亡	75 mg/1日間	アセトアミノフェン

発熱があったため、家族に処方されていたリン酸オセルタミビルを75 mg/日服用。その後、熱が下がらないことから、上記併用薬を服用。同日夕方、自宅のある高層住宅の駐車場で心肺停止状態で発見され、病院に搬送されたが死亡。

(注) 平成18年6月30日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>) をご参照ください。

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した17歳以上の成人症例
(平成18年1月21日～6月30日)

○ リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定できないとされた事例

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	80代/女性	2006年	アナフィラキシー ショック	75 mg/1日間	アセトアミノフェン 塩酸セフカペンピボキシル
慢性心不全の患者。発熱があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75 mgを服用（併用薬は上記のとおり）。本剤服用直後にアナフィラキシーショックを発現し、約1時間後、病院に搬送されたが、死亡。リン酸オセルタミビル、アセトアミノフェン、塩酸セフカペンピボキシルの関与は否定できない。					
2	70代/男性	2006年	肝障害 腎障害 播種性血管内凝固 多臓器不全	150mg/2日間	ベシル酸アムロジピン 硝酸イソソルビド シロスタゾール エパルレスタット トリアゾラム
狭心症、高血圧、緑内障、糖尿病、慢性気管支炎及び心房細動の患者。発熱があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用2日目、呼吸困難のため、入院。食欲低下、下痢、腹水を認め、肝機能が悪化。さらに腎機能も悪化し、播種性血管内凝固による多臓器不全と考えられ、輸血等が開始された。腹膜透析を施行するが、入院5日目、呼吸停止、死亡。なお、本剤のリンパ球刺激試験（DLST）の結果は陽性であった。					

○ リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定的とされた事例

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	30代/女性	2006年	死亡	75mg/1日間	非ピリン系感冒剤 セフジニル
急性気管支炎、慢性膵炎、アルコール性膵炎、慢性肝炎、アルコール性肝炎、光線過敏性反応、クッシング症候群、副腎新生物の既往歴あり。発熱、感冒症状があり、インフルエンザと診断され、アルコール飲酒後にリン酸オセルタミビル75mgを1回のみ服用（併用薬は上記のとおり）。その次の日の朝、布団の上でうつぶせになって死亡していた。検死の結果、死体背部、腹部に点状出血斑（紫斑）があり、病死とされた。					
2	40代/男性	2006年	死亡	75mg 又は 150mg/2日間 (処方)	非ピリン系感冒剤 イブプロフェン レバミピド 乳酸リンゲル液(ブドウ糖加) 維持液
痔瘻及びアレルギーの既往歴あり。睡眠時無呼吸症候群で治療中。インフルエンザウイルス検査結果は陰性であったが、発熱、関節痛、倦怠感及び寒気の症状があり、インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル75mgを服用（併用薬は上記のとおり）。高熱と脱水状態のため入院を勧められたが、入院せず帰宅。次の日の服用については不明。早朝、下痢等を発現。救急で搬送されたが、その日の夕方、呼吸停止し、死亡。剖検の結果、胃・大腸の出血等を確認。					

3	80代/女性	2006年	白血球減少症 無顆粒球症	75mg 又は 150mg/4日間	ロサルタンカリウム フロセミド 塩酸ベプリジル インドメタシン ロキソプロフェンナトリウム ゾピクロン セファゾリンナトリウム リン酸クリンダマイシン メロペネム三水和物 ワルファリンカリウム ポリスチレンスルホン酸カルシウム
心房細動、硬膜下血腫、大腿骨頸部骨折の既往歴あり。顔面皮膚悪性腫瘍、高血圧、不整脈で治療中。発熱、咳、感冒症状があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用前より白血球減少が発現。服用開始から2日後、白血球減少症に加えて無顆粒球症が発現し、人工呼吸管理となり、血圧維持困難となった。服用開始から4日後、重症肺炎、敗血症で死亡。					
4	50代/男性	2006年	自殺既遂	75 mg/1日間	アセトアミノフェン アミノ酸・糖・電解質
結核の既往歴あり。肺結核後遺症に伴う慢性呼吸不全に感冒を合併し、入院。入院6日後、院内でインフルエンザに感染し、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75 mgを服用（併用薬は上記のとおり）。次の日の朝、自病室前のベランダから飛び降り、死亡。自室のノートに遺書有り。					
5	30代/女性	2006年	急性心不全	150 mg/1日間	パンテチン リスベリドン マレイン酸レボメプロマジン 酸化マグネシウム オランザピン カルバマゼピン 塩酸ビペリデン アセトアミノフェン
統合失調症、肥満、卵巣のう腫で治療中。体重100kg以上。発熱、倦怠感があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150 mg/日を服用（併用薬は上記のとおり）。その日の深夜にアセトアミノフェンを服用。次の日の朝、心肺停止で死亡。					
6	80代/女性	2006年	汎血球減少	150mg/5日間	桂麻各半湯 バルサルタン
心臓ペースメーカーが植え込まれた、本態性高血圧症の患者。発熱及び倦怠感があり、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル150mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。その後、インフルエンザは軽快・回復するが、再度38℃以上の発熱が認められ、汎血球減少が発現し、入院。その3ヶ月半後、死亡。					
7	40代/男性	2006年	死亡	75mg 又は 150mg/3日間	非ピリン系感冒剤 アスピリン ヒベンズ酸チペピジン リン酸ジメモルファン プラノプロフェン 塩酸セトラキサート
期外収縮及び心房細動の患者。発熱、咳、鼻症状、関節痛及び倦怠感があり、インフルエンザの疑いで、リン酸オセルタミビルを服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用3日目の夜、家人に気づかれぬまま車で外出。自宅より30km離れた海の岸壁で車が発見され、人が海に落ちた形跡あり。約2ヶ月後、海中より死亡した本人が発見された。					

（注）平成18年1月20日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>）をご参照ください。

(参考)

リン酸オセルタミビルの服用後に死亡した17歳以上の成人症例
(平成18年7月1日～10月31日)

この事例は、リン酸オセルタミビルとの因果関係が否定できないとされた。

No.	年代/性別	報告年	事象	1日用量/投与 (処方) 期間	併用薬
1	50代/男性	2006年	劇症肝炎	150 mg/5日間	アセトアミノフェン ベシル酸アムロジピン オルメサルタンメドキシミル アトルバスタチンカルシウム グリメピリド ファモチジン
発熱、悪寒、関節痛があり、リン酸オセルタミビル150 mg/日を服用開始（併用薬は上記のとおり）。服用開始から4日後、インフルエンザ軽快・回復し、その翌日の朝に服用終了。服用終了2日後、全身倦怠感が認められ、服用終了8日後、急性肝炎と診断され、入院。入院後、劇症肝炎と診断され、人工透析を開始したが、呼吸状態が悪化して人工呼吸器管理となり、入院から20日後死亡。					

(注) 平成18年6月30日までの死亡事例については、厚生労働省ホームページ (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/s0127-9.html>) をご参照ください。

平成18年11月10日(金)
医薬食品局安全対策課
課長 伏見 環 (内線2747)
課長補佐 丈達 泰史(内線2748)

「新型インフルエンザに関するQ&A」の一部改訂について

「新型インフルエンザに関するQ&A」中の「IV. リン酸オセルタミビル
(商品名：タミフル) について」を一部改訂しましたので、お知らせします。

(別添)

新型インフルエンザに関するQ&A (平成18年11月10日改訂) より
該当部分を抜粋

新型インフルエンザに関するQ & A (抜粋)

平成17年11月15日

(同年11月30日改訂)

(同年12月15日改訂)

(平成18年1月27日改訂)

(同年7月10日改訂)

(同年11月1日改訂)

(同年11月10日改訂)

IV-6 タミフルを服用した後の異常行動等による小児の死亡例が報道されていますが、厚生労働省としては、タミフルの安全性についてどのように考えているのですか。

Answer

タミフルを服用した16歳以下の異常行動によるものを含む小児16例(治験時1例を含む。平成18年10月31日現在。)の死亡が報告されています。

小児の死亡事例とタミフルとの関係については、平成17年11月18日に米国食品医薬品局(FDA)が評価を依頼した小児諮問委員会においても、「現時点で得られている事実からは、因果関係を示す証拠はないと考えられる」と評価されています。

また、日本小児科学会も、「現時点でタミフルとこれらの死亡についての因果関係が明らかなものはなかった。」との見解を平成17年11月30日に公表しています。

厚生労働省としては、平成18年1月27日に薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催し、また、その後も、専門家の意見を随時聞いたところ、タミフルと死亡との関係については否定的であることなどから、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いません。

医師の指示に従って適切に服用するとともに、副作用の症状があらわれたときは、医師、薬剤師に相談して下さい。

なお、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」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ます。

※ 医薬品・医療機器等安全性情報No. 229

(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/10/h1026-1.html>) の参考資料を御参照下さい。

IV-7 タミフルを服用した後の成人の死亡例も報告されているようですが、厚生労働省としては、タミフルの安全性についてどのように考えているのですか。

Answer

タミフルを服用した成人（17歳以上）の死亡が報告されていますが、平成18年1月27日に薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催し、また、その後も、専門家の意見を随時間いたところ、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）^{※1}、腎障害、肝障害及びアナフィラキシーショックによる死亡5例については因果関係を否定できないものの、それ以外の33例（平成18年10月31日現在）についてはタミフルと死亡との因果関係は否定的であるとされています^{※2}。

タミフルの服用に伴う中毒性表皮壊死症、肝障害及びアナフィラキシーショックについては平成14年10月に、腎障害については平成15年7月に、添付文書の使用上の注意に記載し、ごくまれにあらわれる旨注意を喚起しているところです。

したがって、厚生労働省としては、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いません。

医師の指示に従って適切に服用するとともに、副作用の症状があらわれたときは、医師、薬剤師に相談して下さい。

※1 中毒性表皮壊死症は、一般用医薬品を含めた多くの医薬品においてごくまれにあらわれる副作用として報告されています。医薬品・医療機器等安全性情報 No. 218 (<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/10/h1027-1.html>) の「2. 医薬品による重篤な皮膚障害について」を御参照下さい。

※2 タミフル発売（平成13年2月）後に厚生労働省に報告された事例については上記のとおりですが、これとは別に、タミフルの製造販売業者は、そもそもタミフルとの因果関係がないものとして死亡16例を把握していると聞いています（平成18年10月31日現在）。

（参考：タミフルの有用性について）

（1）医薬品は、人体にとって本来異物であり、何らかの副作用が生ずることは避け難いものです。このため、治療上の効能・効果と副作用の両者を考慮した上で、医薬品の有用性が評価されるものです。

（2）タミフルについては、

- WHOや欧米においても、インフルエンザに有効な医薬品は実質的にタミフルしかなく、新型インフルエンザ対策の重要な柱として位置付けられており、
- タミフルとの因果関係を否定できない死亡例が上記のとおり報告されていますが、ごく限られたものです。

（3）したがって、タミフルは医薬品として高い有用性が認められるものであり、通常のインフルエンザ及び新型インフルエンザ対策の上で、必須の医薬品と考えられています。

米国におけるリン酸オセルタミビルの添付文書の改訂について

「使用上の注意」の項目に「精神神経症状」を新たに設置して、次の文章を記載

(平成18年11月13日)

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.

(仮訳)

精神神経症状

インフルエンザ患者においてタミフル服用後に発現した自傷行為や譫妄について、市販後の報告（多くは日本）がなされています。報告は主に小児患者のものです。タミフルのこれら事象に対する相対的な寄与は不明です。インフルエンザ患者は、治療期間中は、異常行動の兆候について厳重に観察されなければなりません。