

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

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
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
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
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
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

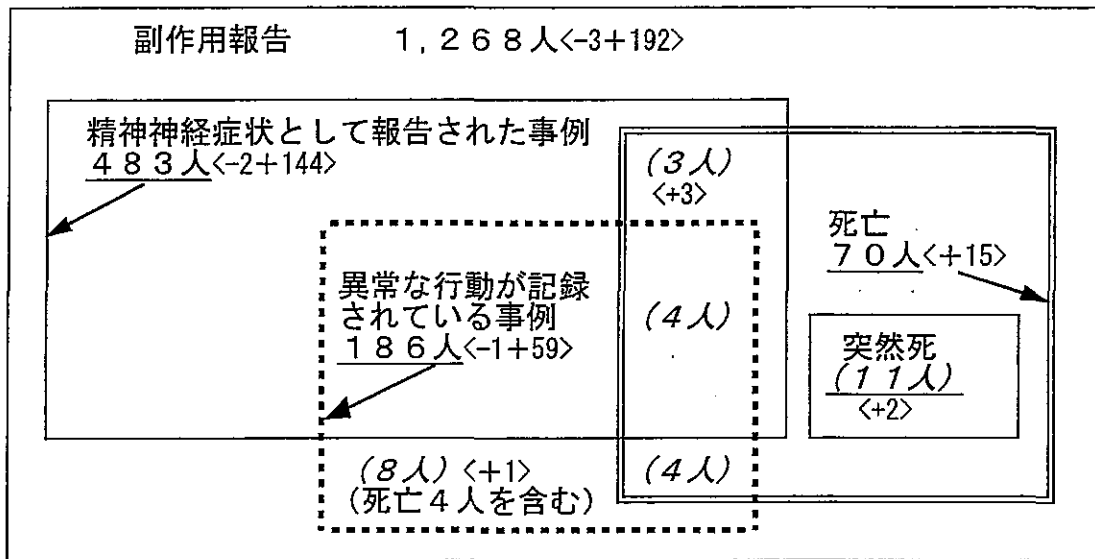
重篤症例（中外製薬(株)と重複） 83例 〈+27〉	非重篤症例 287例 〈+121〉
-------------------------------	----------------------

※ 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。

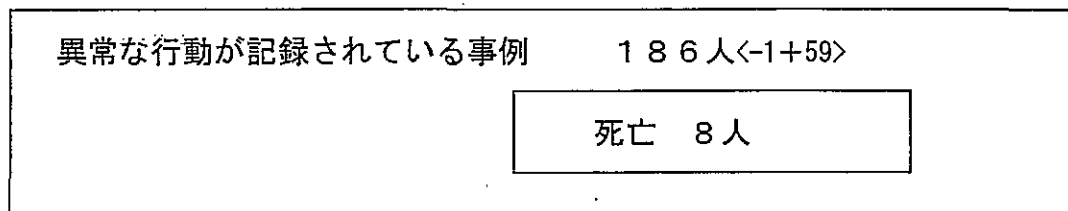
2. これら報告について、
 - （1）報告された副作用の全体像の把握、症状別の解析
 - （2）異常な行動が報告された事例の洗い出し
（注）「異常行動」を副作用として報告されたか否かに関わらず、何らかの異常な行動が記録され、報告されているものについてすべて洗い出し
 - （3）タミフルとの関連を報告された死亡事例の解析等を行った。

3. 現段階における精査の状況

(1) 副作用報告の全体像

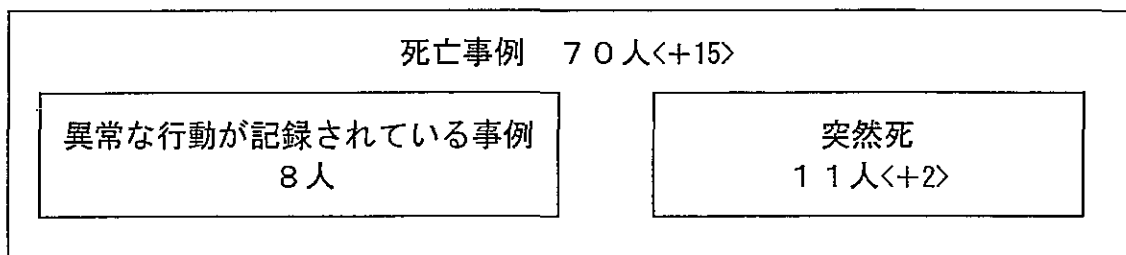


(2) 異常な行動が記録されている事例



	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



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

(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

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）

No.	識別番号	性別	年代	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要
1	B-06026126	男性	10歳代	75mg		異常行動 意識消失	回復 回復	インフルエンザB型と診断。投与開始3日目未明、突然起床。玄関ドアの前で意識消失し転倒。意識消失は2～3分間。その間けいれんは認めない。後頭部打撲。翌日、異常行動、意識消失回復。再受診時には、患者のその間の記憶はない。
2	B-06026130	男性	10歳代	50mg		異常行動 激越	回復 回復	インフルエンザB型。ウロウロ家の中を数回歩き回った。ウーと天井に向かって両手を突き上げ、手を握りしめた。その後ガラス戸を足で叩いて、ガラスを割ってしまった。左足を切って、外科で縫合した。翌日は全て元に戻った。
3	B-06026296	女性	10歳代	150mg	塩酸セフカペンピボキシル ピロミド酸	発疹	不明	インフルエンザと診断し、リン酸オセルタミビル150mg/日投与開始。翌日夜になり徘徊・手の震えが15分続き、その後眠った。その翌日起きてからはそのようなことは無かった。また、夜から発疹が発症。
4	B-06026420	男性	10歳代	150mg		異常行動	回復	1回目服用約2.5時間後、異常な発言（「大きい石がのっている」）あり。2回目服用4時間後、起きてきて数回叫び、後退りし、手を取るがテーブルの上に乗る、その後、走り回り、母親が、押さえ込む。体温を測ろうとするが、体が硬直し、脇が占められない状態であった。また室内犬をかけた為、犬をゲージに入れるが、朝起きてなぜ犬が、ゲージの中に居るのか判らない状態であった。
5	B-06026444	男性	10歳代	75mg	プロピオン酸フルチカゾン モンテルカストナトリウム マレイン酸フルボキサミン プロマゼパム マレイン酸レボメプロマジン カルバマゼピン	異常行動	回復	リン酸オセルタミビル75mg内服2時間後「落ちつかない」「外へ出る」と外へ出ようとした。家人が気付き、手をつかむことにより外出は阻止できた。異常行動発現。3時間程落ちつかなかったが、ようやく就寝できた。
6	B-06026540	男性	10歳代	150mg		錯乱状態	回復	リン酸オセルタミビル服用3回目に精神錯乱。母親が止めるにもかかわらず何度もドアを開けて外に出ようとした。精神・神経障害発現。熱が下がってからは何事もなかったように回復。
7	B-06026629	女性	30歳代	150mg	スルピリン・アミノプロピロン 配合剤 塩酸リンコマイシン	意識消失 健忘 脱毛症	回復 回復 軽快	リン酸オセルタミビル服用3時間後、夜目が覚めて気がいたらトイレに行っていた。その間の記憶がない。
8	B-06026630	男性	10歳代	150mg	アセトアミノフェン	異常行動 転倒	軽快 軽快	インフルエンザBと診断され、昼と夜にリン酸オセルタミビル内服。突然2階にかけ上がった。母が追いかけてつかまえて1階に連れ戻したが、その後、もう一度2階にかけ上がり、母も追いかけたが間に合わず、ベランダへ出、飛び降りた。本人は飛びおりた時の記憶はない。 （4月4日安全対策調査会資料5-2、3月20日までの医療機関報告（精神神経症状）のNo.118に同じ）

No.	識別番号	性別	年代	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要
9	B-06026663	女性	30歳代	150mg	炭酸リチウム バルプロ酸ナトリウム	毒物誘発脳症	軽快 軽快	インフルエンザB型と診断。リン酸オセルタミビル75mg投与後比較的早く、浮遊感が出現。マンション4階に居住しているがベランダから下をみるとあたかもすぐ近くに地面があるかのごとくの錯覚あり。 鳥の姿がみえるなどの幻視もあったが夫に止められ事なきを得た。
10	B-06026707	男性	40歳代	150mg	レバミピド セラペターゼ ヒベンズ酸チペピジン 塩酸エピナスチン	意識レベルの低下	回復	A型インフルエンザの診断にて、リン酸オセルタミビル150mg/日処方。歩行中、自分の前後の記憶が一部飛んでるのに気付く。また、踏切の遮断機がおりているのに気付かず、踏切板が頭に当たって恐怖を感じる。
11	B-06026847	男性	40歳代	150mg		自殺企図	未回復	1日分処方1週間後、自殺未遂。首をつろうとしていたのを家族が発見。自殺未遂前に本剤内服していたかは不明。
12	B-06026848	女性	10歳代	75mg	麻黄湯 アズレンスルホン酸ナトリウム	自殺企図	未回復	本年3月19日、インフルエンザBと診断。リン酸オセルタミビル5日分等処方される。処方5日目(3月23日)朝、本剤75mg服用し、その後本剤の服用はしていない。微熱は続いていたが、咳、痰はなかった。 3月25日朝より手首を傷つけたり、死にたいなどと口走るようになり、家族が気をつけていたが昼頃2階の窓より飛び降りて胸腰椎を骨折。 (4月4日安全対策調査会別冊資料1-2、3月21日以降の医療機関報告のNo.12に同じ)
13	B-07000057	男性	10歳未満	30mg		異常行動	回復	インフルエンザ治療のため、リン酸オセルタミビル服用開始。 服用30分後、母親が目を離した間に道路を全速力で走っており、家につれて帰った後はベランダの柵を越えようとしていた。 翌日、異常行動回復。
14	B-07000058	男性	10歳代	不明		異常行動	回復	2階へ急に上がって行き、飛び降りた。打撲程度。意識ははっきりしていた。 (4月4日安全対策調査会別冊資料1-2、3月21日以降の医療機関報告のNo.38に同じ)
15	B-07000063	男性	10歳代	150mg		異常行動	不明	ワクチン接種あり。インフルエンザ治療のため、リン酸オセルタミビル75mg、1日2回処方。 2階の窓から飛び下りようとしたが、家族が止めた為、事故にはならなかった。 異常行動があったため、当院にて診療。 治癒後も目が覚めると歩きまわる様になった。
16	B-07000065	女性	10歳代	75mg	臭化水素酸デキストロメトルファン カルボシステイン 塩化デカリニウム アセトアミノフェン	異常行動	回復	発熱38℃、咳あり。インフルエンザB型治療のため、夕食後にリン酸セルタミビル75mg服用。 深夜、眠っていたが、突然起き上がって、部屋中を走り出したため、家族が制止した。目つきも怪しかった。異常行動発現。 異常行動回復。本剤服用中止。

No.	識別番号	性別	年代	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要
17	B-07000066	男性	10歳代	75mg	クラリスロマイシン برانلكاست水和物 カルボシステイン ヒベンズ酸チペピジン アセトアミノフェン	精神症状	回復	インフルエンザ抗原A型陽性のため、リン酸オセルタミビル処方。38～39℃台の発熱が続いていた。 夕方、本剤服用。夕食後自室で寝ていたところ、急に起き上がり、意味不明の発語あり、窓から外へ出ようとするため、母親が馬乗りになっておさえた。5～10分程で興奮状態がさめた。その後、同様の症状は出なかった。発熱による症状かと思いつくには連絡しなかった。本剤服用中止。
18	B-07000076	男性	50歳代	150mg	アセトアミノフェン ジアゼパム	異常行動 譫妄	不明 不明	インフルエンザ罹患3日前、糖尿病により右足を形成外科にて手術を受ける。入院。高熱あり。診断キットにてインフルエンザA陽性のため、リン酸オセルタミビル75mg1日2回服用。 夜、ベッドから降りベッドの柵に頭を何度も打つ、その後、部屋から出ようとして看護師に制止されるが暴れまくる。 後に意識が回復し看護師が暴れていたことを伝えたところ当時の記憶はなかった。服用開始3日目、本剤投与後再度、異常行動、せん妄がみられベッドの上に立つ等の行動があった。CTにて脳出血等の異常なし。腎不全の疑いもあり。異常行動はジアゼパムで鎮静。
19	B-07000077	男性	小児	150mg	フェンジゾ酸クロペラスチン 塩酸アンブロキソール イブプロフェン	異常行動	不明	インフルエンザ治療のため、リン酸オセルタミビル75mg1日2回服用。 3. 5時間後の深夜、突然起きだし、外に出る。父が追いかけて連れ戻した。
20	B-07000078	男性	10歳代	150mg	フマル酸エメダスチン カルボシステイン 塩酸エブラジノン	異常行動 幻覚	回復 回復	リン酸オセルタミビル服用開始。異常行動、幻覚発現。トイレに行くといって玄関の方へ歩いていくが家族によって制止され、その後眠った。 翌朝、服用後、トイレで母親が死んだというようなことを大声で叫び、頭をうち倒れたとのこと。 翌々日、熱が引かないためセフトリアキソンナトリウム処方。全身状態は悪くないとのこと。
21	B-07000086	女性	10歳未満	120mg	ヒベンズ酸チペピジン フマル酸クレマスチン アセトアミノフェン	異常行動	回復	インフルエンザB型治療のため、リン酸オセルタミビル服用開始。服用2時間後、異常行動発現。急に起き上がり「トイレ、トイレ」とさけび部屋を走り回るためおさえる。5～6分続く。翌朝、服用後、寝たままわけのわからないことを言うので、様子を聞くと「さわるな」と言ってあばれる。5～6分続く。 その後も服用は続けたが異常行動の発現なし。
22	B-07000087	男性	10歳代	75mg		異常行動	回復	インフルエンザB治療のため、リン酸オセルタミビル服用開始。夕方、洗面台の上に立ち上がり、自殺すると20分ほど叫ぶ等の異常行動発現。その後、リビングを駆けまわる。ピョンピョンとぶ。「もうダメだ、どうにもならない、外に出ないと」と興奮。発現4時間後、落ちつくが、本人は覚えていない。夢の中で何か興奮していたと本人は言っている。翌日、舌がマヒ。服用4日目、異常行動回復。

No	識別番号	性別	年代	一日用量	併用薬	副作用	転帰	経過の概要
23	B-07000097	男性	10歳未満	75mg		幻覚	軽快	リン酸オセルタミビル服用開始。2回目服用後、深夜、幻覚が発現し、10数回、起き上がり逃げ回った。 翌朝、投与中止。翌々日、幻覚は軽快。
24	B-07000102	不明	10歳代	不明	アセトアミノフェン	浮動性めまい 異常行動	回復 回復	インフルエンザに対し、リン酸オセルタミビル処方。服用3時間後、言動がおかしくなり、階段より転落し、上肢痙攣がみられた。救急車で受診するも、意識レベル回復し、画像上も異常所見なし。
25	B-07000106	男性	10歳未満	不明	カルボシステイン	激越	回復	午前中から39～40℃台の発熱があり、インフルエンザ抗原検査でA型陽性のため、リン酸オセルタミビル処方。服用1時間後、大声をあげて、一点を凝視した。その後、ぼーっとして入眠した。服用4時間後、大声をあげて、押さえつけていないと動き出そう暴れた様子で、救急車で当院救急外来に搬送された。来院時、意識は清明で興奮状態になかった。
26	B-07000108	女性	10歳代	75mg	非ピリン系感冒剤(4)	異常行動	回復	インフルエンザAに対して、リン酸オセルタミビル服用開始。服用6時間後(1:30頃)、2階から突然飛び降りた。飛び降りた瞬間に意識が戻った。 本人の申告では、ガラス窓と雨戸をあけて、戸外にとびおりたその瞬間に気づいたとのこと。 服用8時間後(3:30頃)、家族が外に転落しているのを発見。翌朝、救急で搬送。CT、レントゲン異常みられず帰宅。 (4月4日安全対策調査会別冊資料1-2、3月21日以降の医療機関報告のNo.73に同じ)
27	B-07000111	男性	10歳代	150mg	リン酸ベンプロベリン メキタジン ラマトロバン	異常行動	回復	インフルエンザA型治療のため、リン酸オセルタミビル服用開始。服用開始2日目朝、体温:38.8℃。夜中、異常行動あり、布団に座って「キャッシュが卒業して」と言いながら泣いている。就寝。その後、異常行動なし。 服用開始3日目、インフルエンザ軽快。服用開始5日目、朝、38℃の発熱、夕、39℃。来院時37.4℃。B型インフルエンザと診断し、本剤処方。夕方、本剤服用。同日、夜中、トイレにこもる、階段の昇り降りを繰り返すなどの異常行動、異常言動が発現。その後、異常行動回復。
28	B-07000121	女性	10歳代	150mg	カルボシステイン d-マレイン酸クロルフェニラ ミン 臭化水素酸デキストロメトル ファン	異常行動	回復	早朝、39℃の発熱、鼻汁、咽頭痛、頭痛を認め、午前中来院し、A型インフルエンザと診断。同日、昼・夜、リン酸オセルタミビルを服用。服用2時間後、1階にいた家族の知らないうちに、2階より寝巻き裸足のまま家を出て、近くの家で保護されていた。落ちたのか飛び降りたのかは不明。本人は夢が怖くて窓のシャッターを開けベランダから外に出たといっているが、よく覚えていないとのこと。翌日は意識も清明で特に異常所見は認められなかった。 (4月4日安全対策調査会別冊資料1-2、3月21日以降の医療機関報告のNo.121に同じ)
29	B-07000128	女性	10歳未満	33mg		異常行動	記載無し	A型インフルエンザ治療のためリン酸オセルタミビル処方。同日夜、異常行動(急にかげだし意識消失して眼が上転し転倒)。翌日、トイレに行こうとして眼がうつろになってたおれた。