

平成18年1月
厚生労働省医薬食品局
安全対策課

リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡例について

1. リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡例について
 - (1) リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡が報告されているが、専門家の意見も聞いたところ、
 - ① 小児の事例については、すべての事例について、リン酸オセルタミビルと死亡との因果関係は否定的であるとされている。
 - ② 成人の事例のうち、中毒性表皮壊死症（ライエル症候群）及び腎不全による死亡2例については因果関係を否定できないものの、それ以外の成人の事例についてはリン酸オセルタミビルと死亡との因果関係は否定的であるとされている。
 - (2) 中毒性表皮壊死症及び腎不全がごくまれにあらわれることについては、添付文書の使用上の注意にそれぞれ平成14年10月及び平成15年7月に記載し、注意を喚起している。
 - (3) したがって、厚生労働省としては、現段階でリン酸オセルタミビルの安全性に重大な懸念があるとは考えていない。
2. リン酸オセルタミビルを服用した小児及び成人の死亡事例については、「新型インフルエンザに関するQ&A」の一部として、小児の事例については平成17年11月30日、成人の事例については同年12月15日に公表した。

リン酸オセルタミビルについて

一般名：リン酸オセルタミビル

販売名：タミフルカプセル 75 タミフルドライシロップ 3%

製造販売業者：中外製薬株式会社

効能・効果：タミフルカプセル 75

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症及びその予防
タミフルドライシロップ 3%

A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

用法・用量：

○タミフルカプセル 75

①治療に用いる場合

通常、成人及び体重 37.5kg 以上の小児にはオセルタミビルとして
1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

②予防に用いる場合

通常、成人及び 13 歳以上の小児にはオセルタミビルとして 1 回 75mg
を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与する。

○タミフルドライシロップ 3%

通常、成人にはオセルタミビルとして 1 回 75mg を 1 日 2 回、5 日間、
用時懸濁して経口投与する。

通常、幼小児にはオセルタミビルとして、1 回 2mg/kg（ドライシロップ
剤として 66.7mg/kg）を 1 日 2 回、5 日間、用時懸濁して経口投与する。
ただし、1 回最高用量はオセルタミビルとして 75mg とする。

承認年月日：平成 12 年 12 月 タミフルカプセル 75（治療）

平成 13 年 12 月 タミフルカプセル 75（治療、小児用量追加）

平成 14 年 1 月 タミフルドライシロップ 3%

平成 16 年 7 月 タミフルカプセル 75（予防）

国内供給量：約 860 万人分（平成 16 年度冬のインフルエンザシーズン）

リン酸オセルタミビル服用後に死亡した16歳以下の小児症例（平成18年1月20日現在）

すべての症例で、リン酸オセルタミビルとの因果関係は否定的とされている。

No.	年齢/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	2000年 (死亡)	肺炎 脳浮腫 くも膜下出血	25mg/5日間	ジクロフェナクナトリウム セフジトレン ジアゼパム フェニトイン アマンタジン
発熱のためジクロフェナクナトリウム坐薬を使用。一時解熱したが、その後入院し、セフジトレンを服用。その後意味不明な内容を話し出し、痙攣を発現熱は42℃。ジアゼパムとフェニトインを投与されたが昏睡状態になり、状態の悪化が持続。脳ヘルニアと診断。インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル（5日分）とアマンタジンの投与を開始。5日後、脳浮腫及びくも膜下出血が認められた。さらにその約6週間後に肺炎で死亡。					
2	5才/女性	2002年	窒息 嘔吐	75mg/5日間（処方）	セフジニル クロモグリク酸ナトリウム フマル酸ケトチフェン
喘息に対し、クロモグリク酸ナトリウム及びフマル酸ケトチフェンを投与されていた（開始日：不明）。リン酸オセルタミビル75mg/日を5日分、及びセフジニル（2日分）を処方され、翌日、窒息（痰、嘔吐物等）を発現。日付不明時に、死亡（死因：不明）。主治医によると、リン酸オセルタミビルを服用したか否かは不明。					

3	2才/男性	2003年	突然死 心肺停止	25mg/1日間	塩酸シプロヘプタジン ヒベンズ酸チペピジン 塩酸ブロムヘキシシ
水痘と診断された約3週間後、インフルエンザA型と診断。軽度の仮性クレープが認められたが、陥没呼吸は認められなかったため、入院せず帰宅。帰宅後、リン酸オセルタミビル 25mg を服用（併用薬は上記のとおり）。その日の夕方、呼吸状態が悪化し、救急で搬送される途中で心肺停止。心肺蘇生術が行われたが、死亡。主治医によると、インフルエンザによる心筋炎等が疑われるとされた。					
4	2才/男性	2002～2003年	突然死 脳浮腫 肺水腫	不明/1-2日間	不明
睡眠中に突然死亡した小児に関する報告*における1例。2002-2003年のインフルエンザシーズン中、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビルを服用。1～2回服用後、突然、深夜の睡眠中に死亡したが、死亡以前には特に異常な変化は認められず、剖検の結果、脳浮腫と肺水腫を確認。 *塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム 小児内科 35(10)：1676-1681, 2003					
5	2才/男性	2002～2003年	突然死	不明/1-2日間	不明
睡眠中に突然死亡した小児に関する報告*における1例。喘息の既往歴あり。2002-2003年のインフルエンザシーズン中、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビルを服用。1～2回服用後、突然、深夜の睡眠中に死亡したが、死亡以前には特に異常な変化は認められなかった。 *塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム 小児内科 35(10)：1676-1681, 2003					

6	3才/男性	2002～2003年	突然死	不明/1-2日間	不明
睡眠中に突然死亡した小児に関する報告*における1例。2002-2003年のインフルエンザシーズン中、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビルを服用。1～2回服用後、突然、午睡中に死亡したが、死亡以前には特に異常な変化は認められなかった。 *塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム 小児内科 35(10)：1676-1681, 2003					
7	3才/男性	2002～2003年	突然死 小脳扁桃ヘルニア 肺水腫	不明/1-2日間	不明
睡眠中に突然死亡した小児に関する報告*における1例。喘息の既往歴あり。2002-2003年のインフルエンザシーズン中、インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビルを服用。1～2回服用後、突然、午睡中に死亡したが、死亡以前には特に異常な変化は認められず、剖検の結果、小脳扁桃ヘルニアと肺水腫を確認。 *塩見正司：インフルエンザ脳症の臨床スペクトラム小児内科 35(10)：1676-1681, 2003					
8	9才/男性	2004年	急性脾炎	75mg/5日間（処方）	塩化レボカルニチン メトロニダゾール 耐性乳酸菌製剤 ガラクトシダーゼ 炭酸水素ナトリウム ブドウ糖 塩化ナトリウム カルボシステイン ファモチジン エポエチンβ（遺伝子組換え）

出生時よりメチルマロン酸血症にてしばしば重篤なアシドーシスに陥ることがあり、さらに精神発達遅滞及び脳性麻痺の既往あり。インフルエンザ A 型と診断され、リン酸オセルタミビル 75mg/日（5 日分）の処方を受けた（併用薬は上記のとおり）。4 日目に嘔吐頻回となり、入院。5 日目明け方より、多呼吸、意識レベル低下あり、急性肺炎を発現。その日の午後、突然の呼吸停止、心停止となり、次の日の早朝、死亡。剖検の結果、急性肺炎を確認。なお、主治医によると、リン酸オセルタミビルをどの程度内服していたかは不明。

9	8 カ月/男性	2004 年 (死亡)	肺炎 呼吸不全	18mg/5 日間	フェノバルビタールナトリウム、ジアゼパム、塩酸ブロムヘキシン、クロモグリク酸ナトリウム、硫酸アミカシン、塩化カリウム、グルコン酸カルシウム、ヘパリンナトリウム、フロセミド、スピロノラクトン、ベラプロストナトリウム、L-カルボシステイン、塩酸プロカテロール、塩酸シプロヘプタジン、アミノフィリン、硫酸サルブタモール、セフメタゾールナトリウム、セファゾリンナトリウム、ミダゾラム、塩酸ドパミン、パニペネム・ベタミプロン、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、維持液、抱水クロラール、アセトアミノフェン、人赤血球濃厚液
心室中隔欠損症、ダウン症の既往あり。インフルエンザ A 型と診断され、リン酸オセルタミビル 18mg/日を 5 日間服用（その後の経過を含め、併用薬は上記のとおり）。その約 2 カ月後、肺炎を合併し、呼吸不全で死亡。					
10	2 才/男性	2005 年	心肺停止	18 又は 36mg/4 日間	フェノバルビタール

水頭症、アーノルド・キアリ奇形、及びてんかん等の既往歴あり。脊髄髄膜瘤根治術、脳脊髄液シャント術等を施行。インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル18mg/日又は36mg/日の服用を開始（併用薬は上記のとおり）。服用2日目、解熱し、嘔吐も消失したが、傾眠傾向が発現。3日目及び4日目は両日朝のみの服用。4日目の夜以降、心肺停止、蘇生を数回繰り返す。急性心不全、肺水腫、脳浮腫の所見あり。その約2ヵ月半後、敗血症及び心肺停止で死亡。

11	4才/女性	2005年	突然死 嘔吐 心肺停止	60mg/2日間	アセトアミノフェン 塩酸シプロヘプタジン 塩酸アンブロキシオール
----	-------	-------	-------------------	----------	--

喘息様気管支炎の既往あり。発熱から3日後に受診し、インフルエンザB型と診断され、リン酸オセルタミビル60mg/日を処方（併用薬は上記のとおり）。その夜、本剤服用後、嘔吐が発現。服用2日目の朝、四肢末梢の顕著な冷感と疼痛を訴え、その後突然、心肺停止となり、死亡。主治医によると、心筋炎が疑われるとされた。

12	4才/男性	2005年	胸痛 死亡 心肺停止	64.2mg/3日間	塩酸ツロブテロール ヒベンズ酸チペピジン 塩酸シプロヘプタジン アセトアミノフェン
----	-------	-------	------------------	------------	--

インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル64.2mg/日の服用を開始（併用薬は上記のとおり）。服用3日目の夕方、胸の苦しさを訴えたが、心電図、心エコー等の結果、異常は認められず、帰宅。帰宅後アセトアミノフェンを服用し、その夜、本患者は倒れ、救急車で搬送。救急車に乗せられた時点で心静止状態であった。その後日付不明時に心肺停止に続いて脳死状態になり、搬送から約2ヵ月後、低酸素脳症で死亡。

13	14才/男性	2005年	意識レベルの低下	75mg/1日間	なし
----	--------	-------	----------	----------	----

インフルエンザA型と診断され、リン酸オセルタミビル75mgを服用。約2時間後に自宅（高層階）より転落し、出血性ショックで死亡。

14	6才/男性	2005年	突然死 胃腸出血	37.5mg/1日間	アモキシシリン 塩酸ツロブテロール ヒベンズ酸チペピジン 塩酸アンブロキシソール アセトアミノフェン 耐性乳酸菌製剤 ドンペリドン 塩酸ロペラミド ラクトミン
ダウン症候群の患者。インフルエンザA型と診断され、夕方にリン酸オセルタミビル 37.5mg を服用。翌日昼すぎ、咳嗽あるため、急患センターにてエピネフリンを吸入。夕方、呼吸停止し、救急で搬送。消化管出血が発現。治療の効果なく、死亡。					

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20日現在）

○ 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/男性	2004年	肝障害 肺障害 腎障害	150mg/5日間	ベシル酸アムロジピン ロサルタンカリウム テプレノン
高血圧、完全房室ブロック、慢性肝炎、胃炎、不眠症及び軽度の腎障害の患者。38℃の発熱があり、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5日目、全身倦怠感が表れ入院した。肝臓・腎臓障害、低酸素血症、呼吸苦、及び全身浮腫が出現し、入院してから約3週間後、腎不全及び高窒素血症により死亡。					
2	50代/男性	2005年	中毒性表皮壊死症	150mg/3日間	総合感冒剤 セフジニル 葛根湯
良性前立腺肥大症の患者。頭痛、関節痛、全身倦怠、発熱及び咽頭痛があり、受診したところ、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方（併用薬は上記のとおり）。発熱、咽頭痛が続き、2日後の午後には咽頭痛が強くなった。頸部に紅斑が表れ、入院した。中毒性表皮壊死症が発現し、次の日以降、全身に紅斑が拡大し、びらん・水疱になったため、皮膚科で3日間ステロイドパルスを実施した。その2日後、ショック状態となり、呼吸不全となった。入院10日目、治療に反応せず死亡。					

○ 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	60代/男性	2001年	多臓器不全	150mg/1日間	アトルバスタチンカルシウム水和物 セフトキシムプロキセチル ロキソプロフェンナトリウム 総合感冒剤 アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン
約35年前にクローン病の手術を施行。高脂血症の患者。インフルエンザの疑いで、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方（併用薬は上記のとおり）。その日の深夜、救急で搬送、病院に到着と同時に心肺停止。多臓器不全で死亡。					
2	70代/男性	2001年	急性肝障害 急性腎不全	150mg/6日間	クラリスロマイシン 塩酸アンブロキシール 塩酸チアラミド トロキシピド ロサルタンカリウム フロセミド プレドニゾン 硝酸イソソルビド ツロブテロール ファモチジン プロピオン酸フルチカゾン テオフィリン

肺結核（左上葉切除）、虫垂炎及び気管支ぜん息の既往歴あり。喘息重積発作にて入院。低酸素血症による肝障害、高尿酸血症を併発。約3ヶ月後退院し、その4日後にインフルエンザと診断され、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）。服用終了後4日目に、肝機能異常、腎機能異常等が認められ、入院。その翌日、急性腎不全となり、血漿交換、透析を開始。リン酸オセルタミビルの服用終了から約2週間後、肝不全及び腎不全で死亡。					
3	50代/男性	2001年	出血性十二指腸潰瘍 肝機能障害 下痢（症）	75mg/1日間	アジスロマイシン水和物 塩酸ミノサイクリン
高血圧症の既往歴あり。慢性腎不全、糖尿病、糖尿病性網膜症、及び頸椎後縦靱帯骨化症で入院。透析を行うが、全身状態は極めて不良であった。入院から約6週間後、インフルエンザと診断。次の日の夕方、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）。服用の数日後、下痢症状及び全身倦怠感が出現し、肝機能障害が出現。下血を繰り返し尿毒症症状が悪化。その3日後、出血性十二指腸潰瘍で死亡。					
4	50代/男性	2002年	急性心不全	150mg/1日間	アセトアミノフェン スルピリン dL-マレイン酸クロルフェニラミン
午前中、インフルエンザ様症状が出ていたため、リン酸オセルタミビル150mg/日を処方（併用薬は上記のとおり）。夕方、急性心不全が発現、救急で搬送されるが、死亡。なお、担当医によると、リン酸オセルタミビルを服用したか否かは不明。担当医の協力が得られず、その詳細は調査不能。					
5	30代/男性	2002年	心肺停止	150mg/1日間	ロキソプロフェンナトリウム アスピリン・ヒドロタルサイト セフジニル 総合感冒剤 健胃・消化剤 ホスホマイシンカルシウム ブドウ糖

					ビタミン製剤
十二指腸潰瘍の既往歴あり。インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル 150mg/日を処方、正午頃服用して就寝（併用薬は上記のとおり）。その2時間後、呼吸していないことに気づき、心肺蘇生を行いながら救急で搬送。搬送から約4時間後、うっ血性心不全で死亡。剖検の結果、両肺のうっ血水腫が著明であり、直接の死因になったと考えられるとのこと。					
6	60代/男性	2002年	呼吸困難	150mg/5日間	塩酸セフカペンピボキシル セラペプターゼ ロキソプロフェンナトリウム 塩酸セフォゾプラン
インフルエンザと診断され、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）。服用開始後、4日目の午後になっても解熱せず、塩酸セフォゾプランを服用。次の日、解熱し、自覚症状（悪寒、間接痛）も改善。その次の日の朝、呼吸困難が発現し、救急車内で心・呼吸が停止。病院にて蘇生したが、その日の午後、多臓器不全で死亡。					
7	30代/男性	2003年	突然死	75mg/1日間	鎮咳配合剤 アモキシシリン
インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル 75mg を夕食後服用し（併用薬は上記のとおり）、そのまま就寝するが、次の日の朝、死亡（推定死亡時刻は深夜0時頃）。					
8	70代/男性	2003年	多臓器不全	150mg/3日間	セフトリアキソンナトリウム クラリスロマイシン テオフィリン モンテルカストナトリウム ツロブテロール スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム

					塩酸ミノサイクリン コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム フロセミド
肺結核の既往歴あり。境界型糖尿病の患者。インフルエンザ陰性と診断されたが、次の日、症状改善なく、リン酸オセルタミビル 150mg/日を処方（その後の経過を含め、併用薬は上記のとおり）。翌日、脱力感があり、体が動かなくなつて、入院。肺炎が疑われ、抗生物質の投与を受けるが、症状が増悪。その次の日、急性肺炎で死亡。					
9	80 代/女性	2004 年	肺線維症	150mg/4 日間（処方）	セフジトレンピボキシル 小柴胡湯 葛根湯 総合感冒剤
脳梗塞の既往歴あり。アルツハイマーの患者。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 4 日分処方（併用薬は上記のとおり）。その 5 日後、肺線維症を発症。死亡日時は不明。担当医の協力が得られず、その詳細は調査不能。					
10	30 代/男性	2004 年	心肺停止	150mg/1 日間	ロキソプロフェンナトリウム 塩化リゾチーム ソファルコン スルピリン
インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル 150mg/日を服用（併用薬は上記のとおり）。深夜、救急での病院搬入時には、すでに心肺停止状態。心肺蘇生等を行うが、死亡。剖検の結果、肺割面では斑状の出血巣が散在し、食道下部粘膜等に出血傾向が確認。主治医によると、リン酸オセルタミビル服用前日からウイルス性肺炎に罹患していたものと考えられるとのこと。					
11	60 代/男性	2004 年	ショック	150mg/1 日間	アセトアミノフェン 塩酸セフカペンピボキシル レバミピド

胃癌の既往歴があり、10年前に胃全摘出術及び脾摘出術を施行。インフルエンザが疑われ、リン酸オセルタミビル 150mg/日を処方（併用薬は上記のとおり）。次の日の朝、全身状態が悪化（血圧 70、ショック状態）して I C U に入室。入室 3 日目も改善傾向が見られず、その次の日、感染性ショック及び多臓器不全で死亡。剖検の結果、両側腸腰筋肉出血が確認。咽頭スワブ検体による溶連菌抗原検査結果は陽性であるが、皮膚所見に乏しく血液培養の結果は陰性。

12	70 代/男性	2004 年	白血球減少症	150mg/2 日間	アルファカルシドール レボチロキシナトリウム 酸化マグネシウム ダイオウエキス ポリカルボフィルカルシウム ラクトミン アルジオキサ ビオチン ファモチジン オクトチアミン・B2・B6・B12 配合剤 電解質輸液 生理食塩液 ロキソプロフェンナトリウム テブレノン
----	---------	--------	--------	------------	---

統合失調症、慢性肺炎、慢性糸球体腎炎、糖尿病、胃炎及び甲状腺機能低下症のため、入院治療中。インフルエンザが疑われ、リン酸オセルタミビル 150mg/日を服用（併用薬は上記のとおり）。次の日の夜、状態急変。その翌日の朝、白血球減少症、肺炎等が確認され、その後、呼吸困難を発現。さらに次の日、重症肺炎で死亡。

13	80 代/女性	2004 年	肝障害	150mg/3 日間	セフトレニピボキシル セフメタゾールナトリウム ハロペリドール 塩酸プロパフェノン スピロラクトン フロセミド 塩酸エペリゾン エチゾラム ゾピクロン 酸化マグネシウム センノシド ジゴキシン ファモチジン 酪酸菌製剤
完全房室ブロックの既往歴あり。肺炎及び心不全のため、入院治療中。インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル 150mg/日の服用を開始（併用薬は上記のとおり）。服用 3 日目、血圧低下及び肝機能障害が発現したため、朝リン酸オセルタミビル 75mg を服用後、服用を中止。次の日、呼吸不全及び肝不全で死亡。剖検の結果、うっ血性心不全及び中心静脈域のうっ血を伴う壊死を確認。					
14	10 代/男性	2004 年	異常行動	75mg/1 日間	塩酸アマンタジン アモキシシリン セラペプターゼ 塩酸アンブロキシソール 耐性乳酸菌製剤 ソファルコン