

【透析患者におけるタミフルカプセル75の単回投与における薬物動態】

経口抗インフルエンザウイルス治療薬 リン酸オセルタミビルの薬理作用および体内動態
 榎 幸宏 ほか: 化学療法の領域 17: 103, 2001

A. 透析患者における薬物動態

クレアチンクリアランス5mL/分未満の末期腎障害を有する患者24例(血液透析患者12例、腹膜透析患者12例)に対しタミフルカプセル75を単回投与し、それぞれ血液透析及び腹膜透析を実施したときの薬物動態を検討した。血液透析患者は透析48時間前に服薬し、服薬後48-52時間に初回透析を実施、採血は2回目の透析直前(92時間)まで行われた。一方、腹膜透析患者は1日4回、投薬後5、10、15及び24時間に透析液を交換し、採血は投与後72時間まで行われた。

(1) 腹膜透析

腹膜透析患者群におけるRo64-0802(タミフル活性体)のCmaxの平均は1,885ng/mL、AUC₀₋₉₆の平均は108,998ng・h/mLで、それぞれ腎機能正常患者における蓄積定常時Cmax(348ng/mL)、AUC₀₋₉₆(21,752ng・h/mL)の5倍であった。

投与5日後の予測値によるRo64-0802血漿中濃度は314ng/mLであり、タミフルに感受性の低いインフルエンザウイルス野生株B/MemphisのIC₉₉(100ng/mL)に比較して、高い血漿中濃度を維持していた(図1)。

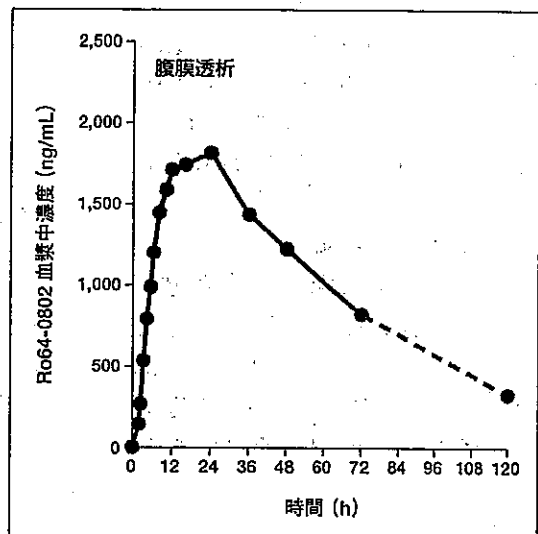
(2) 血液透析

血液透析患者群におけるRo64-0802(タミフル活性体)のCmaxの平均は2,131ng/mL、AUC₀₋₉₂の平均は106,314ng・h/mLで、腎機能正常患者の蓄積定常時のCmax(348ng/mL)の6倍、AUC₀₋₉₆(21,752ng・h/mL)の5倍であり、高度腎機能障害患者に対する反復投与による蓄積時のAUC₀₋₉₆* (129,258ng・h/mL: 投与6日目)よりも低かった。タミフルカプセル75単回投与後2回目の透析(投与後92-96時間)を経た、5日後(投与後120時間)におけるRo64-0802血漿中濃度の予測値は155ng/mLであり、タミフルに感受性の低いインフルエンザウイルス野生株B/MemphisのIC₉₉(100ng/mL)に比較して、十分高い血漿中濃度を維持していた(図2)。

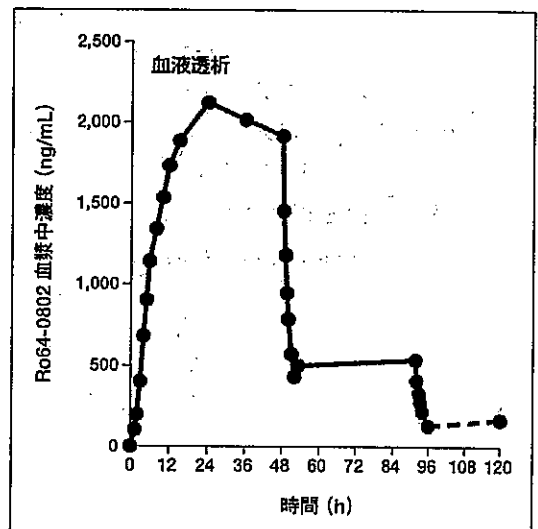
透析を必要とする末期腎障害を有する患者では、タミフルカプセル75単回投与により通常の腎機能を有する患者に比べ有意に高いRo64-0802血漿中濃度を示したものの、本試験において報告された有害事象から、実質的に安全である投与量の範囲内であると考えられた。また、血液透析(48時間間隔で2回実施)あるいは腹膜透析(1日4回実施)を実施する末期腎障害を有する患者に対し、タミフル75単回投与は5日間にわたりインフルエンザウイルスに効果を示す薬剤濃度を維持するものと考えられた。

*: 腎機能障害者における体内動態試験結果について、1回投与量を75mgに換算した値。

〈図1〉 腹膜透析被験者におけるRo64-0802平均血漿中濃度(n=12)



〈図2〉 血液透析被験者におけるRo64-0802平均血漿中濃度(n=12)



● 10歳代への投与について

合併症や既往歴等からハイリスク者と判断されれば10歳代であってもオセルタミビルリン酸塩(タミフル)が処方可能です。患者さんや家族の方に対して注意事項を十分に説明することが重要です。

【添付文書の記載】

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。
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。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年8月28日の事務連絡

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

「新型インフルエンザ患者数の増加に向けた医療提供体制の確保等について」 より抜粋

抗インフルエンザウイルス薬の選択

我が国の備蓄を含めた抗インフルエンザウイルス薬の供給量はタミフルが中心であり、リレンザの供給量はタミフルに比較して限定的であること。今回の新型インフルエンザの感染者は若年者に多い傾向があるが、10代の患者についても、合併症・既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することは妨げられておらず、今回の新型インフルエンザウイルスはタミフル感受性であることやリレンザの備蓄量等も勘案して、抗インフルエンザウイルス薬の効率的な使用を考慮すること。

●タミフルドライシロップ3%が入手困難な場合の 脱カプセル対応について

厚生労働省はタミフルドライシロップ3%が入手困難な場合はタミフルカプセル75を脱カプセルし、ドライシロップ3%の用法・用量に従って投与した場合に限り薬剤料の算定も可能としています。

また、実際の調剤方法の例を日本病院薬剤師会が提示しています。

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年5月26日 事務連絡

厚生労働省保険局医療課

「新型インフルエンザに関連する診療報酬の取扱いについて」より抜粋

【問3】 新型インフルエンザの流行によりタミフルドライシロップ3%（成分名：オセルタミビルリン酸塩）の入手が困難な場合において、当該製剤の投与対象となる患者に対して、タミフルカプセル75mgを脱カプセルし、賦形剤を加えて調剤した上で交付した場合、薬剤料の算定は可能か。

【答】 新型インフルエンザの流行によりタミフルドライシロップ3%が入手困難な場合であって、当該製剤の投与が必要な患者に対して、タミフルカプセル75mgを脱カプセルし調剤したものをタミフルドライシロップ3%の用法・用量に従い投与した場合に限り、薬剤料の算定は可能である。

この場合、脱カプセルしたタミフルカプセル75mgに係る薬剤料については、オセルタミビルの実際の投与量に相当する分（例えば、5日間でオセルタミビルとして合計262.5mg投与する場合は、タミフルカプセル75mgの3.5カプセル分）を請求するものとし、院内処方の場合には、医科レセプトの摘要欄に、院外処方の場合には調剤レセプトの摘要欄に、それぞれ「タミフルドライシロップ不足のため」等のやむを得ない事情を記載すること。

なお、タミフルドライシロップ3%の使用を優先することは当然であるが、その入手が困難であり、かつ、医療上その投与が必要と判断される状況においては、タミフルカプセル75mgを脱カプセルしてタミフルドライシロップ3%の用法・用量に従い投与することについて、本剤の服用方法や米国においても同様の方法が推奨されていることに鑑み、有効性・安全性上、ドライシロップ3%と異なるような特段の問題は生じないと考えている旨を医薬食品局審査管理課に確認済みであることを申し添える。

【日本病院薬剤師会の提言】

平成21年5月27日

日本病院薬剤師会

「新型インフルエンザの治療・予防投薬における

タミフルドライシロップが不足した場合の対応について」より抜粋

タミフルカプセルを脱カプセルした場合、オセルタミビルは大変苦いので小さな子供に飲ませるには工夫が必要であり、乳糖や砂糖を加える、あるいはジュースにとかして飲ませるなどの説明を十分に親などにする必要があります。オセルタミビルは、薬物の代謝酵素であるチトクロームP450 (CYP)で代謝されませんし、CYPの活性にも影響を与えませんので用時にジュースなどに懸濁させて飲ませることも可能です。

調剤方法の参考例

タミフルカプセル75mg (1カプセル中オセルタミビルとして75mg含有。全量は165mg)4カプセル(300mg含有)からカプセルを外し、タミフルドライシロップ3%と同一含量になるよう乳糖で賦形し、1g中にオセルタミビルとして30mg含有する散剤を予製する。

体重に準じて2mg/kgになるよう分包する。

(仮に30mg/gの散剤10gを予製する場合(幼少児には1回2mg/kg体重、1日2回投与するので、15kgの患児の5日分に相当)は、タミフルカプセル75、4カプセルを外し、カプセル中の散剤に全量が10gとなるよう乳糖で賦形する。この散剤を1gずつ分包する。)

なお、上記のとおり、用法用量については、タミフルドライシロップで承認されている用量となる分量で調剤することが基本ですので、ご注意ください。

なお、この取扱いについての医療保険の適用については、平成21年5月26日付の厚生労働省保険局医療課の事務連絡「新型インフルエンザに関連する診療報酬の取扱いについて」をご覧ください。医薬品副作用被害救済制度においては、医薬品を適正に使用した場合に起こる健康被害を救済の対象としているため、添付文書の記載事項のみならず、国・自治体等の指針及び指導も考慮されるものと聞いています。当会の本ガイドンスも参考になるものと思います。

参考

【脱カプセル後の安定性試験】

タミフルカプセル内容物の乳糖賦形後の安定性試験(社内データ)

1. 均一性試験

1.1 混合後サンプルの均一性

(1) 測定試料の調製と測定

タミフルカプセル75(以下、本剤) 20カプセルを外し、内容物を注意して取り出し、その質量を精密に量り、よく混和した。乳糖に1カプセルの内容量に相当する量(オセルタミビルとして75mg)約165mgを精密に量り、乳糖を加えて約750mgとし(乳糖添加 約585mg)、よく混合した(10倍散)。薬包紙に混合後サンプルを円状に広げ、測定試料とする。(乳糖3種、混合3回、各n=3調製)

測定試料の3箇所(円3等分)から約50mgを正確に量りHPLCによるオセルタミビル定量法にて測定した。(Table 1)

<Table 1>

賦形剤	オセルタミビル含量(%)
乳糖「ホエイ」結晶	90.7±6.3
乳糖「ホエイ」粉末	95.8±1.8
乳糖「ホエイ」倍散用結晶	88.8±6.1

各混合作業3回実施(各n=3) 平均値±標準偏差

(2) 結果

賦形剤として乳糖「ホエイ」粉末を使用したとき、オセルタミビル含量が最も多かった。

1.2 分包工程の均一性

(1) 測定試料の調製と測定

本剤20カプセルを外し、内容物を注意して取り出し、よく混和し、質量を精密に測定した。乳糖に5カプセルの内容物に相当する量(オセルタミビルとして375mg)約825mgを量り、乳糖を加えて約3750mgとし(乳糖添加 約2925mg)、よく混合した(10倍散)。この混合後サンプルを分包機(Pack Mate abes21、高園産業)を用いてグラシン紙に20包に分包し、3包を選択して、分包内容物全量を測定試料とした。(乳糖3種、混合3回、各n=3調製)

測定試料(分包内容物全量)を精密に量り、HPLCによるオセルタミビル定量法にて測定した。(Table 2)

<Table 2>

賦形剤	オセルタミビル含量(%)
乳糖「ホエイ」結晶	92.1±6.8
乳糖「ホエイ」粉末	99.0±3.2
乳糖「ホエイ」倍散用結晶	92.6±2.6

各混合作業3回実施(各n=3) 平均値±標準偏差

(2) 結果

賦形剤として乳糖「ホエイ」粉末を使用したとき、分包中のオセルタミビル含量が最も多かった。

2. 保存安定性試験

1の均一性試験の結果から最適と判断された乳糖「ホエイ」粉末を用いて、乳糖賦形後の保存安定性試験を以下の要領で実施した。

(1) 保存試料の調製

本剤20カプセルをとり、内容物を注意して取り出し、よく混和し、質量を精密に測定した。乳糖に5カプセルの内容物に相当する量(オセルタミビルとして375mg)約825mgを量り、乳糖を加えて約3750mgとし(乳

糖添加 約2925mg)、よく混合した(10倍散: 計60包)。

(2) 保存方法

保存試料を次の条件で保存し、各測定時点で測定を実施した。

各条件 n=3 の試料を保存に供した。

包装形態: グラシン紙分包

保存条件及び測定時点:

① 25℃、60% RH、1000 lx (連続照射) (Table 3)

保存開始時点、7、14、28、35、45 日後

② 40℃、75% RH、1000 lx (連続照射) (Table 4)

保存開始時点、1、3、7 日後

測定項目: 外観、質量、オセルタミビル含量

測定回数: 各保存試料 (n=3) から 1 回

風袋ブランク: グラシン紙のみのブランク試料を同様に保存した。(各条件 n=3)

(3) 測定方法

1) 外観

保存試料の外観を目視で観察した。

2) 質量

保存試料の風袋込み質量を経時的に測定し、保存開始時からの質量変化を求めた。また、風袋ブランクの質量変化も同時に測定し (n=3 から各 1 回測定)、次の式により保存試料の質量変化を求めた。

質量変化(%) = $\frac{[(\text{各測定時点の風袋込質量} - \text{開始時の風袋込質量}) - (\text{各測定時点の風袋ブランクの質量の平均値} - \text{開始時の風袋ブランクの質量の平均値})]}{\text{開始時の保存試料の質量} \times 100}$ × 開始時の風袋込質量 - 開始時の風袋ブランクの質量の平均値

3) オセルタミビル含量

保存試料(分包内容物全量)を精密に量り、HPLCによるオセルタミビル定量法にて測定した。

(4) 結果

保存条件が 25℃、60% RH、1000 lx (連続照射) のとき、保存開始 45 日後のオセルタミビル残存率は 97.8% であった。また、保存条件が 40℃、75% RH、1000 lx (連続照射) のとき、保存開始 7 日後のオセルタミビル残存率は 96.1% であった。

<Table 3> 測定結果【保存条件①: 25℃、60%RH、1000 lx(連続照射)】

測定時点	保存開始時点	7日後	14日後	28日後	35日後	45日後
外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
質量変化(%)		-0.7±0.8	-0.2±1.2	-0.4±1.2	-0.5±1.1	-0.4±1.4
含量(%)	99.4±1.6	97.8±1.7	100.0±0.1	95.1±1.0	96.9±0.6	97.2±0.3
残存率(%)	100.0	98.4	100.6	95.7	97.5	97.8

平均値±標準偏差

<Table 4> 測定結果【保存条件②: 40℃、75%RH、1000 lx(連続照射)】

測定時点	保存開始時点	1日後	3日後	7日後
外観	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
質量変化(%)		-1.5±1.1	0.7±0.8	0.6±0.7
含量(%)	99.4±1.6	98.9±0.3	97.4±0.7	95.5±1.3
残存率(%)	100.0	99.5	98.0	96.1

平均値±標準偏差

●ファクシミリ等による処方せんの送付及び その応需等に関するQ&A

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年10月2日 事務連絡

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

【問1】 電話による診療でファクシミリ等により処方せんが送付できるのはどのような患者ですか。また、急性疾患での受診歴がある患者に対しても、電話による診療でファクシミリ等による処方せんの送付が可能となりますか。

【答】 原則として慢性疾患を有する定期受診患者を対象とします。ただし、インフルエンザ様症状を訴えて受診した患者に対して、解熱剤や鎮咳薬を追加処方する場合など、同一の急性疾患において最近の受診歴があり、かつ医師が電話により適切に診療できると判断した場合には、電話による診療でファクシミリ等による処方せんの送付が可能となります。

【問2】 慢性疾患等を有する定期受診患者について、直近の受診は何カ月以内であることが必要ですか。

【答】 電話による診療により医師が患者の病状を判断するためには、医師が患者の全身状態について従前に評価できていることが必要です。したがって、受診間隔のみで一律に判断されるものではなく、当該患者がかかりつけの医師を定期的に受診しており、特に最近の受診が途切れていないことが必要と考えられます。例えば、経過観察のみで半年以上の受診間隔である場合などは、全身状態について従前に評価できているとは考えにくく、電話による診療のみでファクシミリ等による処方せんを送付することは適切ではないと思われま

【問3】 電話による診療でファクシミリ等による抗インフルエンザウイルス薬等の処方が可能となるのは、どのような状況ですか。

【答】 新型インフルエンザ患者が多くみられる地域であって、電話による診察でファクシミリ等による処方を行うことで、患者やその家族の医療機関内における感染を防止すること等により、感染対策になると判断される状況をいいます。国立感染症研究所感染症情報センターの発表によれば9月14日～20日の1週間に全国の医療機関を受診したインフルエンザ患者数は約27万人と推計され、インフルエンザの流行状況にあることを参考に、各地域の外来受診者数の状況等を踏まえ、各都道府県において総合的に判断してください。なお、電話による診療でファクシミリ等による処方せんの送付を行う場合には、事前に都道府県等、