

【オセルタミビルリン酸塩(タミフル)を服用した妊婦関連の論文】

I. 「オセルタミビルリン酸塩服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査」

虎の門病院 薬剤部 林 昌洋先生 日病薬誌 第45巻4号(547-550)2009年

虎の門病院「妊娠と薬相談外来」を受診した妊婦を対象に、郵送形式でオセルタミビルリン酸塩(タミフル)を服用した妊婦転帰を確認し、症例を集積。

オセルタミビルリン酸塩服用妊婦の児の異常の有無

	健常児	奇形あり
無影響期 (0-27日目)	20名	0名
絶対過敏期(28-50日目)	41名	1名*
相対過敏期(51-84日目)	2名	0名
比較過敏期(85-112日目)	0名	0名
潜在過敏期(113-)出産まで	1名	0名

*心室中隔欠損1例

催奇形性の危険度が最も高い絶対過敏期に服用した妊婦43名のうち1名が稽留流産、1名に心室中隔欠損の先天異常がみられ、41名(97.6%)は健常児を出産していた。人の生殖には偶発的な先天異常、流産が存在することが知られており、出生時にわかる異常が2-3%、10%の流産が存在する。今回の調査では一般集団を上回る流産、先天異常はみられなかった。

II. オセルタミビルリン酸塩(タミフル)の妊婦投与への安全性に関する総論

[Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women.]
Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al: Canadian Medical Association Journal
July 7, 2009; 181 (1-2). First published June 15, 2009

虎の門病院と国立成育医療センター内「妊娠と薬情報センター」による前向き臨床研究結果

Table 1: Outcomes of pregnancies in Japan after therapeutic exposure to oseltamivir in the first trimester

Characteristic	Toranomon Hospital n=65	Japan Drug Information Institute in Pregnancy n=25
Time of exposure, gestational wk, range	1-12	2-10
No. of spontaneous abortions	1	2
No. of therapeutic abortions	0	1
Gestational age at birth, wk, range	35-41*	35-42
No. of preterm births	2*	2
Birth weight, g, range	2090-3810*	2418-3480
No. of infants with a low birth weight	3*	4
No. of infants with a major malformation	1†	0

* : n=42(women exposed between gestational week 4 and 7 who had a live birth).

† : Ventricular septal defect.

妊娠中にオセルタミビルリン酸塩(タミフル)の治療を受けた90名の妊婦(Iの虎の門病院の症例と重複症例あり)を対象にフォローアップされた症例を集積。出生児に形態異常が認められた例は1例であった。この頻度(1/90)は一般妊婦集団で見られる形態異常児出生頻度(1%-3%)内であった。

● 透析患者さんへの投与について

オセルタミビルリン酸塩(タミフル)の添付文書ではクレアチニンクリアランスが10mL/分以下の方へのオセルタミビルリン酸塩(タミフル)推奨用量は確立していないと記載されていますが、日本透析医会ならびに日本透析医学会では透析患者さんのインフルエンザウイルス感染の治療にオセルタミビルリン酸塩(タミフル)の5日間で1回1カプセルの服用を推奨しています。

【添付文書の記載】

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

高度の腎機能障害患者(<用法・用量に関連する使用上の注意>及び「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるため、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた用法・用量に関連する使用上の注意に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
- (2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと(<効能・効果に関連する使用上の注意>の項参照)。

クレアチニンクリアランス (mL/分)	投与法	
	治療	予防
Ccr>30	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回75mg 1日1回	1回75mg 隔日
Ccr≤10	推奨用量は確立していない	

Ccr: クレアチニンクリアランス

【日本透析医会ならびに日本透析医学会の提言】

緊急のご連絡 ～慢性透析患者の新型インフルエンザの診断と治療に関するご注意

日本透析医会・日本透析医学会

新型インフルエンザ対策合同会議(委員長:秋葉 隆)

新型インフルエンザはすでに「蔓延期」の様相を見せている。透析医療においても、患者やスタッフに感染し対応に苦慮された会員も多いと思われる。たとえば、インフルエンザ薬投与をインフルエンザの確定診断まで待つべきか、透析患者への投与量が能書⁽¹⁾⁽²⁾に記載されていないなどの情報不足が指摘されている⁽³⁾。

ここでは、透析患者におけるインフルエンザの診断とインフルエンザ治療薬の投与に限って注意点をご連絡する。

1. インフルエンザの臨床診断法

慢性透析患者が急激な高熱・咳・咽頭痛・全身倦怠感を呈したら、インフルエンザ感染を疑い、迅速検査を施行する。

迅速検査で、

- ① A型と出たら、現シーズンでは「新型インフルエンザ」の可能性が強いと診断。
- ② B型と出たらB型インフルエンザと診断。
- ③ 陰性と出ても臨床症状などからインフルエンザと疑診される場合。

この①～③すべての場合に抗インフルエンザ薬を投与し、透析以外の外出を禁じ自宅療養とする。投与には「発症48時間以内」にはこだわらない。

④インフルエンザとしては非典型的な場合にも、患者に経過を充分観察し高熱など変わったことがあれば当日中でも再度受診するよう伝え、治療のタイミングを失わないよう取りはからう。なお、迅速検査を行わず、流行状況と病歴と理学所見のみで診断してもよい。

2. 抗インフルエンザ薬の投与

抗インフルエンザ薬としては、下記のいずれかを投与する。

- (1) oseltamivir (タミフル、75mg/カプセル) 1カプセル服用させる。5日後症状が残ればさらに1カプセルを服用させる。家族や友人が発症して患者が濃厚接触した場合は、患者の同意をとり1カプセル服用を勧める。
- (2) zanamivir (リレンザ、5mg/プリスター) 1回10mg(2プリスター)を1日2回5日間、予防に用いる場合は10mgを1日1回10日間、専用の吸入器で吸入する。なお吸入時気道刺激があり喘息のある場合には向かない。

3. 重症化の兆候

経過中、呼吸困難や意識障害の兆候があれば、ためらわずに呼吸管理と透析のできる病院での入院加療に切り替える。重症の合併症を有する透析患者に限っては、初診時から入院加療を選択することも考慮する。2009年8月中に死亡した新型インフルエンザ患者8名のうち、受診から死亡まで2日以下の患者が5名にのぼる⁽⁴⁾。非常に速い経過をとり「次の透析のときに診てあげる」という対応では手遅れとなりうることを念頭に、慎重に診療にあたっていただきたい。

参考文献

- (1) 中外製薬株式会社ウェブサイト http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/chugai_top.jsp
タミフルインタビューフォーム 52-53ページ
- (2) グラクソ・スミスクライン株式会社ウェブサイト <http://glaxosmithkline.co.jp/>
リレンザインタビューフォーム 28ページ
- (3) 秋葉隆 インフルエンザ治療薬の透析患者への投与についての注意点 臨床透析 25(11):1497, 2009.
- (4) 厚生労働省新型インフルエンザに関する報道発表資料 (2009年8月分)
<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2009/08/houdou01.html>

【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)。

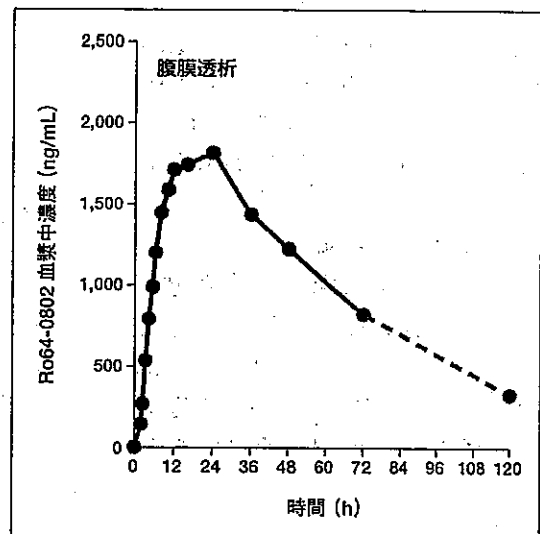
(2) 血液透析

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)。

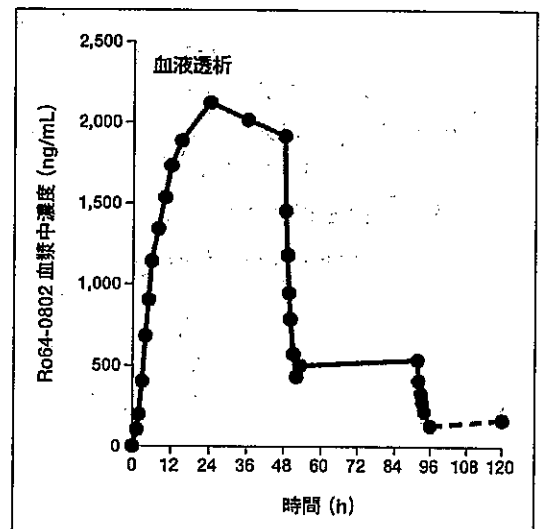
透析を必要とする末期腎障害を有する患者では、タミフルカプセル75単回投与により通常の腎機能を有する患者に比べ有意に高いRo64-0802血漿中濃度を示したものの、本試験において報告された有害事象から、実質的に安全である投与量の範囲内であると考えられた。また、血液透析(48時間間隔で2回実施)あるいは腹膜透析(1日4回実施)を実施する末期腎障害を有する患者に対し、タミフル75単回投与は5日間にわたりインフルエンザウイルスに効果を示す薬剤濃度を維持するものと考えられた。

*: 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。当会の本ガイダ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(%) = $\frac{[(\text{各測定時点の風袋込質量} - \text{開始時の風袋込質量}) - (\text{各測定時点の風袋ブランクの質量の平均値} - \text{開始時の風袋ブランクの質量の平均値})]}{\text{開始時の保存試料の質量} \times 100}$ 開始時の保存試料の質量 = 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、電話による診療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、

保健所、医師会及び薬剤師会等の地域の医療関係者により十分な協議を行い、混乱なく実施できるよう留意してください。

【問 4】 慢性疾患の定期処方薬につい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ですか。

【答】 当該患者の慢性疾患が最近は安定して経過しており、かつ電話により必要な療養指導が可能な場合には、医療機関内における感染を防止する観点から、電話による診療でファクシミリ等による処方せんを送付することが可能です。

【問 5】 ファクシミリ等による処方せんの送付を受けた薬局は、調剤した薬剤を患家に届ける必要がありますか。

【答】 ファクシミリ等による処方せんに基づき調剤された薬剤の受け渡しについては、患者ではなく患者の同居者や患者の依頼を受けた者等へ行うこと、それらの対応も困難な場合については介護や看護にあたる者等を活用するといった対応も考えられます。また、やむをえず患者本人が受け取りに行く場合には、マスクを着用し、必要に応じて事前に薬局へ連絡してもらうなどして屋外で薬剤の受け渡しを行う等の感染対策をとることも考えられ、必ずしも、薬局が調剤した薬剤を患家に届ける必要はありません。したがって、ファクシミリ等による処方せんの送付を行う場合は、薬剤の受け渡しが適切に行われるよう、あらかじめ医師から患者及びその同居者等に対して、薬局における感染対策への十分な配慮や薬剤の受け渡しの留意点について指導しておくようにしてください。なお、薬剤を患家に届ける場合等には、服薬指導は電話で行うことでも差し支えありません。

【問 6】 電話による診療の結果、ファクシミリ等により抗インフルエンザウイルス薬等の処方せんを送付する場合、保険医療機関は、電話再診料、処方せん料を算定できますか。

【答】 算定できます。ただし、電話再診料については、外来診療料を算定する保険医療機関の場合は、算定できません。

【問 7】 ファクシミリ等により抗インフルエンザウイルス薬等の処方せんを受け付けた保険薬局において当該医薬品に係る調剤を行った場合、調剤技術料及び薬剤料は算定できますか。また、医薬品の調剤時において、新型インフルエンザ患者との接触を避けるため、電話にて服薬指導を行った場合、薬剤服用歴管理指導料等の薬剤師からの説明が要件となっている点数は算定できますか。

【答】 調剤技術料及び薬剤料は算定できます。薬剤服用歴管理指導料等は、電話にて適切な指導を行っており、その他の要件を満たしていれば算定できます。

安全性情報

—製造販売後調査の結果

●タミフルカプセル75

特定の基礎疾患を有する患者の調査結果

本調査は、インフルエンザウイルス感染に係る特定の基礎疾患を有する患者(以下、ハイリスク症例)に対するタミフルカプセル75の使用実態下における有害事象、副作用発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的として、2005年11月から2006年9月まで実施した。なお、本調査におけるハイリスク症例の定義は、以下のとおり定めた。

本調査におけるハイリスク症例の定義

以下の1から4の基礎疾患又は症状を有する患者をハイリスク症例とした。

1. 糖尿病

何らかの薬物療法を行っている糖尿病患者(インスリン非依存状態の患者を含む)。

2. 慢性呼吸器疾患

以下の疾病、症状等を有する患者

びまん性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息、肺癌、肺結核後遺症、気管支拡張症、塵肺症、神経筋疾患による呼吸筋麻痺・呼吸調節系疾患、SpO₂が96%未満、その他薬物療法を行っている慢性呼吸器疾患患者

3. 慢性心疾患

以下の疾病、症状等を有する患者

心室中隔欠損、動脈管開存、心房中隔欠損、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁上・分岐部・末梢狭窄、大動脈弁狭窄、大動脈狭窄、心筋梗塞、心不全、冠動脈閉塞、動脈硬化、その他短絡・狭窄(弁、血管、心内腔)・逆流・大血管転位のいずれかを有する、チアノーゼ、その他薬物療法を行っている慢性心疾患患者

4. 免疫抑制状態

以下の疾病、症状、状態等を有する患者

臓器移植後(腎、心、肝、肺、脾、その他臓器移植)、ステロイド剤投与中(癌化学療法施行中、慢性リウマチ治療中、等)、その他免疫抑制剤投与中の患者

調査結果

安全性解析対象症例71例における副作用発現症例率は4.23%(3/71例)、発現件数は4件であった。発現した副作用の種類は、不眠症2件、頭痛、平衡障害各1件であった。

重篤な副作用は、認められなかった。

この調査において、特別な背景を有する患者と有しない患者の副作用発現症例率を表1に示す。

〈表1〉特別な背景を有する患者の副作用発現症例率

要因	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)	報告された副作用
合計	71	3	4.23	不眠症、頭痛、平衡障害
65歳以上の患者	21	1	4.76	頭痛
80歳以上の患者	5	0	0.00	
肝機能障害を有する患者	1	1	100.00	不眠症
慢性呼吸器疾患を有する患者	41	1	2.44	頭痛
糖尿病を有する患者	25	2	8.00	不眠症、平衡障害
慢性心疾患を有する患者	14	0	0.00	
免疫不全状態の患者	1	0	0.00	

まとめ

ハイリスク症例における、副作用発現状況の検討を行った。

その結果、副作用発現症例率は4.23%(3/71例)、発現件数は4件であり、発現した副作用の種類は、不眠症2件、頭痛、平衡障害各1件であった。

ハイリスク調査の症例から報告された副作用は、タミフルで確認されている安全性プロファイルと同じであり、本調査の結果では、安全性に関する注意が特に必要な事項は認められなかった。

● タミフルカプセル75、ドライシロップ3% 妊産婦に対する調査結果

本調査は、タミフルカプセル75、ドライシロップ3%の使用実態下において、妊婦への投与症例があった場合に、出生児等における副作用の発現等の安全性に関わる情報を調査し、適正使用情報とすることを目的として実施した(調査期間: 2002年5月~2006年12月)。

1. 調査結果

有害事象の発現状況又は本剤の服用が確認できなかった症例を除いた72例の出産の状況を表1、表2に示した(本剤との関連なしも含む)。

なお、妊娠週については医師の記載がある場合は、医師記載とおりとし、医師の記載がない場合は、最終月経日を0日目、受胎日を14日目として算出した。

〈表1〉 タミフル服用妊婦の児の異常の有無

曝露時期	出生児の状況				計
	正常児	奇形あり	その他の障害	不明	
無影響期 (0~3週)	0	0	1	0	1
絶対過敏期(4~7週)	5	2	2	0	9
相対過敏期(8~11週)	2	0	0	1	3
比較過敏期(12~15週)	7	0	0	0	7
潜在過敏期(16週以降)	50	1	1	0	52
計	64	3	4	1	72

〈表2〉 タミフル服用妊婦の妊娠結果と児の異常の有無

妊娠の結果	出生児の状況				計
	正常児	奇形あり	その他の障害	不明	
正常出産	50	2	1	0	53
帝王切開	14	0	1	0	15
自然流産	0	0	2	0	2
人工流産	0	1	0	1	2
計	64	3	4	1	72

2. 奇形あり症例の概要

心室中隔欠損症(VSD)

母親がインフルエンザウイルス感染症に罹患し、妊娠6週目に本剤を3日間服用した。本剤服用から233日目に女兒を出産し、出産から44日後の心エコー検査で筋性部心室中隔欠損が確認された。以降の情報は得られていない。

本症例では、絶対過敏期に本剤を曝露している。妊娠6週目以前の催奇形性物質の曝露によりVSDを発症する可能性がある。

口唇口蓋裂

母親がインフルエンザウイルス感染症に罹患し、妊娠20週目に本剤を2日間服用した。約280日後に出産したところ、口唇口蓋裂を認めた。

本症例では、口唇、口蓋が形成されるために重要な期間である妊娠6～10週目には、本剤の曝露はなかった。

胎児水腫、子宮内胎児死亡、染色体異常

母親がインフルエンザウイルス感染症に罹患し、妊娠6週目に本剤を3日間服用した。子宮内胎児死亡が確認されたため人工流産を実施した。胎児には、染色体異常、胎児水腫が認められた。

妊娠24週目以前の非免疫性、非貧血性の胎児水腫のほとんどに染色体異常が認められ、全ての胎児水腫の10%に染色体異常が報告されている。

3. その他の障害

その他の障害として、自然流産/胎児死亡、低出生体重児、石灰沈着/脂腺母斑が報告された。

4. 母体から収集された副作用

本剤を服用した母体72例から報告された副作用は、「蕁麻疹」の1件1例であった。

5. まとめ

本剤に曝露した胎児・新生児に認められた有害事象は、自然流産2件、切迫流産、胎児水腫、早産児、口唇口蓋裂、心室中隔欠損症であった。このうち、本剤の副作用として収集された事象は、自然流産、心室中隔欠損症であった。いずれの事象も報告数、情報が少なく、現時点で、本剤との関連を評価することはできなかった。

また、本剤を服用した母体に収集された副作用は、「蕁麻疹」であったが、本剤の副作用として既知の事象である。

参照リンク先

厚生労働省ならびに厚生労働省のホームページで紹介している各学会
(本冊子における掲載順)

厚生労働省

<http://www.mhlw.go.jp/>

社団法人 日本感染症学会

<http://www.kansensho.or.jp/>

社団法人 日本産科婦人科学会

<http://www.jsog.or.jp/>

社団法人 日本産婦人科医会

<http://www.jaog.or.jp/>

社団法人 日本透析医会

<http://www.touseki-ikai.or.jp/>

社団法人 日本透析医学会

<http://www.jsdt.or.jp/>

社団法人 日本病院薬剤師会

<http://www.jsph.or.jp/>

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

薬効分類 抗インフルエンザウイルス剤 日本標準商品分類番号 87625 承認番号 21200AMY00238 販売開始年月 2001年2月
販売名 タミフル カプセル75 製造販売会社 中外製薬株式会社 効能追加年月 2004年7月
承認年月 2000年12月 再審査期間満了年月 2006年12月(治療) 2008年7月(予防)
一般名 オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate) カプセル 薬価基準 記載(治療:2001年2月) (確保等一部限定適用) 規制区分 処方せん医薬品(第1)

【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。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
組成・性状
販売名 タミフルカプセル75
有効成分・含有量 オセルタミビルリン酸塩98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
成分 (1カプセル中) 添加物 内容物:部分アルファ化デブリン、ホビドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリルナトリウム
カプセル:ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色 剤形 外形 長径 平均重量
キャップ ボディ 硬カプセル (2号) ROCHE 75mg 約17.8mm 約230mg
淡黄色 明るい灰色

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
<効能・効果に関連する使用上の注意>
1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。特に、幼児及び高齢者に対しては、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。2. 予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を罹患している患者の同居家族又は共同生活者である下位者を対象とする。(1) 高齢者(65歳以上) (2) 慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者 (3) 代謝性疾患患者(糖尿病等) (4) 腎機能障害患者(用法・用量に関連する使用上の注意)の項参照) 3. 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない(【小児等への投与】の項参照)。 4. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がなく、5. 本剤は細菌感染症には効果がなく(【重要な基本的注意】の項参照)。

用法・用量
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。
<参考>

対象	成人及び体重37.5kg以上の小児	成人及び13歳以上の小児
投与量	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
投与期間	5日間経口投与	7~10日間経口投与

<用法・用量に関連する使用上の注意>
1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から5日以内に投与を開始すること(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
2. 予防に用いる場合には、次の点に注意して使用すること。
(1) インフルエンザウイルス感染症患者に接触後2日以内に投与を開始すること(接触後48時間経過後に投与を開始した場合における有効性を裏付けるデータは得られていない)。
(2) インフルエンザウイルス感染症に対する予防効果は、本剤を連続して服用している期間のみ持続する。
3. 成人の腎機能障害患者では、血中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与法を自安とすること(外国人における成績による)、小児等との腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス (mL/分)	治療	予防
Ccr>30	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
10<Ccr<=30	1回75mg 1日1回	1回75mg 隔日
Ccr<=10	推奨用量は確立していない	

Ccr:クレアチニンクリアランス

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
高度の腎機能障害患者(【用法・用量】に関連する使用上の注意)及び【重要な基本的注意】の項参照)
2. 重要な基本的注意
(1) 本剤は腎排泄性の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血中濃度が高くなるおそれがあるため、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じた用法・用量に関連する使用上の注意に基づいて、状態を厳密にしながら慎重に投与すること【薬物動態】の項参照。
(2) インフルエンザウイルス感染症に合併した、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌薬を投与するなど適切な処置を行うこと【効能・効果に関連する使用上の注意】の項参照。
(3) 副作用
カプセル剤の承認時までの調査309例において、副作用は、85例(27.5%)に認められた。主な副作用は、嘔吐21件(6.8%)、下痢17件(5.5%)、嘔気12件(3.9%)等であった。(承認時)
ドライシロップ剤(1~12歳の幼児)の承認時までの調査70例において、副作用は35例(50.0%)に認められた。主な副作用は、嘔吐17件(24.3%)、下痢14件(20.0%)等であった。(承認時)
(1) 重大な副作用
1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明):ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、顔面・眼膜浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 肺炎(頻度不明):肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因(薬剤性、感染性等)を鑑別し、適切な処置を行うこと。
3) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明):劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮剥離症(Lyell症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮剥離症(Lyell症候群)等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) 急性腎不全(頻度不明):急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6) 白血球減少、血小板減少(頻度不明):白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
7) 精神・神経症状(頻度不明):精神・神経症状(意識障害、異常行動、錯覚、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
8) 出血性大腸炎(頻度不明):出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
カプセル剤
頻度不明(注2) 0.5%以上
皮膚 発疹、痒疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹感、皮下出血
消化器 口唇炎、口内炎(潰瘍性を含む)、嘔吐(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔気(3.9%)、嘔吐、腹痛、消化不良、嘔吐、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍
精神神経系 興奮、振戦、しびれ、嗜眠 頭痛、眩暈、不眠症、めまい
循環器系 上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸
肝臓 AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇
腎臓 血尿 蛋白尿陽性
血液 好酸球増加
呼吸器 気管支炎、咳嗽
眼 目の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)
その他 発熱、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血 血中プロラクチン増加、腎臓痛、胸痛
ドライシロップ剤
頻度不明(注2) 5%以上 5%未満
皮膚 発疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹感、皮下出血
消化器 口唇炎、口内炎(潰瘍性を含む)、嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)、嘔気、腹痛、嘔吐、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍
精神神経系 嗜眠
循環器系 上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸
肝臓 ALT(GPT)上昇 AST(GOT)上昇
眼 目の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)、結膜炎
その他 耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血 鼻出血
注2) 国内での臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

承認条件
1. 国内でのハイリスク群における有効性及び安全性を明らかにすること。
2. B型インフルエンザウイルスに対する有効性及び安全性に関する情報を集積し、規制当局に報告すること。
3. インフルエンザウイルスの本薬に対する耐性化に関する国内外の調査結果・情報について、随時、規制当局に報告すること。
取扱い上の注意
貯法:室温保存
使用期限:外箱に表示の使用期限内に使用すること(7年)
包装
タミフルカプセル75:10カプセル(PTP)、100カプセル(PTP)
保険給付上の注意
本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合のみ保険給付されます。
注1) 注意一医師等の処方せんにより使用すること
●薬物動態、その他の詳細については、製品添付文書をご参照ください。 http://www.chugai-pharm.co.jp

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

薬効分類	抗インフルエンザウイルス剤	日本標準商品分類番号	87625	承認番号	21400AMY00010
販売名	タミフル [®] Tamiflu [®]	ドライシロップ3%		製造販売会社	中外製薬株式会社
一般名	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate) ドライシロップ			承認年	2002年1月
				薬価基準	取載(2002年4月)
				販売開始年月	2002年7月
				再審査期間満了年月	2006年12月
				規制区分	処方せん医薬品 ^{II}

【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. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

警告

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須ではないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。2. 1歳未満の患児(低出生体重児、新生児、乳児)に対する安全性及び有効性は確立していない(「小児等への投与」の項参照)。3. 本剤はA型又はB型インフルエンザウイルス感染症以外の感染症には効果がない。4. 本剤は細菌感染症には効果がない(「重要な基本的注意」の項参照)。

組成・性状

販売名	タミフルドライシロップ3%
有効成分含有量	オセルタミビルリン酸塩39.4mg (オセルタミビルとして30mg)
成分(1g中)	添加物 エリスリトール、ポリドン、トウモロコシデンプン、アセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム水和物、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、デキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、香料
性状	本品は白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品10gに水40mLを加え約15秒間激しく振り混ぜるとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。

用法・用量

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。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。

通常、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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 治療に用いる場合には、インフルエンザ様症状の発現から2日以内に投与を開始すること(症状発現から48時間経過後に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない)。

2. 成人の腎機能障害患者では、血漿中濃度が増加するので、腎機能の低下に応じて、次のような投与方法を目安とすること(外国人における成績による)。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

クレアチニンクリアランス(mL/分)	投与方法
Ccr>30	1回75mg 1日2回
10<Ccr≤30	1回75mg 1日1回
Ccr≤10	推奨用量は確立していない

Ccr:クレアチニンクリアランス

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
高度の腎機能障害患者(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が高くなるおそれがあるため、本剤の投与に際しては、クレアチニンクリアランス値に応じて＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

(2) 細菌感染症がインフルエンザウイルス感染症に合併したり、インフルエンザ様症状と混同されることがあるので、細菌感染症の場合には、抗菌剤を投与するなどの適切な処置を行うこと(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。

3. 副作用

カプセル剤の承認時までの調査309例において、副作用は、85例(27.5%)に認められた。主な副作用は、腹痛21件(6.8%)、下痢17件(5.5%)、嘔吐12件(3.9%)等であった。(承認時)ドライシロップ剤(1～12歳の小児)の承認時までの調査70例において、副作用は35例(50.0%)に認められた。主な副作用は、嘔吐17件(24.3%)、下痢14件(20.0%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明): ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、顔面・喉頭浮腫、呼吸困難、血圧低下等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肺炎(頻度不明): 肺炎の発症が報告されているので、異常が認められた場合にはX線等の検査により原因(薬剤性、感染性等)を鑑別し、適切な処置を行うこと。

3) 劇症型肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明): 劇症型肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全(頻度不明): 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 白血球減少、血小板減少(頻度不明): 白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 精神・神経症状(頻度不明): 精神・神経症状(意識障害、異常行動、躁妄、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 出血性大腸炎(頻度不明): 出血性大腸炎があらわれることがあるので、血便、血性下痢等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

カプセル剤

頻度不明	0.5%以上
皮膚	発疹、痒疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒痒疹、皮下出血
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メナ、吐血、消化性潰瘍
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇
腎臓	血尿
血液	蛋白尿陽性
呼吸器	気管支炎、咳嗽
眼	眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫、不正子官出血

ドライシロップ剤

頻度不明	5%以上	5%未満
皮膚	痒疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒痒疹、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)
精神神経系	嗜眠	
循環器	上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇
眼	眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)、結膜炎	
その他	耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫、不正子官出血	鼻出血

注2) 国内外の臨床試験又は自発報告にて報告された頻度を算出できない副作用については頻度不明とした。

4. 高齢者への投与
国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、様々な基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること。

取扱い上の注意

貯法: 室温保存
注意: 開栓後は【取扱い上の注意】の項参照。
使用期限: 3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【取扱い上の注意】
1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。
2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。
3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所(10℃以下)で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

包装: タミフルドライシロップ3% 30g

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

●薬物動態、その他の詳細については、製品添付文書をご参照ください。 <http://www.chugai-pharm.co.jp>

2009年9月改訂

中外製薬株式会社 ホームページ
<http://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元

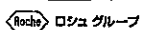


中外製薬株式会社

【資料請求先】 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

TEL.0120-189706 FAX.0120-189705



2009年10月作成
TAM09冊子02401
Q.0000.PH

48

タミフル®:
インフルエンザ合併症ハイリスク患者における効果と安全性
2009年9月

要約

- タミフルは、インフルエンザ合併症発現リスクの程度にかかわらず、小児および成人のインフルエンザ治療および予防に有効な薬剤である。これまでに蓄積されたデータは、タミフルが重症インフルエンザによる入院患者の死亡リスクを低下させることを支持している。
- 合併症の有無にかかわらず、小児および成人にけるタミフルの忍容性は良好である。

背景

米国 CDC の Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) は、これまでに得られている疫学的情報を基に、以下の集団を季節性インフルエンザの合併症発症に関するハイリスク集団とみなしている(1)。

- 6~59 ヶ月の小児
- 50 才以上
- 肺（喘息を含む）、心血管系（高血圧を除く）、腎、肝、認知、神経系、血液、あるいは代謝系（糖尿病を含む）の慢性疾患を有する者
- 免疫抑制状態の者（薬剤あるいは HIV による免疫低下を含む）
- インフルエンザシーズンに妊娠中であることが予想される女性

幼小児

ヨーロッパでは、タミフルはパンデミック期間中における 6-12 ヶ月齢児の治療適応を有している(2)。治療に当たる医師は、患児の受ける利益を確実にするため、パンデミックウイルスの病原性と患者の状態を考慮しなければならない(2)。限られた薬物動態データによると、ほとんどの患児において 1 日 2 回 3 mg/kg 投与時の血漿中薬物濃度は、1 才以上の小児および全年齢層の成人で臨床的に有効とされる曝露量と同等である(2)。従って、6-12 ヶ月齢児におけるパンデミックインフルエンザの治療用量として、1 日 2 回 3 mg/kg の 5 日間投与が推奨されている²。2400 例を超える 1 才未満児における、前向きおよび後ろ向き臨床試験（ほとんどの場合 1 日 2 回 2 mg/kg の 5 日間投与）、前向きの疫学データベース（投与量不明）、および、製造販売後の報告から得られたタミフルの安全性情報は、1 才以上の患児と同様のプロファイルであった（ロシュ社内資料）(2-6)。

ヨーロッパにおいては、CHMP が新型インフルエンザ流行時の 1 才未満患児へのタミフル処方に関するガイダンスを公表している(7)。これまでに得られている薬物動態および安全性

に関する情報より、CHMP は以下の事項を推奨している。

1才未満の患児へのタミフル投与；

1才未満の患児への適切な投与量は1日2回2-3 mg/kg の5日間投与；

1才未満の患児への曝露後予防投与は、処方医によって慎重に判断されるべきである。ウイルスに曝露された1才未満の患児のインフルエンザ発症予防のために処方する際の適切な投与量は、1日1回2-3 mg/kg の10日間投与；

1才未満の患児への投与には、小児用ドライシロップ懸濁液あるいはカプセル内容物の希釈液を用いる；

1才未満の患児への投与は、医学的管理下で行うべきである。しかし、パンデミック状態においては、この推奨は医療機関に過大な負荷をかけることになるため、CHMP は、少なくとも3ヶ月齢未満の患児については病院での医学的管理下での投与を強く推奨している。

米国では、CDC は、新型インフルエンザに曝露された1才未満の患児へのタミフル投与について、緊急的使用許可を与えている(8)。治療および予防に関し、CDC は以下のように推奨している（表1および2）(8)。

表 1. 新型インフルエンザに曝露された1才未満の患児の治療に関する推奨投与量(8)

体重 (kg)	月齢	5日間投与の推奨治療用量（投与容量 [mL] は、市販の TAMIFLU Oral Suspension 製剤の濃度 [12 mg/mL]を基に算出）
1才未満の場合は体重を投与量の基準としない	<3 months	12 mg (1 mL) 1日2回
	3-5 months	20 mg (1.6 mL) 1日2回
	6-11 months	25 mg (2 mL) 1日2回

表 2. 新型インフルエンザに曝露された1才未満の患児の予防に関する推奨投与量(8)

体重 (kg)	月齢	10日間投与の推奨治療用量（投与容量 [mL] は、市販の TAMIFLU Oral Suspension 製剤の濃度 [12 mg/mL]を基に算出）
1才未満の場合は体重を投与量の基準としない	<3 months	Not recommended unless situation judged critical
	3-5 months	20 mg (1.6 mL) once daily
	6-11 months	25 mg (2 mL) once daily

基礎疾患のある子供とない小児

Whitley ら (9) は、インフルエンザ様疾患 (ILI: Influenza like illness) に罹患してから 48 時間未満の 1 歳から 12 歳の小児を対象とするタミフルによる治療 (2 mg/kg 1 日 2 回、5 日間) の効果および安全性を調べる無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。この試験では、タミフル投与群 (n=344) およびプラセボ投与群 (n=351) に登録された小児の年齢の中央値は 5 歳であった (年齢幅は 1 歳から 12 歳)。タミフル投与群の 23% およびプラセボ投与群の 26% が 2 歳以下の小児であった。インフルエンザ検査陽性 (LCI: Laboratory-confirmed influenza: タミフル投与群では n=217、プラセボ投与群では n=235) であった 1 歳から 12 歳の小児では、タミフル治療により罹病期間が、プラセボ群に較べ 36 時間有意に短縮した ($P < 0.0001$)。罹病期間は、2 歳以下の小児 (プラセボ群に較べ 23 時間短縮) と 2 歳から 5 歳以下の小児 (プラセボに較べ 38 時間短縮) でも短縮した。LCI の小児全員で、タミフル治療は、疾患の程度および重症度を 29% (対プラセボ $P = 0.002$) 減少、医師による診断で抗生物質による治療が必要とされた合併症の罹患率を 40% (対プラセボ $P = 0.005$) 減少、中耳炎発症の相対リスクを 44% 減少、医師により処方された抗生物質による治療を受けた患者の割合を減少 (対プラセボ $P = 0.03$)。有害事象 (AEs) の全発生率はタミフル投与群とプラセボ投与群 (49.1% vs. 52.4%) で似かよっており、タミフルによる治療は該当する患者群でおおむね良好な耐受性を示した。嘔吐はタミフル投与群でより多かったが (プラセボ投与群の 8.5% に対して 14.3%)、最大でも 1% の小児だけがこの事象のために試験を中止した (9)。

無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、Johnston ら (10) は喘息に罹患している 6 歳から 12 歳の小児に対するタミフルによる治療 (2 mg/kg 1 日 2 回、5 日間) の効果と安全性を評価した。LCI であったそれらの小児では、タミフルによる治療はプラセボに比べて罹病期間を 10.4 時間短縮したが、治療効果の大きさには有意差を認めなかった ($P = 0.5420$)。この結果にもかかわらず、タミフル投与群の小児は肺機能が有意に改善し (1 秒間努力呼気肺活量がプラセボ群の 4.7% に対し 10.8%; $P < 0.02$)、day 7 までに喘息が悪化した率も有意に減少した (対象者の最大ピークフロー値の 20% 以内に留まった患者の割合が、タミフル投与群 68% に対しプラセボ群 51%; $P = 0.03$)。Whitley ら (9) により報告された試験と同様、タミフルによる治療は該当する患者群でおおむね良好な耐受性を示した。治療中の有害事象はタミフル投与群とプラセボ投与群で同じような頻度 (48.9% vs. 51.2%) と報告されたが、消化管事象はタミフル投与群で僅かながら多かった (15.9% vs. 11.0%) (10)。

保険会社 MarketScan 社提供のデータベースに関する最近の後ろ向き研究で、Piedra ら (11) は、2000 年から 2006 年の間にインフルエンザと診断されタミフルを服用した (n=1634)

か、何も抗インフルエンザ薬治療を受けなかった (n=3721)、1歳から17歳の基礎疾患を有する小児および青年の予後を解析した。診断後14日から30日の間に、タミフルによる治療を受けた患者は何も抗ウイルス治療を受けなかった患者に比べて肺炎以外の呼吸器疾患リスク (それぞれ26%と13%の減少)、中耳炎とその合併症 (それぞれ31%と30%の減少)、原因の如何を問わない入院 (それぞれ67%と51%の減少) が有意に減った (11)。

Hayden ら (12) は家庭内におけるインフルエンザウイルス暴露後の予防 (PEP: Post-exposure prophylaxis) に関するタミフルの効果と安全性を調べた。この研究では、指標となる患者はILI発症後にタミフルの服用を開始した。家庭内の接触者はその後タミフル PEP 群か接触者のうちILIを発症した段階でタミフルによる治療を開始する群に (家族内で) 無作為に割り付けられた。試験開始前にインフルエンザ陰性であった1歳から12歳の小児のうち、タミフル PEP 群がILI発症を待ってからタミフルを投与した群に比べてLCIが80.1%減少した (4% vs. 21%; P=0.0206)。タミフルによる PEP はこの集団でおおむね良好な耐容性を示した。最も頻繁に報告された有害事象は、消化管障害、呼吸器障害および全身障害であった。それらの有害事象の程度はおおむね軽度から中等度であり、薬剤に関連したものは殆どなかった。消化管の事象はタミフルによる予防 (PEP) に割り付けられた小児群のほうがタミフルによる治療に割り付けられた小児群より低かった (12)。

Reisinger ら (13) は、1歳から12歳の小児 (平均年齢7.8歳) を対象としたオープン試験でタミフルの予防投与の安全性を検討した。この試験では、体重に基づく用量 (30-75 mg) のオセルタミビルが42日間 (6週間) にわたって1日1回投与された。有害事象は対象者の35%から報告された。消化管障害、感染および呼吸器障害が最も多く報告された事象であった。重篤な有害事象は報告されなかった。2名の小児が服用を中止し、そのうち1名は悪心で、もう1名は薬剤と関連のない事象であった。タミフル投与を受けた49名の小児については検査で確定された臨床的インフルエンザ (LCI: Laboratory-confirmed clinical influenza) は登録されなかった (13)。

基礎疾患を有する高齢者

タミフルの安全性をハイリスク集団のサブセットについて評価するために、複数の第3相臨床試験のデータをプールした。対象としたサブセットは、高齢患者 (65歳以上) および慢性心疾患または慢性呼吸器疾患のある患者から構成された。この集団についてプールしたデータより、18~64歳の健常成人に同量 (75 mg を1日2回 [BID]、5日間) のタミフルを投与した場合と同様の安全性プロファイルが示された。報告された頻度が最も高い有害事象は、悪心、嘔吐などの消化管イベントであった (表3)。