

平成17年度第1回薬事・食品衛生審議会
医薬品等安全対策部会安全対策調査会

議 事 次 第

1. 日時及び場所

平成18年1月27日（金）10:00～12:00

経済産業省別館1111号会議室

2. 議題

- (1) ペモリンに関する肝障害について
- (2) 塩酸パロキセチン水和物に係る「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の取扱いに関する検討の結果について
- (3) 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
- (4) 個人輸入されるサリドマイドに関する取扱い等について
- (5) その他

出席者一覧

【委員】

池田 康夫
慶応義塾大学医学部長（部会長代理）

土屋 文人
東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長

長谷川 隆一
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長

松本 和則
国際医療福祉大学教授（部会長）

【参考人】

五十嵐 隆
東京大学大学院医学系研究科小児医学講座教授

内山 真
国立精神神経センター精神保健研究所精神生理部長

神庭 重信
九州大学大学院医学研究院精神病態医学教授

工藤 宏一郎
国立国際医療センター国際疾病センター長

樋口 輝彦
国立精神神経センター武蔵病院長

三宅 真二
国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部第一室長

（五十音順）

資料一覧

資料1 医薬品等安全対策部会及び医療機器安全対策部会への調査会の設置について（概要）

資料2 ペモリンに関する肝障害について

参考資料2-1 Alert for Healthcare Professionals

Pemoline Tablets and Chewable Tablets (marketed as CYLERT)

参考資料2-2 米国でのペモリンによる重篤な肝不全について

参考資料2-3 第80回国会衆議院予算委員会第3分科会議録（抜粋）

参考資料2-4 第85回国会参議院決算委員会会議録（抜粋）

参考資料2-5 ベタナミン錠の添付文書

参考資料2-6 CYLERTの添付文書（米国における添付文書）

参考資料2-7 今日の治療指針2004年版（抜粋）

参考資料2-8 Pemoline Hepatotoxicity and Postmarketing Surveillance; J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry 40(6), 622-629(2001) （委員及び参考人限り）

資料3 塩酸パロキセチン水和物に係る「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の取扱いに関する検討の結果について

参考資料3-1 パキシル（英国名：セロクサット）の添付文書（日本、米国、英国）

参考資料3-2 Results of the Analysis of Suicidality in Pediatric Trials of Newer Antidepressants（抜粋）

参考資料3-3 FDA Public Health Advisory Suicidality in Children and Adolescents Being Treated With Antidepressant Medications October 15, 2004

参考資料3-4 塩酸パロキセチン水和物 18歳未満うつ病への使用禁忌見直しに関する要望書

参考資料3-5 パキシルの使用上の注意改訂案

資料4 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

参考資料4-1 リン酸オセルタミビルについて

参考資料4-2 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20日現在）

参考資料4-3 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）

- 参考資料 4-4 新型インフルエンザに関するQ&A（抜粋）
- 参考資料 4-5 新型インフルエンザに関するQ&A（改訂案）
- 参考資料 4-6 米国の小児諮問委員会におけるタミフルを服用した小児の死亡事例に関する
評価結果（概要）
- 参考資料 4-7 欧州医薬品庁（EMA）によるプレスリリース
- 参考資料 4-8 日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての見解
- 参考資料 4-9 医薬品・医療機器等安全性情報 No. 202（抜粋）
- 参考資料 4-10 タミフルの添付文書
- 参考資料 4-11 市販後調査実施結果報告書「1歳未満インフルエンザ患者」に対する治療実
態に関する特別調査（委員及び参考人限り。平成18年4月に日本小児科学会に
て公表予定のため閉会后回収）

資料5 個人輸入されるサリドマイドに関する取扱い等について

- 参考資料 5-1 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」について
（平成16年12月10日付安全対策課長通知）
- 参考資料 5-2 医師等のサリドマイド個人輸入の取扱いについて
（平成16年12月14日付監視指導・麻薬対策課長通知）
- 参考資料 5-3 個人輸入されたサリドマイドの管理について（今までにサリドマイドを個人輸
入したことがある医師への文書）
- 参考資料 5-4 サリドマイドを個人輸入しようとする医師への文書配布について（依頼）
（平成17年12月14日付安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長通知）
- 参考資料 5-5 サリドマイド使用実態調査結果について
- 参考資料 5-6 サリドマイド使用実態調査票
- 参考資料 5-7 サリドマイド使用登録システム（SMUD）の運用イメージ

略

医薬品等安全対策部会及び医療機器安全対策部会への
調査会の設置について(概要)

1. 調査会の設置について

薬事・食品衛生審議会の医薬品等安全対策部会及び医療機器安全対策部会（以下「部会」という。）にそれぞれ、薬事分科会規程第4条の規定に基づき「安全対策調査会」を設置し、医療上特に必要性が高い医薬品又は医療機器のうち、部会長が指定するものに係る安全性の確保に関する事項を調査審議することとした。

2. 運営方法

- (1) 本調査会はそれぞれ、部会の委員、臨時委員及び専門委員の中から、分科会長が指名する4名の委員をもって構成する。
- (2) 調査審議に当たっては、議題の内容及び性格等に応じて、部会長の判断により、他の委員又は参考人に出席を求めることとする。

3. 委員構成

(1) 医薬品等安全対策部会安全対策調査会

池田 康夫(いけだ やすお)	慶應義塾大学医学部長(部会長代理)
土屋 文人(つちや ふみと)	東京医科歯科大学歯学部附属病院薬剤部長
長谷川隆一(はせがわ りゅういち)	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部長
松本 和則(まつもと かずのり)	国際医療福祉大学教授(部会長)

(2) 医療機器安全対策部会安全対策調査会

笠貫 宏(かさぬき ひろし)	東京女子医科大学病院循環器内科教授(部会長)
土屋 利江(つちや としえ)	国立医薬品食品衛生研究所療品部長
外 須美夫(ほか すみお)	北里大学医学部麻酔科学教授(部会長代理)
目黒 勉(めぐろ つとむ)	国立国際医療センター手術部主任臨床工学技士

4. 設置年月日

平成17年12月1日

平成 18 年 1 月
厚生労働省医薬食品局
安全対策課

ペモリンに関する肝障害について

1. 背景

平成 17 年 10 月 米国食品医薬品局 (FDA) は、「注意欠陥多動性障害」(ADHD) の治療薬「ペモリン (pemoline)」による肝不全の発現が報告されていること、小児の ADHD の治療薬として複数の薬剤があることから、「ADHD 患者をペモリンによる治療から代替の治療に移行すべきである」と勧告した。

平成 17 年 11 月 厚生労働省は、米国の措置を受けて、関連企業に対し、米国における肝不全の発生等について、本剤を使用している医療機関に情報提供するように指導した。

[参考]

一般名：ペモリン

販売名：ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg

製造販売業者：(株)三和化学研究所

効能・効果：ベタナミン錠

(1) 軽症うつ病、抑うつ神経症

(2) 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善

ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg

次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善

ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

用法・用量：(1) 軽症うつ病、抑うつ神経症にはペモリンとして通常成人 1 日 10～30mg を朝食後経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

(2) ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患には、ペモリンとして通常成人 1 日 20～200mg を朝食後、昼食後の 2 回に分割経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。

推定使用患者数：約 1,100 人 (平成 16 年度)

推定売上金額：約 5,000 万円 (平成 16 年度)

承認：昭和 35 年に効能・効果として「精神科領域におけるうつ病、うつ状態」で承認され、その後、4 社により販売されていた。

再評価指定：昭和 48 年 4 月

再評価指定と同時に、各社が承認取り下げ、製造が中止された。

国会における議論等：

昭和 51 年 「なるこ会」による厚生省への陳情

昭和 52 年 3 月 衆議院予算委員会

昭和 53 年 9 月 参議院決算委員会

再評価申請：昭和 52 年 11 月 ベタナミン錠の再評価資料提出

再評価結果：昭和 54 年 2 月 効能・効果「軽症うつ病、抑うつ性神経症」

一変申請：昭和 54 年 2 月 ナルコレプシーに関する一変申請

承認：昭和 54 年 2 月 ベタナミン錠 (10mg)

○ 軽症うつ病、抑うつ神経症

同年 6 月 ベタナミン錠 (10mg)、同錠 25mg、同錠 50mg

- 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善
ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患

〔参考〕日本、米国におけるペモリンの効能・効果等

	日本	米国
効能・効果	○軽症うつ病、抑うつ神経症 ○ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患	注意欠陥多動性障害
用法・用量	(1) 軽症うつ病、抑うつ神経症にはペモリンとして通常成人1日10～30mgを朝食後経口投与する (2) ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患には、ペモリンとして通常成人1日20～200mgを朝食後、昼食後の2回に分割経口投与する。	毎朝1錠を経口投与する。 推奨開始用量は1日37.5mgで、効果が得られるまで、1週間毎に18.75mgずつ増量できる。最大推奨1日用量は、112.5mgである。

2. 国内の副作用等報告

ペモリンによる副作用等報告は、これまでない。

3. 日本、米国におけるナルコレプシーの治療状況

(1) 国内における治療状況（「今日の治療指針2004年版」より）

- ① 睡眠発作に対して、中枢刺激薬（塩酸メチルフェニデート、ペモリン）を用いる。
- ② レム睡眠関連症状に対して、抗うつ薬を用いる。
- ③ 睡眠分裂に対して、ベンゾジアゼピン系の睡眠薬を用いる。

(2) 米国における治療状況

中枢刺激薬としては、主にアンフェタミン、モダフィニル（いずれも国内未承認）が用いられていると言われている。

4. 今後の安全対策（案）

ペモリンの肝障害については、重大な副作用の項に記載しているところであるが、以下の状況を踏まえ、新たに警告の項を設け、副作用等に対するより一層の注意喚起を図ることとする。

- 効能・効果や、主な使用患者群（使用年齢層）が米国と異なっており、国内においては、副作用報告がないこと
- 日本では、ナルコレプシーの治療に対する医薬品が極めて限られていること

使用上の注意の改訂（案）

現行	改定案
禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 〔省略〕 2. 重篤な肝障害のある患者 3. ～7. 〔省略〕 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1. 〔省略〕 2. 肝機能障害又はその既往歴のある患者 3. ～5. 〔省略〕 6. 小児 重大な副作用 1. 重篤な肝障害 肝不全を起こすことがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	<u>警告</u> <u>海外の市販後報告において、重篤な肝障害を</u> <u>発現し死亡に至った症例も報告されているこ</u> <u>とから、投与中は定期的に血液検査等を行う</u> <u>こと。</u> 同じ

Alert for Healthcare Professionals Pemoline Tablets and Chewable Tablets (marketed as CYLERT)

FDA ALERT [10/2005]: Liver Injury Risk and Market Withdrawal

The Agency has concluded that the overall risk of liver toxicity from Cylert and generic pemoline products outweighs the benefits of this drug. In May 2005, Abbott chose to stop sales and marketing of Cylert in the U.S. All generic companies have also agreed to stop sales and marketing of this product (Pemoline tablets and chewable tablets). Cylert is a central nervous system stimulant indicated for the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). This product is considered second line therapy for ADHD because of its association with life threatening hepatic failure (see **BOXED WARNING** in product label and patient package insert, available

http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/016832s022_017703s018lbl.pdf

FDA intends to update this sheet when additional information or analyses become available.

To report any unexpected adverse or serious events associated with the use of this drug, please contact the FDA MedWatch program at 1-800-FDA-1088 or <http://www.fda.gov/medwatch/report/hcp.htm>

Recommendations

Health Care Professionals who prescribe Cylert, or any of its generics, should transition their patients to an alternative therapy. Cylert will remain available through pharmacies and wholesalers until supplies are exhausted; no additional product will be available.

Data Summary

FDA is aware of 13 reports of liver failure resulting in liver transplant or death, usually within four weeks of onset of signs and symptoms of liver failure. Although the absolute number of reported cases of liver failure with pemoline is not large, the reporting rate for liver failure with pemoline is 10 to 25 times greater than the background rate of liver failure in the general population.

Despite diminished use of Cylert and generic pemoline products since the addition of the boxed warning in 1999 (about 1/5 the number of prescriptions now compared to before the boxed warning) and restrictive labeling (e.g., boxed warning, second line therapy, Medguide), a risk of liver failure remains (FDA is aware of 1 new case of pemoline-associated liver failure since the introduction of the boxed warning in 1999). Given the availability of multiple other drug treatments for ADHD, including 1 that is not scheduled and several products that can be given

once a day, FDA has concluded that the risk of liver failure with this drug outweighs the potential benefits.

精神神経用剤

**ベタナミン錠、ベタナミン錠 25 mg、ベタナミン錠 50 mg(一般名:ペモリン)
に関する海外安全性情報**

平成17年11月

株式会社 三和化学研究所

米国でのペモリンによる重篤な肝不全について

2005年10月24日に米国食品医薬品局(FDA)は、ペモリンにより肝不全の発現が報告されていること、小児の注意欠陥多動障害(ADHD)治療にペモリン以外の複数の薬剤があることから、ペモリンの肝毒性の総合的リスクがベネフィットを上回ると結論づけ、「医療専門家は、小児の注意欠陥多動障害(ADHD)患者を Cylert (ペモリン製剤) 治療から代替の治療に移行すべきである。」(Cylert は供給がなくなるまで、薬局及び卸売りにより入手可能である予定)との勧告を行いました。

米国において1975年から1996年までに、小児の注意欠陥多動障害(ADHD)の患者へのペモリン投与により、重篤な肝不全が13症例発現し、添付文書の改訂が行われました。米国の措置を踏まえて、弊社のペモリン製剤であるベタナミン錠、ベタナミン錠 25 mg、ベタナミン錠 50 mgについても、1998年4月に使用上の注意を改訂し、重篤な肝障害について注意喚起してまいりました。

ベタナミン錠、ベタナミン錠 25 mg、ベタナミン錠 50 mgは、「小児の注意欠陥多動障害(ADHD)」の効能・効果はもっておりませんが、今回の米国食品医薬品局(FDA)の勧告については、日本においても重要な安全性情報と考え提供させていただきます。

ご使用に際しましては、重篤な肝障害の発現にご注意をいただき、引き続き適正にご使用くださいますようお願い申し上げます。

* 米国食品医薬品局(FDA)の発表の内容は、下記 URL よりご覧いただけます。

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/pemolineHCP.htm>

ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg の 重篤な肝障害に関する使用上の注意

外国において、致死性的あるいは肝移植を必要とする肝不全があらわれたとの報告があり、「重篤な肝障害」を[重大な副作用]の項に記載しています。

また、肝不全が発現した患者背景から[小児等への投与]の項にも肝不全について記載し、「重篤な肝障害のある患者」を[禁忌]に、「肝機能障害又はその既往歴のある患者」を[慎重投与]としています。

(平成 10 年 4 月改訂)

■ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg の使用上の注意(抜粋)

[禁忌]

- (2)重篤な肝障害のある患者
[肝障害が強くあらわれ致死性的になるおそれがある。]

[慎重投与]

- (2)肝機能障害又はその既往歴のある患者
[肝機能障害が強くあらわれるおそれがある。]

[副作用]

(1)重大な副作用

- 1)重篤な肝障害:肝不全を起こすことがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

[小児等への投与]

小児等へ投与する場合には慎重に投与すること。

[外国で小児への投与により致死的な急性肝不全が起こったとの報告、又、長期投与により発育抑制があらわれたとの報告がある。]

(参考)日本と米国の効能・効果の比較

	ベタナミン錠、ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg	Cylert (Abbott) 18.75mg・37.5mg・75mg
効能・効果	ベタナミン錠 1.軽症うつ病、抑うつ神経症 2.次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患 ベタナミン錠 25mg、ベタナミン錠 50mg 次の疾患に伴う睡眠発作、傾眠傾向、精神的弛緩の改善 ナルコレプシー、ナルコレプシーの近縁傾眠疾患	Attention Deficit Hyperactivity Disorder(ADHD) :注意欠陥多動障害

平成18年1月

独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全部

塩酸パロキセチン水和物に係る「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」の取扱いに関する検討の結果について

1. 国内におけるこれまでの経緯

塩酸パロキセチン水和物（以下「パロキセチン」）は、平成12年9月に「うつ病、うつ状態」を効能効果として承認され、平成12年11月より販売名「パキシル錠」として販売が開始された。

グラクソ・スミスクライン株式会社が米国、欧州を中心に実施したパロキセチンの小児・青年期（children and adolescents、以下「小児等」）を対象にしたプラセボ対照比較臨床試験において、18歳未満の大うつ病性障害患者では有効性が証明されず、自殺念慮／自殺企図のリスクがプラセボ群に比べ高いという結果が得られたことから、平成15年6月、英国では、18歳未満の大うつ病性障害患者への投与を禁忌とした。また、米国食品医薬品局（FDA）では、データの精査は必要であるものの、18歳未満の大うつ病性障害患者へは投与すべきでない旨を勧告した。

国内では、同年7月、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会副作用検討会において、上記海外の状況も踏まえ、「18歳未満の患者（大うつ病性障害患者）」を投与禁忌とすべきとされ、厚生労働省は「使用上の注意」の改訂の指示をした。

2. 欧米における取扱い

（1）米国の動向

米国FDAは、平成15年6月、上記のとおり勧告した後、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）等の抗うつ薬全般について、小児等の患者を対象とした臨床試験データの分析・検討した。その結果を踏まえ、諮問委員会（Advisory Committee）での議論を経て、平成16年10月15日、「抗うつ薬の投与は、大うつ病性障害及び他の精神疾患を有する小児等の患者において、自殺念慮及び自殺企図のリスクを高める。」旨を公表した。

（2）EUの動向

欧州共同体（EU）では、パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への投与についての対応は共通ではなく、英国では上記のとおり禁忌とされたが、その他の国では禁忌とされなかった。英国規制当局である英国医薬品庁（MHRA）の依頼に基づき、欧州医薬品庁（EMA）で検討が行われ、平成17年3月29日、18歳未満の患者については、添付文書の「禁忌（contraindications）」

の項ではなく、「特別な使用上の注意 (Special Warnings and Special Precautions for use)」の項に「パロキセチンを小児等に使用しないこと (Paroxetine should not be used in children and adolescents)」とされた。それに従い、平成17年4月8日、英国の添付文書は改訂された。

3. 日本児童青年精神医学会の要望

平成17年4月、日本児童青年精神医学会から「塩酸パロキセチン水和物 18歳未満うつ病患者への使用禁忌の見直しに関する要望書」が提出された。本要望書は、18歳未満の大うつ病性障害患者への投与禁忌について早急な検討を求めている、その理由として、次の事項を挙げている。

- ・SSRI、SNRIは、有効性・安全性の面で患者の反応性が異なるため臨床現場では幅広い選択肢が必要であること。
- ・多数の児童精神科医や小児科医から、現場で非常に困っている声が多く、当学会でも問題になっていること。
- ・パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への使用禁忌は、本邦のみとなったこと。

4. 総合機構での検討

(1) 評価事項

① 米国FDAによる抗うつ薬に係るプラセボ対照比較臨床試験結果の検討結果について

米国FDAは、SSRI、SNRI等の抗うつ薬全般について、小児等の患者を対象とした臨床試験データの分析を行った。すなわち、9つの抗うつ薬^(注)について実施された24のプラセボ対照比較臨床試験の結果を包括的に検討・評価した。

(注) SSRIとして Prozac*、Zoloft*、パキシル、Celexa*、ルボックス、SNRIとして EffexorXR*、その他として Remeron*、Wellbutrin*、Serzone* (*は、国内未承認)

その結果、全試験・すべての適応についてみた場合、「自殺行動/自殺念慮」発現のプラセボに対する相対リスクは、1.95 (95%信頼区間、1.28-2.98) であることが統計学的な有意差をもって示された。

大うつ病性障害患者を対象にSSRIを投与した試験に限ると、相対リスクは1.66 (1.02-2.68) であった。薬剤ごとに検討した結果、パロキセチンでは、相対リスクは2.15 (0.71-6.52) であり、統計学的な有意差を認めなかった。

以上の米国FDAによる検討の結果から、小児等の大うつ病性障害患者に対するパロキセチン投与による自殺念慮/自殺企図のリスクは、他の抗うつ薬とほぼ同程度であると考えられる。

② パロキセチンにおける18歳未満の患者での自殺関連事象報告

使用成績調査では、本剤の承認から、平成16年12月10日までの間、自

自殺関連事象の報告はない。

また、自殺関連事象の副作用の報告もない。

③ パロキセチンにおける18歳未満の患者での有効性

- ・平成16年12月10日の使用成績調査集計結果では、「うつ病・うつ状態」の有効性に関しては14歳までは85.7%（6例／7例）、15～17歳までは69.0%（20例／29例）の有効率であった。
- ・18歳未満の大うつ病性障害患者に対する有効性に関して、我が国で、上記1の副作用検討会以降に公表された国内外でのプラセボ対照比較臨床試験の報告はない。国内において、比較臨床試験ではないが、有効性を示唆する報告が3報ある。

（2）検討結果

総合機構が委嘱した有識者からなる副作用検討会等での検討を踏まえ、以下の理由から、パロキセチンの18歳未満の大うつ病性障害患者への投与については、禁忌の項に記載する必要はないが、国内での使用経験が少なく、安全性及び有効性が確認されるまでは嚴重な注意喚起は必要であることなどから、警告の項に記載することが適当であると考え。なお、入念的に、18歳未満の大うつ病患者における安全性及び有効性に関するプロスペクティブ調査を実施することが望ましい。

- ・国内では、本剤の承認以降、18歳未満の患者において自殺関連事象の報告はないこと
- ・エビデンスレベルは低いものの、パロキセチンを18歳未満の大うつ病性障害患者に投与した時、有効性を示唆する症例が国内で報告されていること
- ・日本児童青年精神医学会から、治療の選択肢としてパロキセチンが必要である旨、要望書が提出されていること
- ・米国、EUにおいても、現段階で禁忌とはされていないこと

5. その他

パロキセチンを含む抗うつ薬全般について、自殺念慮・自殺企図等に係る使用上の注意を整備するため、平成18年1月13日、その改訂が指示されたところである。

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の服用後に死亡した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 塩酸アンブロキシソール
----	-------	-------	-------------------	----------	--

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 塩酸アンブロキソール 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

インフルエンザの流行のため、塩酸アマンタジン、抗生物質等を処方。翌日朝、塩酸アマンタジン等を服用したが、発熱等のため再度受診し、インフルエンザ A 型と診断。塩酸アマンタジンの処方がリン酸オセルタミビルに切り替えられ、本剤 75mg を昼食後服用し、昼寝。その約 2 時間後、自宅を飛び出し、線路等を横断して、トラックにひかれ死亡。胸部外傷によるショック死と診断。

15	70 代/男性	2005 年	劇症肝炎	150mg/4 日間	クラリスロマイシン 桜皮エキス・リン酸コデイン 塩酸ブロムヘキシン 鎮咳配合剤 アセトアミノフェン 硫酸イソプロテレノール・臭化メチルア トロピン配合剤 電解質輸液 リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム 硫酸セフピロム
----	---------	--------	------	------------	--

インフルエンザ及び気管支肺炎と診断され、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 5 日後、救急で搬送され、劇症肝炎と診断。約 3 週間後、劇症肝炎及び出血で死亡。

16	20 代/男性	2005 年	死亡	75mg 又は 150mg/1 日間	なし
----	---------	--------	----	--------------------	----

インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビルを服用し、その日のうちに死亡。剖検の結果、脊髄の浮腫、及び間質性肺炎像（びまん性）が確認。担当医の協力が得られず、その詳細は評価不能。

17	60 代/男性	2005 年	心肺停止	150mg/3 日間	クロルプロマジン・プロメタジン配合剤 プロペリシアジン フルニトラゼパム センノシド マレイン酸レボメプロマジン 塩酸モサプラミン 塩酸ビペリデン 塩酸トリヘキシフェニジル ハロペリドール ゾテピン
B 型肝炎の既往歴あり。統合失調症で入院治療中。第一度房室ブロックを合併。インフルエンザ B 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 3 日目の夕食後、本剤を服用してから呼吸状態が異常になり、続いて呼吸停止、心臓停止。約 2 時間後、心肺停止で死亡。					
18	20 代/女性	2005 年	突然死	150mg/2 日間	なし
アトピー性皮膚炎の患者。インフルエンザ B 型と診断され、リン酸オセルタミビル 150mg/日を処方。次の日の朝、呼吸停止の状態で見えられ、救急で搬送。CT 検査では、低酸素脳症で浮腫が激しく、皮髄境界はみられる状態ではなかった。その次の日、心肺停止で死亡。					
19	50 代/男性	2005 年	死亡（喘息死）	75mg/1 日間	塩酸チアラミド カルベジロール フレロキサシン キタサマイシン

					セラペプターゼ 塩酸トリメトキノール ファモチジン プレドニゾロン
痛風の既往歴あり。喘息、高血圧、気管支炎、冠動脈不全の治療中。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処方（併用薬は上記のとおり）。当日の夜、リン酸オセルタミビル 75mg を服用してから約 1 時間後、呼吸が苦しくなったため救急で搬送。救急車到着時、すでに心肺停止状態にあり、救急外来到着約 1 時間後、心肺停止で死亡。剖検の結果、気道発赤、心臓の冠動脈硬化症を確認。					
20	90 代/女性	2005 年	突然死	75mg/2 日間	アミノフィリン 塩酸プロムヘキシン 塩酸セフェピム リン酸デキサメタゾンナトリウム
甲状腺原発悪性リンパ腫術を 6 年前に施行。うっ血性心不全の患者。インフルエンザ B 型と診断され、その日の夕方、リン酸オセルタミビル 75mg を服用し、入院（併用薬は上記のとおり）。翌日の朝、本剤 75mg を服用し、夕方の回診時には、呼吸苦及び喘鳴が改善。約 1 時間後、再度の回診時、すでに呼吸が停止しており、死亡。					
21	90 代/男性	2005 年	胃腸出血	75mg/1 日間	ロキソプロフェンナトリウム 塩酸チクロピジン センノシド ニフェジピン
慢性腎不全、脳梗塞、便秘、及び高血圧の患者。血液透析を約 10 年前から施行。インフルエンザ A 型と診断され、入院。当日の夕方リン酸オセルタミビル 75mg を服用（併用薬は上記のとおり）。入院 4 日目の夕方、嘔吐等あり。その 3 日後の夜以降、下血が続き、深夜、呼吸状態が悪化し、血圧低下、心拍数低下となり、次の日の早朝、死亡を確認。					

22	80 代/女性	2005 年	播種性血管内凝固	150mg/5 日間	ベシル酸アムロジピン フェニトインナトリウム 硝酸イソソルビド アセトアミノフェン アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グル タミン ピペラシリンナトリウム
脳梗塞及びてんかんの患者。肺炎により入院中で、長期臥床状態。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）。6 日後に解熱したが、同時に皮下出血斑及び口腔内粘膜から出血。その 3 日後、播種性血管内凝固と診断。その 5 日後に死亡。					
23	70 代/男性	2005 年	突然死	75mg/1 日間	ジクロフェナクナトリウム ナフトピジル
破傷風（その後遺症による下肢変形、下肢麻痺）の既往歴あり。前立腺肥大症の患者。朝、発熱があり、ジクロフェナクナトリウム座剤を投与。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 を昼すぎに服用（併用薬は上記のとおり）。その 2 時間半後、解熱したが、夕方、心肺停止状態で発見。回復せず、死亡。					
24	90 代/女性	2005 年	白血球数減少 血小板数減少	150mg/3 日間	なし
高血圧及び胃炎の患者。インフルエンザ B 型と診断され、リン酸オセルタミビル 150mg/日を服用開始。服用 3 日目、血小板数減少、白血球数減少が発現し、死亡。担当医の協力が得られず、その詳細は調査不能。					
25	30 代/男性	2005 年	突然死	150mg/2 日間	ヒトインスリン（遺伝子組換え）
糖尿病の既往あり。糖尿病性昏睡のため入院。インスリンと補液で全身状態改善。入院から 3 日後、インフルエンザ B 型と診断され、リン酸オセルタミビル 150mg/日を服用開始。翌朝、解熱し、血糖もかなり改善。夕食後、突然心肺停止となり、死亡。					

26	50 代/女性	2006 年	死亡	75mg または 150mg/2 日間	リセドロン酸ナトリウム水和物 カルボシステイン 酸化マグネシウム インドメタシン 塩化リゾチーム 酪酸金配合剤 塩酸メキシレチン 硝酸ミコナゾール 硫酸ゲンタマイシン
筋強直性ジストロフィーの患者。心室性不整脈、慢性気管支炎、心弁膜疾患、心不全、活動状態低下、骨粗鬆症の治療中。インフルエンザと診断され、リン酸オセルタミビル 75mg または 150mg/日の服用開始（併用薬は上記のとおり）。翌日解熱し、インフルエンザは軽快したが、その次の日の朝、死亡を確認。担当医によると、筋強直性ジストロフィー及びインフルエンザでの死亡とされた。					

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）

厚生労働省

IV. リン酸オセルタミビル（商品名：タミフル）について

IV-1. タミフルの効能・効果、用法・用量について教えてください。

Answer

タミフル（有効成分：リン酸オセルタミビル）は、A型又はB型インフルエンザの治療及びその予防のために使用される医薬品であり、カプセルタイプとドライシロップタイプがあります。その効能・効果、用法・用量は、次のとおりです。

<<タミフルカプセル75>>

<効能・効果>

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

<用法・用量>

1. 治療に用いる場合
通常、成人及び体重37.5kg以上の小児は1回1カプセルを1日2回、5日間服用する。
2. 予防に用いる場合
通常、成人及び13歳以上の小児は1回1カプセルを1日1回、7～10日間服用する。

<<タミフルドライシロップ3%>>

<効能・効果>

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

<用法・用量>

通常、成人は1回75mgを1日2回、5日間服用する。
通常、幼小児は1回2mg/kg（体重1kgあたり2mg）を1日2回、5日間服用する。

タミフルは医師の処方せんによって投薬されることが薬事法によって義務付けられており、医師の処方せんなしに薬局等において購入することはできません。

IV-2. タミフルは、どのような時に服用するのでしょうか。

Answer

タミフルは、医療機関で診療を受け、医師がタミフルの必要性を十分検討した上で、患者に処方するものです。インフルエンザに感染したすべての患者がタミフルを服用す

る必要はないと考えられます。

健康な成人の方では、一般的に、インフルエンザウイルスに感染し、症状が出てから3～7日間でウイルスの排出も終わると言われています。

また、タミフルは、インフルエンザの症状が出てから2日（48時間）以内に服用を開始することとされています（症状が出てから48時間経過した後に服用を始めた場合には、その有効性を裏付けるデータはありません）。

なお、65歳以上の高齢者や慢性呼吸器疾患の患者など、インフルエンザにかかった場合に重症化しやすい方々については、同居する方がインフルエンザにかかったときに、その予防のために、医療機関で診察を受け、タミフルが処方されることがあります。一般的な予防投与は認められていません。

予防のために服用する場合には、インフルエンザに感染した患者に接触した後2日（48時間）以内に服用を開始することとされています（接触してから48時間経過した後には服用を始めた場合にも、その有効性を裏付けるデータはありません）。

IV-3 1歳未満の子どもや妊婦、授乳婦がタミフルを使用するときの注意を教えてください。

Answer

○ 1歳未満の子どもについて

1歳未満の子どもについては、安全性及び有効性が十分確認されていないので、医師がタミフルの必要性を慎重に検討し、かつ、その保護者の方々に、服用方法、注意を要する副作用等を丁寧に説明し、同意を得た上で、使用することとされています。

○ 妊婦の方等について

妊婦又は妊娠している可能性のある方については、医師がタミフルの必要性を慎重に検討し、治療上の有益性が胎児への影響等の危険性を上回ると判断する場合にのみ使用することとされています。

○ 授乳婦の方について

授乳をしている方については、タミフルを飲んだときは授乳を避けてください。

IV-4 タミフルを飲んではいけない場合や、特に注意することが必要な場合を教えてください。

Answer

○ タミフルに過敏症がある方について

これまで、タミフルを服用した後に、発疹やショックなどの過敏症の症状が出たことがある方はタミフルを服用してはいけません。

○ 腎機能に障害がある方について

腎機能に障害がある方は、血液中のタミフル濃度が高くなることから、その服用方法が一般の方と異なることがあるので、医師の指示を厳格に守って服用してください。

○ 遺伝性果糖不耐症の方について

遺伝性果糖不耐症の方は、タミフルドライシロップ3%には果糖の前駆物質（体内で果糖に変換される物質）が添加されているので、服用する場合には医師の指示を厳格に守ってください。

IV-5 タミフルの副作用について教えてください。

Answer

タミフルを服用したときは、腹痛、下痢、嘔気などがあらわれることがあります。

また、まれに、タミフルの服用により、重い副作用を起こすことがあります。

具体的には、ショック、アナフィラキシー様症状^{*1}、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）^{*2}、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）^{*3}、精神・神経症状（意識障害、異常行動、譫妄（意識がもうろうとした状態）、幻覚、妄想、痙攣等）などがあらわれることがありますので、これらの症状があらわれた場合は、直ちに医療機関に受診してください。

※1 ショック、アナフィラキシー様症状：重症の過敏症であり、初期症状として顔面や上半身の紅潮・熱感、皮膚が痒い、唇や舌・手足がしびれるなどの症状をきたし、進行すると血圧低下、呼吸困難、痙攣などから意識消失、呼吸停止に至ることがあります。

※2 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：重症の皮膚障害であり、初期症状として発熱、関節が痛い、皮膚がまだらに赤くなる、水ぶくれができるなどの症状をきたし、進行すると、眼、鼻、口、外陰部などに充血、びらんが起きることがあります。

- ※3 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) : 極めて重症の皮膚障害であり、初期症状として発熱、発疹、皮膚が焼けるように熱く感じる、水ぶくれができるなどの症状をきたし、進行すると、急速に全身の皮膚が障害され、発赤、水ぶくれ、びらんが広がる、皮膚がむけやすくなり、重症のやけどのようになる、口や目の粘膜にもびらんが起きることがあり、時には意識障害や呼吸困難に陥ることもあります。

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13例(治験時1例を含む。)の死亡が報告されています。

これら小児の死亡事例とタミフルとの関係については、本年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。

厚生労働省としては、専門家の意見も聞いたところ、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。

(新) 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、専門家の意見も聞いたところ、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)^{*1}及び腎不全^{*2}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24例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^{*3}。

タミフルの服用に伴い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 タミフルと腎不全との因果関係が否定できない事例が、これまでに10例(死亡例は本例のみ)報告されています。
- ※3 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8例を把握していると聞いています。

(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。
- (注) 昨年冬のインフルエンザ・シーズンにおけるタミフルの国内供給量は約860万人分。
- (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。

IV-8 タミフルをインターネット等で個人輸入して、使用してもがまわらないのでしょうか。

Answer

タミフルは、医療機関を受診し、医師の指示に従って服用する医薬品です。タミフルを個人輸入して、自己判断で使用するにより、健康被害が引き起こされる可能性もありますから、安易に個人輸入して使用することは控えて下さい。

〔参考〕

1. タミフルの添付文書は、医療用医薬品の添付文書情報（検索ページ）（http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html）の「一般名・販売名」に「タミフル」と入力し、[検索実行] ボタンをクリックすることにより入手できます。
2. タミフルの「くすりのしおり」（医師や薬剤師などの医療提供者から患者さんに、その「くすり」の概要を説明する際の補助資料です。）は、くすりの適正使用協議会のウェブサイト（<http://www.rad-ar.or.jp/siori/kensaku.html>）で、検索・入手できます。
3. タミフルのインタビューフォーム（医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書です。日本病院薬剤師会が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼しているものです。）は、中外製薬株式会社ウェブサイトの「医療関係者向け情報」（<http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/di>）で、検索・入手できます。
4. 「インフルエンザ脳症ガイドライン」（厚生労働省 新興・再興感染症「インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究」班作成）は、<http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/ped/pedhome.html> で入手できます。

V. 問い合わせ先

V-1 新型インフルエンザについて、わからないことはどこに問い合わせればよいのですか。

回答 Answer

新型インフルエンザ等に関する情報は、厚生労働省のホームページを随時更新する予定です。なお、ご不明な点につきましては、厚生労働省健康局結核感染症課（電話03-5253-1111）にお問い合わせください。

現行	改訂案 ※下線は改訂箇所
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。	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13例(治験時1例を含む。)の死亡が報告されています。 これら小児の死亡事例とタミフルとの関係については、本年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。 厚生労働省としては、<u>専門家の意見も聞いたところ</u>、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。	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14例(治験時1例を含む。<u>平成18年1月20日現在。</u>)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、<u>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</u>、「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。 <u>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。</u> 厚生労働省としては、<u>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及び専門家の意見も聞いたところ</u>、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。

現 行	改訂案
(新) 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。	(新) 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、<u>専門家の意見も聞いたところ</u>、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）※¹及び腎不全※²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24例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※³。 タミフルの服用に伴い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	 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、<u>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及び専門家の意見も聞いたところ</u>、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）※¹及び腎不全※²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26例（平成18年1月20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※³。 タミフルの服用に伴い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.htm>) 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 タミフルと腎不全との因果関係が否定できない事例が、これまでに10例（死亡例は本例のみ）報告されています。
- ※3 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8例を把握していると聞いています。

（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

(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/10/h1027-1.htm>) 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 タミフルと腎不全との因果関係が否定できない事例が、これまでに11例（死亡例は本例のみ）報告されています（平成18年1月20日現在）。
- ※3 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8例を把握していると聞いています（平成18年1月20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。

(注) 昨年冬のインフルエンザ・シーズンにおけるタミフルの国内供給量は約 8 6 0 万人分。

(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。

です。

(注) 平成 1 6 年度冬のインフルエンザ・シーズンにおけるタミフルの国内供給量は約 8 6 0 万人分。

(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。

米国の小児諮問委員会におけるタミフルを服用した小児の死亡事例に関する評価結果(概要)

○ 開催日時: 平成17年11月18日(金)08:00am-01:00pm(米国東部時間)

(注) 日本時間18日 22:00pm-19日 03:00am

○ 目的

米国におけるタミフルの小児への独占販売権が認可されてから1年を経過したことにより、他の医薬品7品目とともに、米国食品医薬品局(FDA)がその安全性に関する外部の意見を聴取するため評価を依頼したもの。

○ 結論

① 現時点で得られている事実からは、タミフルと死亡や精神神経症状との因果関係を示す証拠はないと考えられること。

② タミフルの使用による小児の有害事象を引き続き収集し、2年以内にその結果を小児諮問委員会に報告すること。ただし、約1年後に、その時点における入手可能な情報に基づき報告すること。

(注) 我が国では、年3回定期的に、薬事・食品衛生審議会の医薬品等安全対策部会に、すべての医薬品の有害事象について報告している。

③ 死亡や精神神経症状に関して、タミフルの添付文書を変更する必要はないとのFDAの考え方を支持すること。

④ 皮膚障害発生の可能性について、タミフルの添付文書に追記すること。

(注) わが国の添付文書にはすでに記載済み。

ロンドン、2005 年 11 月 17 日

Doc. Ref. EMEA/385013/2005

プレスリリース

タミフルの安全性に関する欧州医薬品庁最新情報

インフルエンザの世界的流行の可能性については、現在、社会的関心が高く、欧州医薬品庁 (EMA) はタミフル (オセルタミビル) に関する次の最新情報を提供したい。タミフルは、欧州連合 (EU) においては、1 歳から 13 歳までの子供におけるインフルエンザ治療、及び 14 歳以上の青少年・成人におけるインフルエンザの予防・治療に対し承認されている抗ウイルス薬である。

インフルエンザの治療に関連して「自殺」と疑われた 2 症例 (2004 年 2 月における 17 歳の少年と、2005 年 2 月における 14 歳の少年に関するもの) が EMA に報告された。両症例とも、当該青少年は異常/障害行動を表し、死亡に至った。今までのところ、タミフルの服用と精神神経症状 (幻覚、異常行動等) との間に因果関係は確認されていない。EMA は、タミフルによる治療中に表れた精神神経症状の評価は、以下の理由で困難であると強調する。

- ー 通常、他の医薬品がタミフルと同時に服用されること。
- ー インフルエンザに罹患し高熱を有する患者は精神神経症状を呈することがあること。これは特に子供や高齢者に認められること。

すべての有害事象は当局の科学委員会 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (仮訳：薬事審査委員会) により継続的に監視され、評価される。

CHMP は、2005 年 11 月 14～17 日の会合において、タミフルの製造販売業者 (ロシュ) に対し、タミフルに関連したすべての死亡症例報告を含め、重篤な精神神経症状に関する入手可能な全てのデータの安全性評価を累積して提供することを要求することを決定した。EMA は、この評価結果に対して、声明を出す予定である。

以上



European Medicines Agency
Press office

London, 17 November 2005
Doc. Ref. EMEA/385013/2005

Press release
European Medicines Agency update on the safety of Tamiflu

A potential influenza pandemic remains currently of high public interest and the European Medicines Agency wants to provide the following update on Tamiflu (oseltamivir). Tamiflu is an antiviral approved in the European Union for the treatment of influenza in children between 1 and 13 years of age and for the prevention and treatment of influenza in adolescents over 13 years and adults.

Two cases of alleged 'suicide' associated with treatment of influenza (involving a 17-year-old boy in February 2004 and a 14-year-old boy in February 2005) were reported to the EMEA. In both cases the adolescents exhibited abnormal/disturbed behaviour, which led to their deaths. So far, no causal relationship has been identified between the use of Tamiflu and psychiatric symptoms (such as hallucination and abnormal behaviour). The EMEA stresses that the assessment of psychiatric events during Tamiflu treatment is difficult because:

- Other medicines are often taken at the same time as Tamiflu
- Patients with influenza and a high fever can show psychiatric symptoms. This is particularly relevant for children and elderly patients.

All adverse reactions are monitored and assessed by the Agency's scientific committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) on a continuous basis.

The CHMP, at its meeting of 14-17 November 2005, decided to request the Marketing Authorisation Holder (Roche) of Tamiflu to provide a cumulative safety review of all available data on serious psychiatric disorders, including all case reports with a fatal outcome where Tamiflu was involved. The EMEA will make a statement on the outcome of this evaluation.

--ENDS--

NOTES:

1. More information on Tamiflu is available in the European Public Assessment Report on the EMEA website, which can be found [here](#).
2. The EMEA has produced a summary report on the use of antivirals in case of pandemic influenza, which is available on the EMEA website [here](#).
3. This press release, together with other information on the work of the EMEA is available on the EMEA website: <http://www.emea.eu.int>.

Media enquiries only to:
Martin Harvey Allchurch
Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail: press@emea.eu.int

(仮訳)

ロンドン、12月15日

Doc. Ref.: EMEA/420087/2005

プレスリリース

欧州医薬品庁はタミフルの安全性情報に変更がないことを勧告

欧州医薬品庁 (EMA) は、タミフルの新規の安全性情報の検討の結果、タミフルの服用中に生じた精神神経障害に関連した新規の安全性シグナルは認められず、よって、タミフルの製品安全性情報を変更する必要はないと結論した。

EMA の科学委員会である薬事審査委員会 (CHMP) は、2005 年 12 月 12～14 日に開催された会合において検討を行った。CHMP はロシュ社から提出された、これまでに得られた重篤な精神神経障害に関する安全性データを検討した。これは、2005 年 11 月に行われた CHMP からロシュへの要請を踏まえたものである。

タミフル (化学名はオセルタミビル) は EU 域内において、1 歳から 13 歳の小児におけるインフルエンザ治療、及び 14 歳以上の青少年・成人におけるインフルエンザの予防・治療に対し承認されている抗ウイルス薬である。CHMP は、2005 年 12 月 12～14 日の会合において、タミフルの 1 歳から 13 歳までの小児におけるインフルエンザの予防に対する適応の拡大について肯定する意見も表明した。

タミフルのすべての有害事象は、他のすべての医薬品と同様、定期的に監視・評価される。さらに、タミフルについては、2002 年 11 月にロシュ社から提供された安全性情報の評価に引き続き、EMA の要請により 2003 年 2 月から精神神経障害の綿密な監視が行われている。2005 年 11 月にロシュ社により提出されたデータの評価を踏まえて、CHMP は精神神経障害の綿密な監視はこれまでと同様に続けていくべきであると結論した。

以上



European Medicines Agency
Press Office

London, 15 December 2005
Doc. Ref.: EMEA/420087/2005

Press release
European Medicines Agency recommends no changes
for Tamiflu safety information

A review by the European Medicines Agency (EMA) of new safety data for Tamiflu has concluded that there is no new safety signal relating to psychiatric disorders while taking Tamiflu and therefore no change to the product safety information of Tamiflu is needed.

The Agency's scientific committee, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), made the review at its 12-14 December 2005 meeting. The CHMP reviewed cumulative safety data submitted by Roche on serious psychiatric disorders. This follows a request made by the CHMP to Roche in November 2005.

Tamiflu (the scientific name is oseltamivir) is an antiviral approved in the European Union for the treatment of influenza in children between 1 and 13 years of age and for the prevention and treatment of influenza in adolescents over 13 years and adults. The CHMP also gave a positive opinion at the 12-14 December 2005 meeting to extend the use of Tamiflu to include prevention of influenza in children between 1 and 13 years.

All adverse reactions of Tamiflu are monitored and assessed on a routine basis, as for all medicinal products. In addition, close monitoring of psychiatric disorders has been in place for Tamiflu since February 2003 at the request of the EMA, following the evaluation of safety information provided by Roche in November 2002. Further to the evaluation of the data submitted by Roche in November 2005, the CHMP concluded that close monitoring of psychiatric disorders should continue.

--ENDS--

NOTES:

1. The November 2005 safety update statement can be found [here](#).
2. More information on Tamiflu is available in the European public assessment report on the EMA website, which can be found [here](#).
3. A summary of the CHMP opinion recommending extension of use to include prevention of influenza in children between 1 and 13 years of age can be found [here](#).
The EMA has produced a summary report on the use of antivirals in case of pandemic influenza, which is available on the EMA website [here](#).
4. This press release, together with other information on the work of the EMA is available on the EMA website: <http://www.ema.eu.int>.

Media enquiries only to:
Martin Harvey Allchurch
Tel. (44-20) 74 18 84 27, E-mail: press@ema.eu.int

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 09
E-mail: mail@ema.eu.int <http://www.ema.eu.int>

(登録:05.11.30)

■ 日本小児科学会におけるタミフルに係わる事項についての
見解

平成 17 年 11 月 30 日
社団法人日本小児科学会
会長 衛藤 義勝

日本小児科学会はタミフルに関して予防接種・感染対策委員会にて討議した結果 下記の通りの見解を表明する。

米国 FDA (Food and Drug Administration) が発表した小児死亡例(いずれも日本における発症例で、平成 17 年 11 月日本小児感染症学会で報告された例も含まれている。FDA は、タミフルと報告された小児死亡との間に因果関係があるとは結論づけられない、との見解を示している)について、検討を行った。

得られた資料に記載されている死亡例に生じた事象は、タミフル未使用のインフルエンザにおいても国内外で同様の事象(急性死、精神／神経症状、脳症／脳炎症状、心筋炎、肺水腫、肺炎等)がみられるもの、あるいはインフルエンザによって基礎疾患が悪化した事象と考えられ得るもの、あるいは医学的資料が不十分で検討ができないものなどであり、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。

我が国におけるタミフルの添付文書には、重大な副作用として精神・神経症状の記載が平成 16 年 5 月より追加されている。添付文書における副作用の記載は、一般に、治験によって得られた有害事象等の検討に基づいたものに加えて、市販後調査によって医師から提供された情報についてその因果関係を否定することが困難であるものも含め、厚生労働省担当部局とメーカーの協議に基づき、予防警告的な意味合いを持って適宜追加記載されているものである。

従って医学的因果関係が明らかになったものだけが含まれているわけではないという理解のもと、今後も我が国において十分な市販後調査が継続され、その結果が国内においても適切に公表されることを望むものである。

一般診療におけるタミフルの使用については、従来通り投与の適応や症状の経過観察等への注意が必要であるが、現時点ではその使用に対して改めて注意勧告などを行う状況ではないと考える。

以上

参考:

1. 米国の小児諮問委員会の提出資料
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oc05.html#Pediatric>
2. 厚生労働省のリン酸オセルタミビル(商品名:タミフル)に関する Q & A
(新型インフルエンザに関する Q & A の IV として掲載)
<http://www.mhlw.go.jp/>
3. 医薬品・医療用具等安全性情報 No.202
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/06/h0624-2/index.html>

医薬品・医療用具等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information

No. 202

目次

1. 取り違えることによるリスクの高い医薬品に関する 安全対策について	3
2. 重要な副作用等に関する情報	8
■ インフリキシマブ（遺伝子組換え）	8
■ メシル酸イマチニブ	12
■ リン酸オセルタミビル	16
3. 使用上の注意の改訂について（その156） クエン酸タンドスピロン他（5件）	20

この医薬品・医療用具等安全性情報は、厚生労働省において収集された副作用情報をもとに、医薬品・医療用具等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。

医薬品・医療用具等安全性情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）又は厚生労働省ホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/>）からも入手可能です。

また、NTTのファクシミリ通信網サービス「Fネット」を通じ、最近1年間の「医薬品・医療用具等安全性情報」がお手元のファクシミリから随時入手できます（利用者負担）。

「Fネット」への加入等についての問い合わせ先： ☎ 0120-161-011

平成16年（2004年）6月

厚生労働省医薬食品局

●連絡先

☎ 100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

厚生労働省医薬食品局安全対策課

☎ { 03-3595-2435（直通）
03-5253-1111（内線）2756, 2753
☎ 03-3508-4364（Fax）

併用薬：シメチジン、テブレノン、ヒトインスリン（遺伝子組換え）、酸化マグネシウム、フロセミド、塩酸ラニチジン

③ リン酸オセルタミビル

販売名（会社名）	タミフルカプセル75，同ドライシロップ3％（中外製薬）
薬効分類等	抗ウイルス剤
効能効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

〔副作用（重大な副作用）〕 肺炎：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。
精神・神経症状：精神・神経症状（意識障害，異常行動，せん妄，幻覚，妄想，痙攣等）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，観察を十分に行い，症状に応じて適切な処置を行うこと。

〈参 考〉 企業報告

症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 10代	インフルエンザウイルス感染症の疑い (なし)	150mg 3日間	急性好酸球性肺炎 投与1日前 発熱。市販のかぜ薬を服薬。 投与開始日 38℃の発熱。救急外来受診。本剤及びロキソプロフェンナトリウムを処方。 投与3日目 (投与中止日) 呼吸器内科受診。肺炎，呼吸不全のため入院。インフルエンザ確定検査実施，結果陰性。 夜間，発熱（39℃）。ジクロフェナクナトリウム25mg挿肛。 中止2日後 胸部CT上，両肺野にスリガラス陰影あり。気管支肺胞洗浄，経気管支肺生検施行。 気管支肺胞洗浄液：白血球数2230/mm³，好酸球75%。 経気管支肺生検：終末細気管支～肺胞道にリンパ球・マクロファージ・好酸球の浸潤あり。検査所見より，急性好酸球性肺炎と診断。 DLST：本剤，ロキソプロフェンナトリウムとも陰性。 夜，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム125mg点滴にて治療。 中止3日後 朝，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム125mg点滴にて治療。 中止4日後 朝，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム125mg点滴にて治療。 中止7日後 血液検査所見，胸部X線所見より肺炎の改善を認めて退院。	企業報告

臨床検査値

	投与3日目	中止2日後	中止7日後
体温 (℃)	39.0	37.9	—
白血球数 (/mm ³)	12000	10400	7500
リンパ球 (%)	5.3	14.1	30.2
単球 (%)	6.1	10.9	6.8
好中球 (%)	84.7	71.7	62.1
好酸球 (%)	3.8	3.0	0.1
好塩基球 (%)	0.1	0.3	0.8
CRP (mg/dL)	3.38	1.97	<0.20

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム，ジクロフェナクナトリウム

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	男 70代	インフルエンザウイルス感染症の疑い (椎間板ヘルニア)	150mg 4日間	間質性肺炎 既往歴：肺炎（投与141日前から投与100日前まで治療） 投与開始日 突然，発熱・悪寒・関節痛発現。インフルエンザウイルス感染症と診断（確定診断なし）。本剤150mg（分2），セラペプターゼ15mg（分3），クラリスロマイシン，アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン処方。当院受診後，院内にて本剤のみ内服。 本剤服用2時間経過後より40℃の発熱発現（他の薬剤服用前）。 以後，本剤を服用すると2時間後には約40℃の発熱発現。いずれもジクロフェナクナトリウム坐剤25mg挿入にて解熱。 投与4日目 (投与中止日) 発熱とともに咳，痰発現。呼吸苦も発現。本剤，セラペプターゼ投与中止。クラリスロマイシン，ジクロフェナクナトリウム坐剤投与中止。 中止1日後 【胸部X線検査】全肺野びまん性に透過性低下，粒状～顆粒状陰影，両側胸水など間質性陰影を確認。SpO₂83%，血液ガスpH7.466，PaCO₂31.5mmHg，PaO₂47.3mmHgと著明な低酸素血症を認め入院。入院後，薬剤性肺炎と診断。塩酸ミノマイシンの投与開始。ステロイド（コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム200mg5日間）の点滴を開始したところ速やかに解熱。徐々にSpO₂も回復。 DLST：本剤陰性。 発熱軽快。 中止3日後 発熱回復。インフルエンザ様症状も回復。 中止5日後 コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム，塩酸ミノマイシン投与終了。 中止6日後 プレドニゾロン20mg経口投与開始。 中止9日後 【胸部X線検査】胸水はほぼ消失，陰影も軽快。プレドニゾロン15mgに減量。room airにてSpO₂96%と呼吸不全も改善。間質性肺炎軽快。 中止10日後 退院。 中止11日後 プレドニゾロン10mgに減量。 中止15日後 【胸部X線検査】胸水消失。間質性陰影もほぼ回復。	企業報告

		中止16日後 プレドニゾロン5mgに減量。 中止22日後 プレドニゾロン投与終了。 中止23日後 【胸部X線検査】間質性陰影は消失。回復。	
臨床検査値			
	投与開始日	中止 1 日後	中止 5 日後
体温 (℃)	37.8	37.1	36.7
白血球数 (/mm ³)	13700	6700	7000
CRP (mg/dL)	22.98	23.48	2.63
SpO ₂ (%)	—	83	93
[測定条件]		[room air]	[O ₂ 2Liter/nasal]
併用薬：セラペプターゼ，クラリスロマイシン，アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン			

No.	患者		1 日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
3	男 10代	インフルエンザウイルス感染症 (なし)	37.5mg 1 日間 ↓ 75mg 1 日間	意識レベルの低下 投与開始日 午後より発熱39℃，咳なし，鼻水少し。インフルエンザウイルス感染症に対し本剤75mg (分2) 投与処方。夕方本剤服用。 投与 2 日目 (投与中止日) 朝夕本剤服用。 解熱していたが，しんどくて横になっていた。気持ち悪くなり起きて洗面器で嘔吐し，そのまま意識状態が悪化。呼びかけに対して反応悪く，意識低下は3分くらい継続。後で本人に確認したところ，呼びかけは聞こえていたとのことであった。 ふと意識が戻りトイレに行ったときには便失禁があった。その後は徐々に回復。 来院時には顔色不良だが意識は清明。神経学的な異常なし。念のため経過観察入院。血液検査，生化学検査実施，異常なし。 中止 1 日後 点滴にて解熱傾向。その後嘔吐なく，退院。 中止 2 日後 症状回復。	企業報告
併用薬：アセトアミノフェン，フマル酸クレマスチン，塩酸ツロブテロール，カルボシステイン					

No.	患者		1 日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
4	女 10代	A型インフルエンザウイルス感染症 (なし)	150mg 5 日間	幻覚NOS 投与開始日 朝咳あり。 来院。体温39℃。鼻腔サンプルよりA型インフルエンザウイルス感染症と診断。本剤カプセル150mgの投与を夕方より開始。 投与 2 日目 体温 (39℃) の低下とともに同時に走り始め，窓から飛び降りようとした。母親が気づき抱き留めた。 その後も同様の状態の時，奇声を発した。 投与 3 日目 前日と同様の状態で奇声を発していた。母親は熱にうなされたと理解していた。 投与 4 日目 朝より解熱 (37℃) となり前日のようなこと	企業報告

			はなかった。
		投与 5 日目 (投与中止日)	来院時問題なし。朝の服用にて本剤服用中止。
		中止29日後	他の疾患にて再来院。この時も全く問題なし。
併用薬：塩酸チアラミド，リン酸ジヒドロコデイン，dl-塩酸メチルエフェドリン，マレイン酸クロルフェニラミン			



※ 2005年10月改訂 (第13版)
※ 2005年 7月改訂

抗インフルエンザウイルス剤

タミフル カプセル75
TAMIFLU

リン酸オセルタミビルカプセル

日本標準商品分類番号
8 7 6 2 5

承認番号	21200AMY00238
薬価収載	2001年2月(治療) (健保等一部限定適用)
販売開始	2001年2月
効能追加	2004年7月

規制区分：指定医薬品
処方せん医薬品^{※1}
貯 法：室温保存
使用期限：5年
(外箱に表示の使用
期限内に使用すること)



【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. 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
成 分 (1カプセル中)	有効成分・含有量	リン酸オセルタミビル 98.5 mg (オセルタミビルとして 75 mg)
	添加物	内容物：部分アルファー化デンプン、ポビドン、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、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色	キャップ	淡黄色
	ボディ	明るい灰色
剤 形		硬カプセル(2号)
外 形		
長 径		約17.8 mm
平 均 重 量		約230 mg

【効能・効果】

OA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、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。
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発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 - (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い。
5. 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)。

【用法・用量】

1. 治療に用いる場合

通常、成人及び体重37.5 kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75 mg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75 mgを1日1回、7～10日間経口投与する。

＜参考＞

	治療	予防
対 象	成人及び体重37.5 kg以上の小児	成人及び13歳以上の小児
投与法	1回75 mg 1日2回	1回75 mg 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. 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)	投与法	
	治 療	予 防
Ccr>30	1回75 mg 1日2回	1回75 mg 1日1回
10<Ccr≤30	1回75 mg 1日1回	1回75 mg 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

【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)

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

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ので、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）。

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、蕁麻疹、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) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝炎、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、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて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、蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛（6.8%）、下痢（5.5%）、嘔気（3.9%）、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
* 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	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
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	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満
* 皮膚	蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒痒感、皮下出血		
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐（24.3%）、下痢（20.0%）	軟便、腹痛、嘔気
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		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、種々の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（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

- (1) 1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。
- (2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1kg未満の幼児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい（浮動性眩暈）が報告されている。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

- (1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。
- (2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- (3) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。
- (4) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者（65歳以上）を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボに比較して、約50時間（23%）短縮した。
- (5) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
- (6) 国内外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、6週間を超えて投与した経験はない。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは1000mg/kgで3/14例、700mg/kgで2/14例の死亡例があったが、14日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (8) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、7日齢、14日齢、24日齢、42日齢ラットに1000mg/kg投与し、7日齢で7/56例、14日齢で1/28例の死亡例がみられたが、24日齢、42日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビル剤の脳での暴露量は、42日齢のラットと比較して7日齢では1500倍、14日齢では650倍と高かったが、24日齢では2倍程度であった。

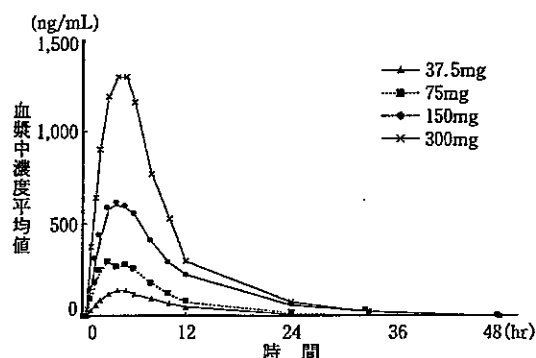
【薬物動態】

1. 血中濃度

<日本人における成績>¹⁾

健康成人男子28例にオセルタミビルとして37.5、75、150及び300mgを単回経口投与*（絶食時）したときの本剤の活性体の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量比例的に増加することが示された。

健康成人男子における活性体の血漿中濃度



活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
37.5	1,652±203	150±35	4.3±0.8	7.0±2.4
75	3,152±702	360±85	4.1±1.2	6.4±3.7
150	7,235±515	662±165	4.3±1.1	6.6±1.5
300	12,918±1,564	1,377±153	4.3±1.0	5.1±0.4

mean±SD

<日本人と外国人における比較成績>²⁾

日本人及び白人各14例の健康成人男子を対象とし、オセルタミビルとして75mg1日2回及び150mg1日2回を7日間反復投与*（食後投与）したときの活性体の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度トラフ値は以下のとおりであった。日本人及び白人のいずれの用量においても投与開始7日目のAUC₀₋₁₂及びC_{max}は同様であり、人種間における差は認められなかった。また、トラフ濃度の推移から活性体は投与開始後3日以内に定常状態に到達し、蓄積性は認められなかった。

投与開始7日目における活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,276±527	297±90.9	4.3±1.4	8.8±3.6
75 (白人)	2,270±387	244±29.2	4.6±0.9	9.7±1.2
150 (日本人)	4,891±963	599±96.6	4.4±0.9	7.9±1.8
150 (白人)	4,904±477	598±70.0	4.5±0.8	9.0±3.7

mean±SD

活性体の血漿中濃度トラフ値

投与日	血漿中活性体濃度 (ng/mL)			
	75 mg 日本人	75 mg 白人	150 mg 日本人	150 mg 白人
3	162±44.5	158±39.4	301±116	289±87.8
5	163±50.9	153±49.5	325±107	360±73.8
6	168±58.6	185±30.1	344±85.5	324±82.5
7	163±27.2	144±35.7	326±84.7	287±56.7

mean±SD

2. 腎機能障害者における薬物動態³⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能障害者を含む 20 例を対象とし、オセルタミビルとして 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与^{*}した時の活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始 6 日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr 値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl _{CR-12} (L/hr)
Ccr ≤ 30	43,086 ± 18,068	4,052 ± 1,519	1.54 ± 0.55
30 < Ccr ≤ 60	15,010 ± 4,158	1,514 ± 392	4.19 ± 0.67
60 < Ccr ≤ 90	9,931 ± 1,636	1,058 ± 183	7.25 ± 1.15
Ccr > 90	4,187 ± 630	494 ± 80	17.50 ± 2.78

mean ± SD

3. 薬物相互作用⁴⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約 2 倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs 等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

4. 蛋白結合率⁵⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において 50 % 以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で 3 % 以下の弱いものであった。(in vitro 試験)

5. 代謝・排泄⁶⁻⁸⁾

<外国人における成績>^{6,7)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を (オセルタミビルとして 37.5 ~ 300 mg) 単回経口投与^{*}したとき、未変化体及び活性体あわせて投与 48 時間後までに 70 ~ 80 % が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450 による代謝は認められず、P450 を介した薬物相互作用の検討により各種 P450 基質の代謝に対してもほとんど影響を与えなかった。

※治療投与：成人及び体重 37.5 kg 以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。

予防投与：成人及び 13 歳以上の小児に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 1 回、7 ~ 10 日間投与である。

(参考) 動物実験の結果⁸⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の 1 つと考えられている肺では血漿の約 2 倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約 1/2 であった。放射能は投与 48 時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与 1 時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

1. 治療試験成績^{9,10)}

<日本人における成績>⁹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15823) の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ感染症患者を対象とした二重盲検比較試験において、リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮の他、重症度の低下、ウイルス力価の減少、体温の回復期間の短縮が認められた。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬 剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値 (95 % 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	122 例	70.0 時間 ^{#2)} (53.8-85.9)
プラセボ	5 日間	130 例	93.3 時間 (73.2-106.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p=0.0216 (プラセボとの比較)

2 % 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した 主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	プラセボ n=159	リン酸オセルタミビル n=154
腹痛 ^{#1)}	19 (11.9%)	17 (11.0%)
下痢	24 (15.1%)	13 (8.4%)
嘔吐	7 (4.4%)	9 (5.8%)
嘔気 ^{#2)}	9 (5.7%)	8 (5.2%)
ALT (GPT) 増加	6 (3.8%)	5 (3.2%)
口内炎	1 (0.6%)	4 (2.6%)
γ-GTP 増加	5 (3.1%)	4 (2.6%)
Al-P 増加	3 (1.9%)	4 (2.6%)
アルブミン尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) 腹痛は上腹部痛を含む。

#2) 嘔気は悪心を含む。

発現件数 (%)

<外国人における成績>¹⁰⁾

欧米と南半球で実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (全ての症状が改善するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬 剤	投与期間	症例数 ^{#1)}	インフルエンザ罹病期間 中央値 (95 % 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	301 例	78.2 時間 ^{#2)} (72.0-88.0)
プラセボ	5 日間	309 例	112.5 時間 (101.5-119.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量；

オセルタミビルとして 1 回 75 mg を 1 日 2 回

#1) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体価の上昇により判定した。

#2) p<0.0001 (プラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、ウイルス放出期間の短縮、体温の回復期間の短縮が認められた。

国外治療試験で発現した
主な有害事象（1%以上）

有害事象	プラセボ n=716	リン酸オセルタミビル n=724
嘔気	48 (6.7%)	97 (13.4%)
嘔吐	21 (2.9%)	68 (9.4%)
下痢	70 (9.8%)	48 (6.6%)
めまい ^{#1)}	29 (4.1%)	22 (3.0%)
気管支炎	15 (2.1%)	17 (2.3%)
腹痛	16 (2.2%)	16 (2.2%)
頭痛	14 (2.0%)	13 (1.8%)
咳嗽	12 (1.7%)	9 (1.2%)
不眠症	6 (0.8%)	8 (1.1%)
疲労	7 (1.0%)	7 (1.0%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日2回
#1) 浮動性及び回転性眩暈

2. 予防試験成績¹¹⁻¹⁵⁾

<日本人における成績>¹¹⁾

国内において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (JV15824) の42日間投与*におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。本試験は高齢者を含む健康成人308例 (プラセボ；19歳-83歳、平均34.0歳、65歳以上の高齢者は10例、本剤；18歳-77歳、平均34.2歳、65歳以上の高齢者は11例) を対象とした。国内二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群8.5%、本剤投与群1.3%であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0032 (95%信頼区間： 2.4%-12.0%)
対象例数	153	155	
感染症発症例 (率) ^{#1)}	13 (8.5%)	2 (1.3%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 発熱及び症状が2つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

2%以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=153	リン酸オセルタミビル n=155
腹痛 ^{#1)}	18 (11.8%)	18 (11.6%)
下痢	21 (13.7%)	13 (8.4%)
頭痛	9 (5.9%)	11 (7.1%)
嘔気 ^{#2)}	6 (3.9%)	9 (5.8%)
嘔吐	4 (2.6%)	7 (4.5%)
腹部膨満	3 (2.0%)	6 (3.9%)
鼻漏	3 (2.0%)	6 (3.9%)
悪寒	- (-)	4 (2.6%)
白血球増加	3 (2.0%)	4 (2.6%)
蛋白尿陽性	2 (1.3%)	4 (2.6%)
血中ブドウ糖増加	1 (<1%)	4 (2.6%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 腹痛は上腹部痛を含む。
#2) 嘔気は悪心を含む。

<外国人における成績>¹²⁻¹⁵⁾

米国において実施されたプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験 (WV15673/697) の42日間投与*におけるインフルエンザ感染症の発症抑制効果を以下に示す。

米国二重盲検比較試験において、インフルエンザ感染症発症率はプラセボ群4.8%、本剤投与群1.2%であった。

インフルエンザ感染症発症例 (発症率)

	プラセボ	リン酸オセルタミビル	p=0.0006 (95%信頼区間： 1.6%-5.7%)
対象例数	519	520	
感染症発症例 (率) ^{#1)}	25 (4.8%)	6 (1.2%)	

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：オセルタミビルとして1回75mgを1日1回
#1) 発熱及び呼吸器系、全身系症状が各1つ以上認められ、ウイルス分離又は抗体価の上昇により確認された症例

また、国外での高齢者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15825、42日間投与*)、インフルエンザ感染症患者接触後のプラセボ対照二重盲検比較試験 (WV15799、7日間投与) 及びインフルエンザ感染症患者接触後の予防群と非予防群のオープン比較試験 (WV16193、10日間投与) において、インフルエンザ感染症発症率は非予防群4.4%、12.0%、11.3%、リン酸オセルタミビル投与群0.4%、1.0%、1.8%であった。なお、高齢者を対象とした試験 (WV15825) の、ワクチン接種者におけるインフルエンザ感染症発症率は、プラセボ投与群5.0%、リン酸オセルタミビル投与群0.5%であった。

国外で実施された発症抑制効果を検討した第Ⅲ相臨床試験の患者背景を以下に示す。

季節的予防試験

試験番号	WV15673/697 n=1039	WV15825 n=548
対象	健康成人 (18歳以上)	高齢者 (65歳以上) ^{#1)}
薬剤	プラセボ n=519	リン酸オセルタミビル n=520
年齢 (歳) (平均)	18-64 (35.0)	64-96 (81.8)

#1) 約80%の高齢者がワクチン接種を受け、約14%の高齢者が慢性閉塞性気道疾患を合併していた。

患者接触後予防試験

試験番号	WV15799 n=955	WV16193 n=808
対象	13歳以上	1歳以上
薬剤	プラセボ n=461	リン酸オセルタミビル n=494
年齢 (歳) (平均)	12-85 (33.8)	1-80 (27.7)

プラセボを対照とした国外での二重盲検比較試験の42日間投与*において、2%以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。有害事象はプラセボ投与群で973例中673例 (69.2%) に、本剤投与群で986例中717例 (72.7%) に発現した。

ワクチン非接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は629例中458例 (72.8%)、本剤投与群の有害事象は635例中487例 (76.7%) に発現し、ワクチン接種者におけるプラセボ投与群の有害事象は344例中215例 (62.5%)、本剤投与群の有害事象は351例中230例 (65.5%) に発現した。

なお、本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国外予防試験で発現した
主な有害事象（2%以上）

有害事象	プラセボ n=973	リン酸オセルタミビル n=986
頭痛	243 (25.0%)	286 (29.0%)
疲労	104 (10.7%)	116 (11.8%)
鼻閉	112 (11.5%)	105 (10.6%)
嘔気	50 (5.1%)	92 (9.3%)
咽喉痛	85 (8.7%)	81 (8.2%)
咳嗽	86 (8.8%)	81 (8.2%)
鼻咽頭炎	67 (6.9%)	63 (6.4%)
上気道感染	51 (5.2%)	57 (5.8%)
疼痛	43 (4.4%)	52 (5.3%)
下痢	38 (3.9%)	49 (5.0%)
月経困難症	47 (4.8%)	47 (4.8%)
インフルエンザ	41 (4.2%)	46 (4.7%)
背部痛	36 (3.7%)	35 (3.5%)
腹痛	23 (2.4%)	30 (3.0%)
発熱	33 (3.4%)	28 (2.8%)
嘔吐	9 (0.9%)	27 (2.7%)
関節痛	35 (3.6%)	25 (2.5%)
鼻炎	16 (1.6%)	23 (2.3%)
消化不良	23 (2.4%)	22 (2.2%)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量： 発現件数 (%)
オセルタミビルとして1回75mgを1日1回

※ 治療投与：成人及び体重37.5kg以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日2回、5日間投与である。
予防投与：成人及び13歳以上の小児に対して承認された用法・用量は、1回75mgを1日1回、7～10日間投与である。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁶⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。リン酸オセルタミビルの活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度（実験室株IC₅₀：0.6～155 nM、臨床分離株IC₅₀：＜0.35 μM）で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用^{17)～19)}

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与（0.1～100 mg/kg/日）により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与（10、100 mg/kg、1日2回）で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序²⁰⁾

リン酸オセルタミビルの活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC₅₀：0.1～3 nM）、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²¹⁾

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34%（4/1,177例）、小児では4.5%（17/374例）であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4%（21/1,551例）であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

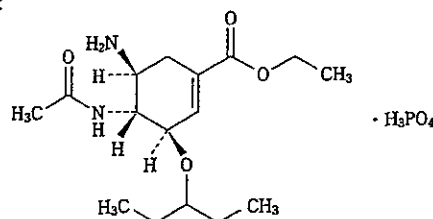
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リン酸オセルタミビル

(Oseltamivir Phosphate) (JAN)

化学名：(-)-Ethyl (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式：



分子式：C₁₆H₂₆N₂O₄・H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【承認条件】

- 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。
- 国内での高齢者における本薬の薬物動態を明らかにすること。
- 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。
- 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。

【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にのみ保険給付されます。

【主要文献】

- 1)～8) 社内資料
- 9) 柏木征三郎, 他：感染症学雑誌 74 : 1044, 2000
- 10) 社内資料
- 11) 柏木征三郎, 他：感染症学雑誌 74 : 1062, 2000
- 12)～16) 社内資料
- 17) Sidwell R. W., et al. : Antiviral Res. 37 : 107, 1998
- 18) Mendel D. B., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 42 : 640, 1998
- 19)～21) 社内資料

****【文献請求先】**

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

**** 製造販売元**



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

 **ロhto グループ**

®登録商標

84003543/84003848



規制区分: 指定医薬品

処方せん医薬品^{※1)}

貯 法: 室温保存

(25℃をこえないことがのぞましい。)

注 意: 開栓後は【取扱い上の注意】の項参照。

使用期限: 2年

(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

抗インフルエンザウイルス剤

タミフルドライシロップ3%
TAMIFLU

リン酸オセルタミビルドライシロップ



【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. 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

【組成・性状】

販 売 名		タミフルドライシロップ3%
成 分 (1g中)	有効成分・含有量	リン酸オセルタミビル 39.4 mg (オセルタミビルとして 30 mg)
	添加物	D-ソルビトール、キサンタンガム、クエン酸二水素ナトリウム、酸化チタン、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム、デキストリン、プロピレングリコール、アラビアゴム、エチルバニリン、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。本品は用時懸濁するとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。

【効能・効果】

○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、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。
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）。

【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。

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。ただし、1回最高用量はオセルタミビルとして75mgとする。

＜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。

クレアチンクリアランス (mL/分)	投与法
$Cr_{cl} > 30$	1回75mg 1日2回
$10 < Cr_{cl} \leq 30$	1回75mg 1日1回
$Cr_{cl} \leq 10$	推奨用量は確立していない

Cr_{cl} : クレアチンクリアランス

【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ので、本剤の投与に際しては、クレアチ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）。
- (3) 本剤1g（オセルタミビルとして30mg）中に、ソルビトール（果糖の前駆物質）が約857mg含有されているので、遺伝性果糖不耐症の患者に投与する場合には注意すること。
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、蕁麻疹、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) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの著しい上昇等を伴う肝炎、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、譫妄、幻覚、妄想、痙攣等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、観察を十分に行い、症状に応じて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 ^{※2)}	0.5%以上
* 皮膚	発疹、蕁麻疹、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）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛（6.8%）、下痢（5.5%）、嘔気（3.9%）、嘔吐、腹部膨満、便異常、口内不快感、食欲不振
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	頭痛、傾眠、不眠症、めまい
* 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	蛋白尿陽性
血液		好酸球増加
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	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

	頻度不明 ^{※2)}	5%以上	5%未満
* 皮膚	蕁麻疹、紅斑（多形紅斑を含む）、痒疹感、皮下出血		

	頻度不明 ^{※2)}	5%以上	5%未満
消化器	口唇炎・口内炎（潰瘍性を含む）、血便、メレナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐（24.3%）、下痢（20.0%）	軟便、腹痛、嘔気
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		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、種々の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（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。〕
- (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

- (1) 1歳未満の患児（低出生体重児、新生児、乳児）に対する安全性は確立していない（「その他の注意」の項参照）。
- (2) 国外で実施されたドライシロップ剤による第Ⅲ相治療試験において、体重8.1 kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

7. 過量投与

現時点では、過量投与による有害事象が発生したとの報告はないが、国外での健康成人を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200 mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい（浮動性眩暈）が報告されている。

8. その他の注意

- (1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増悪したとの報告が1例ある。また、国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験では、糖代謝障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血糖が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍までの用量において糖代謝阻害は認められていない。
- (2) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患患者及び慢性呼吸器疾患患者を対象とした第Ⅲ相治療試験において、インフルエンザ罹病期間に対する有効性ではプラセボに対し有意な差はみられていない。しかし、本剤投与によりウイルス放出期間を有意に短縮し、その結果、発熱、筋肉痛/関節痛又は悪寒/発汗の回復期間が有意に短縮した。
- (3) 国外で実施されたドライシロップ剤による慢性喘息合併小児を対象とした第Ⅲ相治療試験において、有効性を検証するには至っていない。一方、安全性において特に大きな問題はみられていない。

- (4) 国外で実施されたカプセル剤による高齢者 (65 歳以上) を対象とした第Ⅲ相治療試験において、本剤の投与によりインフルエンザ罹病期間をプラセボに比較して、約 50 時間 (23 %) 短縮した。
- (5) シーズン中に重複してインフルエンザに罹患した患者に本剤を繰り返して使用した経験はない。
- (6) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7 日齢ラットでは 1000 mg/kg で 3/14 例、700 mg/kg で 2/14 例の死亡例があったが、14 日齢のラットではいずれの用量においても死亡例はみられなかった。
- (7) 幼若ラットの単回経口投与トキシコネティクス試験において、7 日齢、14 日齢、24 日齢、42 日齢ラットに 1000 mg/kg 投与し、7 日齢で 7/56 例、14 日齢で 1/28 例の死亡例がみられたが、24 日齢、42 日齢のラットではいずれも死亡例はみられなかった。オセルタミビル剤の脳での暴露量は、42 日齢のラットと比較して 7 日齢では 1500 倍、14 日齢では 650 倍と高かったが、24 日齢では 2 倍程度であった。

【薬物動態】

1. 小児における薬物動態

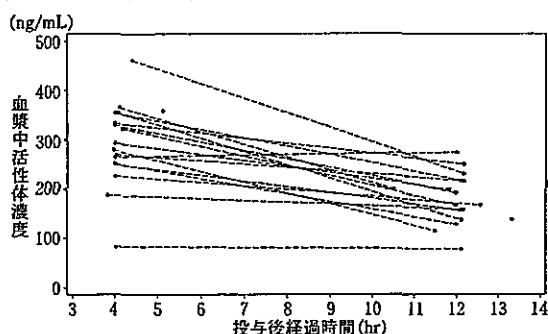
<日本人における成績>¹⁾

国内第Ⅱ相臨床試験において、本剤 2 mg/kg 1 日 2 回投与時の定常状態におけるオセルタミビル活性体の投与後 4 時間及び 12 時間における血漿中濃度を可能な患児において測定した。その結果、トラフに相当する血漿中活性体濃度 12hr 値はいずれの年齢層においても 115 ng/mL 以上であり、抗インフルエンザウイルス効果を期待できる濃度を維持していた。

日本人患児における血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値

血漿中活性体濃度 (ng/mL)	項目	1~4 歳	5~8 歳	9~12 歳	全体
4hr	例数	7	5	4	16
	平均	264.0	328.6	354.8	306.9
	標準偏差	56.0	30.8	81.2	66.7
	中央値	252.0	330.0	346.5	308.5
	最小-最大	188.0-366.0	280.0-355.0	265.0-461.0	188.0-461.0
	CV	21.2	9.4	22.9	21.7
	90% 信頼区間	222.9-305.1	299.3-357.9	259.2-450.3	277.6-336.1
12hr	例数	8	5	2	15
	平均	170.4	165.4	240.5	178.1
	標準偏差	31.6	40.7	13.4	40.4
	中央値	162.5	167.0	240.5	167.0
	最小-最大	128.0-217.0	115.0-216.0	231.0-250.0	115.0-250.0
	CV	18.6	24.6	5.6	22.7
	90% 信頼区間	149.2-191.6	126.6-204.2	180.5-300.5	159.7-196.4

日本人患児における定常状態での血漿中活性体濃度-時間プロット



<外国人における成績>^{2,3,4)}

健康な男女小児を対象とした 2 つの臨床試験において、1~5 歳を 1~2 歳、3~5 歳の 2 グループ (各 12 例) 及び 5~18 歳を 5~8 歳、9~12 歳及び 13~18 歳の 3 グループ (各 6 例) に分け、本剤を食後に 2.0~3.9 mg/kg を単回経口投与したとき、1~2 歳における活性体の AUC_{0-∞} は 2,810 ng·hr/mL で 3~5 歳に比

較して 16 % 低かった。また、年齢 5~18 歳において年齢 5~8 歳のグループでは 13~18 歳のグループに比較し活性体の消失は速く、結果として暴露量の低下が認められた。年齢 5~8 歳のグループにおける活性体の AUC_{0-∞} は年齢 13~18 歳のグループに比較し 60 % であった。

これら小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータをオセルタミビル 75 mg 及び 150 mg 反復投与した成人における臨床試験より得られた薬物動態パラメータと比較したとき、年齢 5~8 歳のグループにおける AUC は成人の 75 mg (1 mg/kg に相当) 投与における AUC と同様であり、年齢 9~12 歳のグループでは成人の 75 mg 及び 150 mg の間にあり、年齢 13~18 歳のグループでは成人の 150 mg (2 mg/kg に相当) と同様であった。同様に、すべての年齢グループにおける投与 12 時間後における血漿中活性体濃度は成人における投与量 150 mg における値を越えるものでなく、抗インフルエンザウイルス活性を期待できる濃度を維持した。

各小児グループにおける活性体の薬物動態パラメータ (2 mg/kg)

小児グループ (例数)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
1~2 歳 ^a (12)	2,810±871	121±51	5.6±2.2	14.9±7.3
3~5 歳 ^a (12)	3,350±678	179±73	5.0±2.3	11.3±5.5
5~8 歳 (6)	2,746±368	183±36	3.7±0.5	8.8±2.0
9~12 歳 (6)	3,208±394	231±46	3.7±0.5	7.8±1.8
13~18 歳 (6)	4,534±929	319±76	4.3±0.8	8.1±2.2

mean±SD

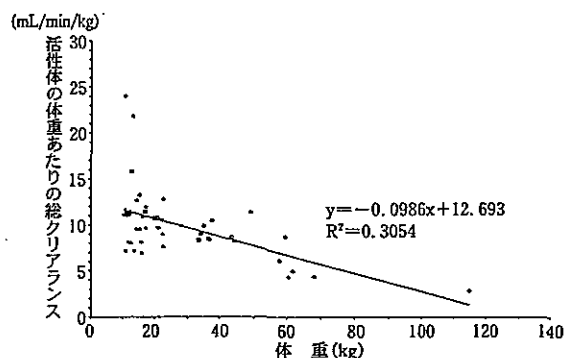
: 各パラメータは 1~2 歳 30 mg、3~5 歳 45 mg 投与を 2 mg/kg に補正したもの

日本人及び白人における投与 1 日目の活性体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
75 (日本人)	2,107±374	191±32.5	4.91±1.02	6.46±1.42
75 (白人)	2,274±1,105	142±39.7	5.84±1.16	10.0±6.86
150 (日本人)	5,189±1,187	468±84.3	5.16±0.754	6.30±1.95
150 (白人)	5,036±1,524	383±98.6	4.42±1.11	7.81±5.23

mean±SD

小児の体重と総クリアランスの相関性



1~18 歳の小児に 2 mg/kg の用量で 1 日 2 回投与した場合、活性体の暴露量は、成人における安全性及び有効性が示された暴露量と同様であった。国外ではこれら小児での薬物動態の傾向から、活性体のクリアランス能が低年齢児で高く、年齢に伴い減少することを踏まえ、目標とする活性体の暴露量を得るため、年齢に相関する体重を基準とした体重群別固定用量として設定された。

2. 国内小児と国外小児における血中濃度の比較 (国内・国外成績)^{1,3)}

用量を 2 mg/kg に補正した日本人小児における定常状態での血漿中活性体濃度 4 hr 値及び 12hr 値につき、3 つの国外小児試験より用量 (2 mg/kg) 及び定常状態への補正を行った 4 hr 値及び 12hr 値と比較した。この結果、日本人小児における 4 hr 値及び 12hr 値は国外小児における 4 hr 値及び 12hr 値の分布の範囲内にあった。

3. 剤形間の生物学的同等性 (国外成績)⁵⁾

カプセル剤及びドライシロップ剤は成人被験者による生物学的同等性試験成績より、両剤は同等であることが示された。

ドライシロップ剤及びカプセル剤 150 mg 経口投与^{*}時の活性体の薬物動態パラメータ (n=18)

剤形	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ剤	6,870±1,360	546±101	5.1±1.5	7.2±1.7
カプセル剤	6,940±1,620	615±147	4.5±1.0	6.4±1.5

mean±SD

4. 腎機能障害者における薬物動態⁶⁾

<外国人における成績>

クレアチニンクリアランス (Ccr) 値により規定された腎機能障害者を含む 20 例を対象とし、オセルタミビルとして 100 mg 1 日 2 回を 6 日間反復投与^{*}したときの活性体薬物動態は、以下の表のとおり腎機能に依存した。高度な腎機能障害者においては投与量の調整が必要であると考えられた。

投与開始 6 日目における活性体の薬物動態パラメータ

Ccr 値 (mL/分)	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	Cl ₀₋₁₂ (L/hr)
Ccr≤30	43,086±18,068	4,052±1,519	1.54±0.55
30<Ccr≤60	15,010±4,158	1,514±392	4.19±0.67
60<Ccr≤90	9,931±1,636	1,058±183	7.25±1.15
Ccr>90	4,187±630	494±80	17.50±2.78

mean±SD

5. 薬物相互作用⁷⁾

<外国人における成績>

オセルタミビルは尿酸排泄促進薬のプロベネシドとの併用により腎クリアランスの低下、AUC_{0-∞}及びC_{max}の約 2 倍の増加が認められた。このことはアニオン型輸送過程を経て腎尿細管分泌されるオセルタミビルは同経路で排泄される薬剤との併用により競合的相互作用を生ずる可能性を示唆している。しかし、この競合による薬物動態の変化の割合は、投与量の調整が必要であるほど臨床的に重要ではない。

なお、インフルエンザウイルス感染症に伴う症状緩和のために併用される可能性がある薬物 (抗ヒスタミン薬、マクロライド系抗生物質、NSAIDs 等) 及び心電図に影響を与える可能性のある薬剤 (抗不整脈薬等) の多くの薬物との相互作用は検討されていない。

6. 蛋白結合率⁸⁾

オセルタミビル及びその活性体のヒト、ラット、ウサギ及びイヌ血漿蛋白との結合率は、オセルタミビルでは全ての種類において 50 % 以下の結合であったが、活性体ではいずれの種類においても平均で 3 % 以下の弱いものであった。 (in vitro 試験)

7. 代謝・排泄⁹⁻¹¹⁾

<外国人における成績>^{9, 10)}

本剤はヒトにおいて経口投与後速やかに主として肝臓で活性体に加水分解される。健康成人男子に対し本剤を (オセルタミビルとして 37.5 ~ 300 mg) 単回経口投与^{*}したとき、未変化体及び活性体あわせて投与 48 時間後までに 70 ~ 80 % が尿中に排泄された。

また、オセルタミビルはヒト肝ミクロゾームを用いた代謝試験により、P450 による代謝は認められず、P450 を介した薬物相互作用の検討により各種 P450 基質の代謝に対してほとんど影響を与えなかった。

※成人に対して承認された用法・用量は、1 回 75 mg を 1 日 2 回、5 日間投与である。幼児に対して承認された用法・用量は、1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 5 日間投与である。

(参考) 動物実験の結果¹¹⁾

1. 分布

雌雄ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 20 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は各組織に速やかに分布し、雌雄で類似していた。消化管を除くと肝臓、腎臓で高濃度を示し、標的組織の 1 つと考えられている肺では血漿の約 2 倍であったが、中枢神経系への移行は少なかった。雌において胎児への移行が認められ、移行放射能は母体側血漿の約 1/2 であった。放射能は投与 48 時間後までに各組織からほぼ完全に消失した。

2. 乳汁中移行

授乳ラットに [¹⁴C]-オセルタミビル 10 mg/kg を単回経口投与した際、放射能は乳汁中に移行し、投与 1 時間後で最高濃度に達した。その後、血漿中とほぼ同様な推移で消失したが、乳汁中/血漿中濃度比は常に乳汁中において高かった。

【臨床成績】

<日本人における成績>¹²⁾

国内で実施された小児 (1 ~ 12 歳) を対象とした第 II 相臨床試験 (JV16284) において、インフルエンザ感染が確認された 59 例 (インフルエンザ感染はウイルス分離より判定した。) におけるインフルエンザ罹病期間 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.4 °C 以下に回復するまでの時間) は 72.5 時間 (中央値) であった。また、投薬中の体温が 37.8 °C 未満に回復するまでの時間は 21.3 時間 (中央値) であり、平熱 (37.4 °C 以下) に回復するまでの時間は 35.3 時間 (中央値) であった。

国内で実施された小児を対象とした第 II 相臨床試験において、2 % 以上の発現率で生じた全ての有害事象は以下の通りであった。本表に示した有害事象が必ずしも副作用を意味しない、また、患者の特性や他の要因が臨床試験とは異なるため、これらの結果から、実際の診療状況における副作用の発現率を予測することは出来ない。

国内治療試験で発現した主な有害事象 (2 % 以上)

有害事象	リン酸オセルタミビル n=70
嘔吐	22 (31.4)
下痢	19 (27.1)
ALT (GPT) 増加	4 (5.7)
軟便	3 (4.3)
結膜炎	3 (4.3)
AST (GOT) 増加	3 (4.3)
腹痛	2 (2.9)
中耳炎	2 (2.9)
ロタウイルス胃腸炎	2 (2.9)
好中球数減少	2 (2.9)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量: オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回 発現件数 (%)

<外国人における成績>^{13, 14)}

米国及びカナダにおいて 1 ~ 12 歳の小児で実施されたブラセボを対照とした第 III 相臨床試験 (WV15758) の 5 日間投与におけるインフルエンザ罹病期間 (咳、鼻症状が改善し、体温 37.2 °C 以下、罹患前の日常生活に回復するまでの時間) に対する有効性を以下に示す。

インフルエンザ罹病期間 (時間)

薬 剤	投与期間	症例数 ^{*)}	インフルエンザ罹病期間中央値 (95 % 信頼区間)
リン酸オセルタミビル	5 日間	217 例	101.3 時間 ^{**) (88.8-118.3)}
ブラセボ	5 日間	235 例	137.0 時間 (124.5-149.6)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量: オセルタミビルとして 1 回 2 mg/kg を 1 日 2 回

*) インフルエンザ感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。

**) p<0.0001 (ブラセボとの比較)

リン酸オセルタミビルにより、罹病期間の短縮効果の他、重症度の低下、インフルエンザ二次症状の発現率低下が認められ、本剤の有効性が認められた。

国外治療試験で発現した主な有害事象（1%以上）

有害事象	プラセボ n=353	リン酸オセルタミビル n=342
嘔吐	30 (8.5)	49 (14.3)
中耳炎 ^{#1)}	50 (14.2)	37 (10.8)
下痢	37 (10.5)	30 (8.8)
嘔気	14 (4.0)	13 (3.8)
腹痛 ^{#2)}	13 (3.7)	12 (3.5)
鼻出血	9 (2.5)	10 (2.9)
軟便	7 (2.0)	7 (2.0)
肺炎	11 (3.1)	7 (2.0)
耳痛	3 (0.8)	5 (1.5)
関節痛	8 (2.3)	5 (1.5)
気管支痙攣	5 (1.4)	4 (1.2)
鼓膜障害	6 (1.7)	4 (1.2)
皮膚炎	7 (2.0)	4 (1.2)

注) リン酸オセルタミビルの用法・用量：
オセルタミビルとして1回2mg/kgを1日2回
#1) 中耳炎は急性中耳炎を含む。
#2) 腹痛は上腹部痛を含む。

国外において慢性喘息合併患児（5～12歳）に対するプラセボを対照とした第Ⅲ相臨床試験（WV15759/WV15871）は、目標症例数500例に対し登録例数は335例であった。このため、本剤の有効性を検証するには至っていないが、インフルエンザ罹病期間（中央値）は本剤123.9時間、プラセボ134.3時間であった。また、本試験において、開始時と比較した努力性呼吸1秒量（FEV₁）の変化率は本剤10.8%、プラセボ4.7%であった。

【薬効薬理】

1. *in vitro*抗ウイルス作用¹⁹⁾

リン酸オセルタミビルはプロドラッグであり、代謝により活性体に変換された後、抗ウイルス作用を示す。リン酸オセルタミビルの活性体は*in vitro*でのA型及びB型インフルエンザウイルスの複製を低濃度（実験室株IC₅₀：0.6～155 nM、臨床分離株IC₅₀：＜0.35 μM）で阻害した。

2. *in vivo*抗ウイルス作用¹⁶⁻¹⁸⁾

マウス及びフェレットのA型及びB型インフルエンザウイルス感染モデルでは、リン酸オセルタミビルの経口投与（0.1～100 mg/kg/日）により、用量に依存して生存数の増加、感染に伴う症状の減少、ウイルス力価の減少などの治療効果が認められた。また、ニワトリ感染モデルにおいてウイルス感染24時間前からの経口投与（10、100 mg/kg、1日2回）で、生存率の上昇などウイルス感染に対する抑制効果が認められた。

3. 作用機序¹⁹⁾

リン酸オセルタミビルの活性体はヒトA型及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを選択的に阻害し（IC₅₀：0.1～3 nM）、新しく形成されたウイルスの感染細胞からの遊離を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑制する。

4. 耐性²⁰⁾

国外及び国内臨床試験における本剤に対する耐性ウイルスの出現率は成人及び青年では0.34%（4/1,177例）、小児では4.5%（17/374例）であり、成人・青年及び小児を合わせた場合、1.4%（21/1,551例）であった。耐性ウイルスは全てA型ウイルスに由来し、B型では出現が認められなかった。耐性を獲得したウイルスでは、マウス及びフェレットにおいて著しい感染性の低下が認められ、感染部位での増殖、伝播力は極めて低いと

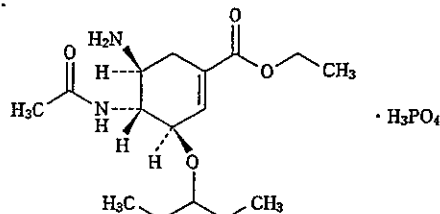
考えられる。耐性を獲得したウイルスでは、ノイラミニダーゼのアミノ酸変異が認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リン酸オセルタミビル (Oseltamivir Phosphate) (JAN)

化学名：(-)-Ethyl (3R, 4R, 5S)-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)cyclohex-1-ene-1-carboxylate monophosphate

構造式：



分子式：C₁₅H₂₅N₂O₄ · H₃PO₄

分子量：410.40

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。水及びメタノールに溶けやすく、エタノール（95）にやや溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。

融点：192～195℃（分解）

分配係数：酸性～中性領域で水相に分配し、アルカリ性領域で油相に分配する。

【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（瓶）×1

【主要文献】

- 1-12) 社内資料
- 13) Whitley R. J., et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.* 20 : 127, 2001
- 14, 15) 社内資料
- 16) Sidwell R. W., et al. : *Antiviral Res.* 37 : 107, 1998
- 17) Mendel D. B., et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 : 640, 1998
- 18-20) 社内資料

**【文献請求先】

中外製薬株式会社 医薬情報センター
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

※※製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

ロシュグループ

®登録商標

84003542/84003845

平成 18 年 1 月
厚生労働省医薬食品局
安全対策課

個人輸入されるサリドマイドに関する取扱い等について

1 多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドラインの周知と個人輸入における取扱い

- 平成 16 年 12 月 10 日、厚生労働省からの依頼により日本臨床血液学会がとりまとめた「多発性骨髄腫に対するサリドマイドガイドの適正使用ガイドライン」について、厚生労働省から都道府県、日本医師会、日本薬剤師会等に対して周知を依頼。
- 平成 16 年 12 月 14 日、サリドマイドの医師等の個人輸入に当たって、ガイドラインを参考にしてサリドマイドを厳重に管理することを誓約する旨を記載した必要理由書を提出させるよう、地方厚生局長に対して通知。
- 平成 17 年 12 月 14 日、今までにサリドマイドを個人輸入したことがある医師に対して、サリドマイドを厳重に管理し、適正に使用することについて、改めて通知。あわせて、これからサリドマイドを個人輸入しようとする医師に対して、サリドマイドに係る薬監証明発給時に、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長連名の文書を交付し、サリドマイドを厳重に管理し、適正に使用するよう周知徹底することを、再度、地方厚生局長に対して通知。

2 サリドマイド使用実態調査

平成 17 年 7 月から 12 月まで、サリドマイドを個人輸入した医師を対象に調査票を配布し、サリドマイドの使用対象患者の疾患、ガイドラインの遵守状況等について、サリドマイド使用実態調査を実施した。本年 1 月 6 日時点の結果は、参考資料 5-5 のとおり。

3 サリドマイドを輸入した医師の登録システムの開発

平成 17 年度厚生労働科学特別研究「未承認医薬品の管理・安全確認システムに関する研究」（主任研究者：久保田潔東京大学医学部助教授）において、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）を利用してサリドマイドを個人輸入した医師が薬剤の使用状況等を登録することができるシステムを検討している。このシステムは、本年 5 月を目途に稼働する予定である。

平成 1 8 年 1 月 2 7 日
国立医薬品食品衛生研究所
医 薬 安 全 科 学 部

サリドマイド使用実態調査結果について

1 調査期間、対象

平成 1 7 年 7 月から 1 2 月までにサリドマイドを個人輸入すべく薬監証明を取得した医師

2 調査方法

上記対象者に対して、薬監証明発給時に「サリドマイド使用実態調査票」を配布し、F A X 又は郵送で返送を依頼。

3 回収した調査票数

1 7 7

(注)

上記調査期間にサリドマイドを個人輸入すべく薬監証明を取得した医師は 3 5 5 名。

4 集計結果

別紙のとおり。

5 その他

本調査結果は、平成 1 8 年 1 月 1 7 日までに返送された調査票を集計したものであり、今後、調査票が返送される可能性がある。

(注)

本調査は、これからサリドマイドを個人輸入しようとする医師を対象としているにもかかわらず、サリドマイドを初めて輸入する場合には回答することが困難な設問があるなど、設問の一部に回答者の混乱を招きかねない項目があったことに留意が必要である。

A. 所属医療機関等の基本事項

1. 所属医療機関について

1.1 所属医療機関が、日本血液学会研修施設であるかについて、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

(以下、この頁では、全177から、無回答・無記入2を除いた175を母数とする)

☐ 1) 研修施設である。138 (78.9%) 2) 研修施設でない。37 (21.1%)

1.2 御所属の医療機関の分類について、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

☐ 1) 病院 ☐ 2) 診療所(有床) ☐ 3) 診療所(無床)
163 (93.1%) 0 12 (6.9%)

1.3 御所属の医療機関に、日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員がいますか。該当するものに「レ」を付けてください。

☐ 1) 輸入医師が日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員である 157 (89.7%)

☐ 2) 輸入医師の所属する診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる 13 (7.4%) 内1) 非該当2 (1.1%)

☐ 3) 所属の医療機関の他の診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる 10 (5.7%) 内1, 2) 非該当 5 (2.9%)

☐ 4) 所属の医療機関に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師はいない 10 (5.7%)

☐ 5) わからない 1 (0.6%)

(注)

学会員+同じ診療科に学会員がいる+他の診療科に学会員がいる=93.7%

2. サリドマイドの使用目的について

サリドマイド輸入の目的とした患者の疾患等について、該当するものに「レ」を付けてください(複数回答可)。「2) その他の悪性腫瘍」、「4) その他の疾病」及び「5) その他の用途」の場合は、具体的な病名又は用途をご記入ください。

☐ 1) 多発性骨髄腫 164 (93.7%) (内、6は他疾患併記: 腫瘍4、その他2)

☐ 2) その他の悪性腫瘍 12 (6.9%) (内、4は、多発性骨髄腫併記)

☐ 3) ハンセン病 2 (1.1%)

☐ 4) その他の疾病 3 (1.7%) (内、2は多発性骨髄腫併記)

☐ 5) その他の用途 0

1) ~ 4) の□に「レ」を付けた場合には、次ページ以降に進んで下さい

B. ガイドラインの遵守状況

- I. 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会) 又は「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟) の遵守又は準用状況について、該当するものに、「レ」を付けて下さい。

(この項については、全177を母数とする。)

「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会) を遵守又は準用 173 (97. 7%)

「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟) を遵守又は準用 2 (1. 1%)

不遵守 2 (1. 1%)

無回答 0

II. 遵守内容

以下は、B. I. の1)「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の全部若しくは一部を遵守している又は準用している」場合に回答してください。

遵守している事項の□に「レ」を付けて下さい。

(以下、原則として遵守及び準用173を母数とする。)

1. 医療機関の体制について

1.1 □ サリドマイド責任医師を置いている。 160 (92. 5%)

1.2 □ 責任医師は日本血液学会認定血液専門医である。 140 (80. 9%)

1.3 □ サリドマイド責任薬剤師を置いている。 124 (71. 7%)

1.4 □ サリドマイド使用について、院内の倫理委員会等の承認を受けている。 143 (82. 7%)

1.5 □ (日本血液学会研修施設でない医療機関においてサリドマイド治療をしている場合に) 日本血液学会研修施設との連携を図っている。 28内、研修施設なのに記入6
研修施設でない37人中では 22 (59. 5%)

2. 同意について

2.1 患者へのサリドマイド治療についての説明に、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の説明文書を使用していますか。

□ 使用している 113 (65. 3%)

□ 使用していない 60 (34. 7%)

2.1.1 使用していない 60 内

□ 文書で説明 58 (33. 5%)

□ 口頭説明 1 (0. 6%)

□ 説明せず 1 (0. 6%)

無回答 0

(注)

文書同意合計: 171 (98. 8%)

2.1.1. 1) ガイドラインの説明文書以外の文書を使用した場合の内容 (対象58)

□ サリドマイドが過去に薬害を起こした薬であること 56 (96. 6%)

□ 妊娠可能な女性、妊娠させることが可能な男性が服用する際に避妊が必要であること 57 (98. 3%)

□ 患者家庭内に薬剤管理責任者を選任する必要があること 29 (50. 0%)

□ 服用記録を行い、何らかの理由により薬剤が服用されない場合は返納する必要があること 42 (72. 4%)

2.2 患者からのサリドマイド治療についての同意は、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の同意文書を使用していますか。

2.2.1 使用している。 97 (56.1%)

2.2.2 使用していない 71 (41.0%)

無回答 5 (2.9%)

ガイドライン同意文書を使用していないの内、

文書同意 66 (38.2%)

口頭同意 5 (2.9%)

同意とらず 0

(注)

文書同意合計：163 (94.2%)

2.3 ☐ 患者家庭内に薬剤管理者の選定をしている。 108 (62.4%)

2.4 ☐ 患者及び配偶者又はパートナー等に対してサリドマイドの教育と服薬指導を実施している。 144 (83.2%)

2.5 妊娠可能な女性患者について、サリドマイド使用前に妊娠検査を実施していますか。次のうち該当する事項の□に「レ」を付けて下さい。

☐ 妊娠可能な女性患者は、検査している。 18 (10.4%)

☐ 現在、該当患者はいないが、妊娠可能な女性患者の場合は検査することとしている。 105 (60.7%)

☐ 現在、該当患者はおらず、妊娠可能な女性患者を検査するか未定。 48 (27.7%)

☐ 妊娠可能な女性患者はいるが、検査していない。 0

無回答 2 (1.2%)

3. 登録について

3.1 ☐ サリドマイド治療開始前に日本臨床血液学会事務局へ登録をしている。 63 (36.4%)

4. 服用記録簿、残薬回収等について

4.1 ☐ 患者ごとの服用記録簿を作成している。 120 (69.4%)

4.2 ☐ 患者及び配偶者又はパートナー等に服薬指導を行う際に、使用実態が把握できるような服用記録簿を交付して、必ず記帳するように指導している。 86 (49.7%)

4.3 ☐ 未使用のサリドマイドと服用記録簿を次回診察時に持参させて提出するように指導している。 84 (48.6%)

4.4 ☐ 最終的に使用しない薬剤は、返納する義務があることを、患者及び配偶者又はパートナー等に理解させている。 158 (91.3%)

4.5 ☐ サリドマイド治療の中止などに伴い、患者が服用する必要のない残薬について、回収することとしている。 159 (91.9%)

4.6 ☐ 患者から残薬を回収した場合に、残薬受領証を交付することとしている。 59 (34.1%)

5. 品質管理・保管について

- 5.1 ☐ サリドマイドは、施錠するなど盗難・紛失などの対策をして、他の医薬品と分離保管している。
145 (83.8%)
- 5.2 ☐ 薬品管理簿を作成して、サリドマイドの保管管理を行っている。
132 (76.3%)
- 5.3 ☐ サリドマイド交付に際して、患者名、投与量等の記録を残している。
155 (89.6%)
- 5.4 ☐ 交付されたサリドマイドは、容器用シール又は専用の薬袋などで、サリドマイドが容易に認識できるようになっている。
113 (65.3%)
- 5.5 ☐ 薬品管理簿に購入量、個々の患者の処方量・実使用量・返納量、汚損・破損数量、廃棄数量を記帳している。
121 (69.9%)
- 5.6 ☐ 返納されたサリドマイドは、複数の薬剤師又は医師の立ち会いの下に、粉碎するなど再利用されない状態にした上で、適切に廃棄している。
111 (64.2%)

以上

宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課

FAX 03-3508-4364

* 輸入報告書確認済番号： _____

サリドマイド使用実態調査票

輸 入 医 師 名： _____

医 療 機 関 名： _____

連絡先電話番号： _____

連絡先住所：〒 _____

A. 所属医療機関等の基本事項

1. 所属医療機関について

1.1 所属医療機関が、日本血液学会研修施設であるかについて、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

- ☐ 1) 研修施設である。 ☐ 2) 研修施設でない。

1.2 御所属の医療機関の分類について、該当するもの1つに「レ」を付けてください。

- ☐ 1) 病院 ☐ 2) 診療所（有床） ☐ 3) 診療所（無床）

1.3 御所属の医療機関に、日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員がいますか。該当するものに「レ」を付けてください。

- ☐ 1) 輸入医師が日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員である
☐ 2) 輸入医師の所属する診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる
☐ 3) 所属の医療機関の他の診療科に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師がいる
☐ 4) 所属の医療機関に日本臨床血液学会又は日本血液学会の会員の医師はいない
☐ 5) わからない

2. サリドマイドの使用目的について

サリドマイド輸入の目的とした患者の疾患等について、該当するものに「レ」を付けてください（複数回答可）。「2）その他の悪性腫瘍」、「4）その他の疾病」及び「5）その他の用途」の場合は、具体的な病名又は用途をご記入ください。

- ☐ 1) 多発性骨髄腫
☐ 2) その他の悪性腫瘍（病名： _____）
☐ 3) ハンセン病
☐ 4) その他の疾病（病名： _____）
☐ 5) その他の用途（用途：（例：動物実験） _____）

1) ～ 4) の□に「レ」を付けた場合には、次ページ以降に進んで下さい

B. ガイドラインの遵守状況

I. 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」(日本臨床血液学会)又は「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟)の遵守又は準用状況について、該当するものに、「レ」を付けて下さい。

- ☐ 1) 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の全部若しくは一部を遵守している又は準用している→「II. 遵守内容」に進んで下さい
- ☐ 2) 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」を遵守していない→「I①」に進んで下さい

I①「サリドマイドの取扱いに関するガイドライン」(国立ハンセン病療養所所長連盟)を遵守していますか

- ☐ 遵守している ☐ 遵守していない

II. 遵守内容

以下は、B. I. の1)「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の全部若しくは一部を遵守している又は準用している」場合に回答してください。

遵守している事項の□に「レ」を付けて下さい。

1. 医療機関の体制について

- 1.1 ☐ サリドマイド責任医師を置いている。
- 1.2 ☐ 責任医師は日本血液学会認定血液専門医である。
- 1.3 ☐ サリドマイド責任薬剤師を置いている。
- 1.4 ☐ サリドマイド使用について、院内の倫理委員会等の承認を受けている。
- 1.5 ☐ (日本血液学会研修施設でない医療機関においてサリドマイド治療をしている場合に)日本血液学会研修施設との連携を図っている。

2. 同意について

2.1 患者へのサリドマイド治療についての説明に、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の説明文書を使用していますか。

- ☐ 1) 使用している →2.2に進んで下さい
- ☐ 2) 使用していない →2.1.1に進んで下さい

2.1.1 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の説明文書を使用していない場合には、次のうち該当する事項の□に「レ」を付けて下さい。

- ☐ 1) 文書で説明している

説明文書に盛り込まれている内容の□に「レ」を付けて下さい。

- ☐ サリドマイドが過去に薬害を起こした薬であること
- ☐ 妊娠可能な女性、妊娠させることが可能な男性が服用する際に避妊が必要であること
- ☐ 患者家庭内に薬剤管理責任者を選任する必要があること
- ☐ 服用記録を行い、何らかの理由により薬剤が服用されない場合は返納する必要があること

- ☐ 2) 口頭で説明している
- ☐ 3) 説明していない

2.2 患者からのサリドマイド治療についての同意は、「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の同意文書を使用していますか。

- ☐ 1) 使用している →2.3に進んで下さい
- ☐ 2) 使用していない →2.2.1に進んで下さい

2.2.1 「多発性骨髄腫に対するサリドマイドの適正使用ガイドライン」の同意文書を使用していない場合には、次のうち該当する事項の☐に「レ」を付けて下さい。

- ☐ 1) 文書で同意を得ている。
- ☐ 2) 口頭で同意を得ている。
- ☐ 3) 同意を得ていない。

2.3 ☐ 患者家庭内に薬剤管理者の選定をしている。

2.4 ☐ 患者及び配偶者又はパートナー等に対してサリドマイドの教育と服薬指導を実施している。

2.5 妊娠可能な女性患者について、サリドマイド使用前に妊娠検査を実施していますか。次のうち該当する事項の☐に「レ」を付けて下さい。

- ☐ 妊娠可能な女性患者は、検査している。
- ☐ 現在、該当患者はいないが、妊娠可能な女性患者の場合は検査することとしている。
- ☐ 現在、該当患者はおらず、妊娠可能な女性患者を検査するか未定。
- ☐ 妊娠可能な女性患者はいるが、検査していない。

3. 登録について

3.1 ☐ サリドマイド治療開始前に日本臨床血液学会事務局へ登録をしている。

4. 服用記録簿、残薬回収等について

4.1 ☐ 患者ごとの服用記録簿を作成している。

4.2 ☐ 患者及び配偶者又はパートナー等に服薬指導を行う際に、使用実態が把握できるような服用記録簿を交付して、必ず記帳するように指導している。

4.3 ☐ 未使用のサリドマイドと服用記録簿を次回診察時に持参させて提出するように指導している。

4.4 ☐ 最終的に使用しない薬剤は、返納する義務があることを、患者及び配偶者又はパートナー等に理解させている。

4.5 ☐ サリドマイド治療の中止などに伴い、患者が服用する必要のない残薬について、回収することとしている。

4.6 ☐ 患者から残薬を回収した場合に、残薬受領証を交付することとしている。

5. 品質管理・保管について

5.1 ☐ サリドマイドは、施錠するなど盗難・紛失などの対策をして、他の医薬品と分離保管している。

5.2 ☐ 薬品管理簿を作成して、サリドマイドの保管管理を行っている。

5.3 ☐ サリドマイド交付に際して、患者名、投与量等の記録を残している。

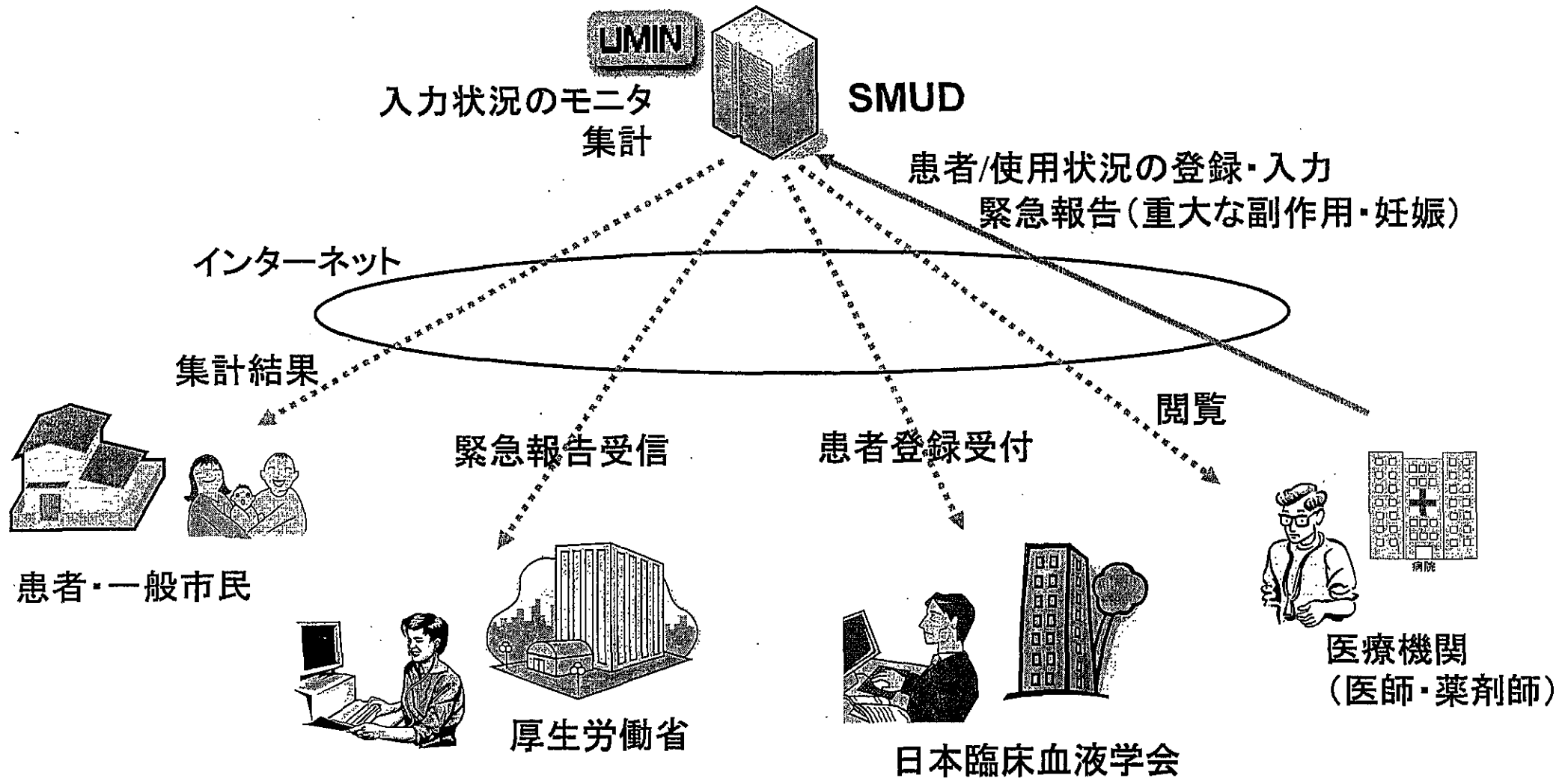
5.4 ☐ 交付されたサリドマイドは、容器用シール又は専用の薬袋などで、サリドマイドが容易に認識できるようになっている。

5.5 ☐ 薬品管理簿に購入量、個々の患者の処方量・実使用量・返納量、汚損・破損数量、廃棄数量を記帳している。

5.6 ☐ 返納されたサリドマイドは、複数の薬剤師又は医師の立ち会いの下に、粉碎するなど再利用されない状態にした上で、適切に廃棄している。

以上

サリドマイド使用登録システム(SMUD)の運用イメージ



(注) SMUD : Safety Management system for Unapproved Drugs