

抗インフルエンザウイルス薬に関する注意喚起及び安全対策関連通知

(H21.9.4)

薬食安発0904第4号
平成21年9月4日

中外製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

リン酸オセルタミビルの使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年3月20日薬食安発第0320001号及び同年4月13日薬食安発第0413001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

薬食安発0904第5号
平成21年9月4日

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

ザナミビル水和物の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226003号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

薬食安発0904第6号
平成21年9月4日

株式会社イセイ
キョーリンリメディオ株式会社
沢井製薬株式会社
全星薬品工業株式会社
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
日医工株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社

代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

アマンタジン塩酸塩の使用上の注意に関する注意喚起の徹底について

標記の注意喚起については、平成19年12月26日薬食安発第1226004号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、使用上の注意について医療関係者に対し注意喚起等を行うよう指示しているところである。

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、抗インフルエンザウイルス薬の処方が行われる機会も増えることが予想されることから、貴社におかれては、速やかに医療関係者に対し注意喚起の徹底を図るとともに、その対応の結果を御報告願いたい。

中外製薬株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、妊婦等の新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。このような状況を踏まえ、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にリン酸オセルタミビルの投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について調査及び安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでリン酸オセルタミビルの使用経験が十分ではない患者群（例えば、妊婦、乳幼児、高齢者、身体機能が低下している者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を実施すること。特に、妊婦に関するリン酸オセルタミビルの影響を客観的に評価できるよう患者の登録等の仕組みを検討すること。
2. 1に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。
3. 透析患者等の腎機能が特に低下している者に関する薬物動態学的な知見の集積に努め、また、安全管理方策について速やかに検討すること。
4. 安全性に関する定期的な報告を行うこととし、今後、国内外で発生した副作用及び有害事象についてとりまとめ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に二週間毎に報告すること。
5. 以上の対応に関する実施計画について、速やかに安全対策課あてに提出すること。

グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、妊婦等の新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。このような状況を踏まえ、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にザナミビル水和物の投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について調査及び安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでザナミビル水和物の使用経験が十分ではない患者群（例えば、妊婦、幼児、高齢者、身体機能が低下している者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を実施すること。特に、妊婦に関するザナミビル水和物の影響を客観的に評価できるよう患者の登録等の仕組みを検討すること。
2. 1に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。
3. 透析患者等の腎機能が特に低下している者に関する安全管理方策について速やかに検討すること。
4. 安全性に関する定期的な報告を行うこととし、今後、国内外で発生した副作用及び有害事象についてとりまとめ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に二週間毎に報告すること。
5. 以上の対応に関する実施計画について、速やかに安全対策課あてに提出すること。

株式会社イセイ
キョーリンリメディオ株式会社
沢井製薬株式会社
全星薬品工業株式会社
大洋薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社
鶴原製薬株式会社
日医工株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社

代表取締役社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

新型インフルエンザ感染流行時における抗インフルエンザウイルス薬の
安全対策等について

今般、新型インフルエンザ感染の拡大が見られ、新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬の投与が行われる機会も増えることが予想される。新型インフルエンザはアマンタジン塩酸塩には耐性であると報告されているが、状況によっては新型インフルエンザも含めて使用される可能性があることから、従前からの安全対策に加え、これまで使用経験が少なく、リスクが高い患者にアマンタジン塩酸塩の投与を行う場合の有効性及び安全性等に関する下記の事項について安全性確保を行い、その結果を御報告願いたい。

記

1. アマンタジン塩酸塩の出荷量等が急激に変化する等の状況が発生した場合には、速やかに安全対策課に連絡すること。
2. 新型インフルエンザに対してリスクが高い患者として想定され、かつ、これまでアマンタジン塩酸塩の使用経験が十分ではない患者群（例えば、乳幼児、高齢者、腎不全患者等）に関して、安全性の問題を早期にとらえ、客観的に評価・分析するための調査等の対策を必要に応じて実施すること。
3. 2に掲げる患者に関するこれまでの国内外での使用経験及び安全性に関する情報を整理し、速やかに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部に提出するとともに、適切な情報提供の方法について検討すること。

抗インフルエンザウイルス薬に関する注意喚起文書及び
ハイリスク患者等に関する情報提供資料

○ 注意喚起文書

リン酸オセルタミビル	1
ザナミビル水和物	7
アマンタジン塩酸塩	14

○ ハイリスク患者等に関する情報提供資料

リン酸オセルタミビル	17
ザナミビル水和物	70

医療関係者の皆様

中外製薬株式会社
 医薬安全性本部
 安全管理責任者
 横山俊二

タミフルの適正使用のお願いと安全性情報のご案内

謹啓

時下、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼を申し上げます。

タミフルは、2001年2月に発売され、今年で9年が経過致しました。その間、先生方には市販後の安全性情報の収集にご協力賜り誠に有難うございます。本冊子では発売開始から2009年3月までに、厚生労働省へ報告した副作用症例の全般的な状況についてご案内させていただきます。

インフルエンザウイルス感染症の患者様に本剤を投与する際には、今般の新型インフルエンザウイルス感染症に対する国や学会等の治療指針およびガイドライン等と併せ、本剤の添付文書に記載されています以下の点につきまして一層ご留意の上、引き続き本剤の適正使用に努めていただきますようお願い申し上げます。

敬白

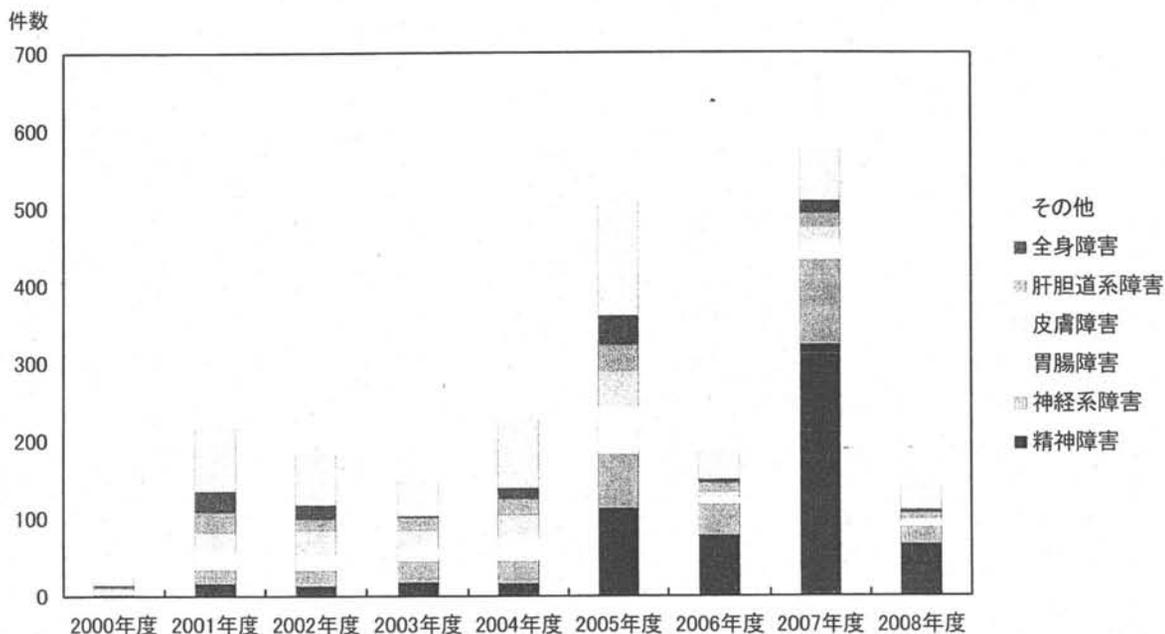
- 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。
 1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須でないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
 特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
 2. カプセル剤を予防投与に用いる場合*には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 - (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
 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。
 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。
- 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。

*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。予防の目的で使用した場合には、保険の対象外となります。

タミフルは2001年2月の発売から2009年3月31日までに、延べ約4100万人に処方されたと推定されています。この期間に、厚生労働省に報告した副作用は2205件でした。

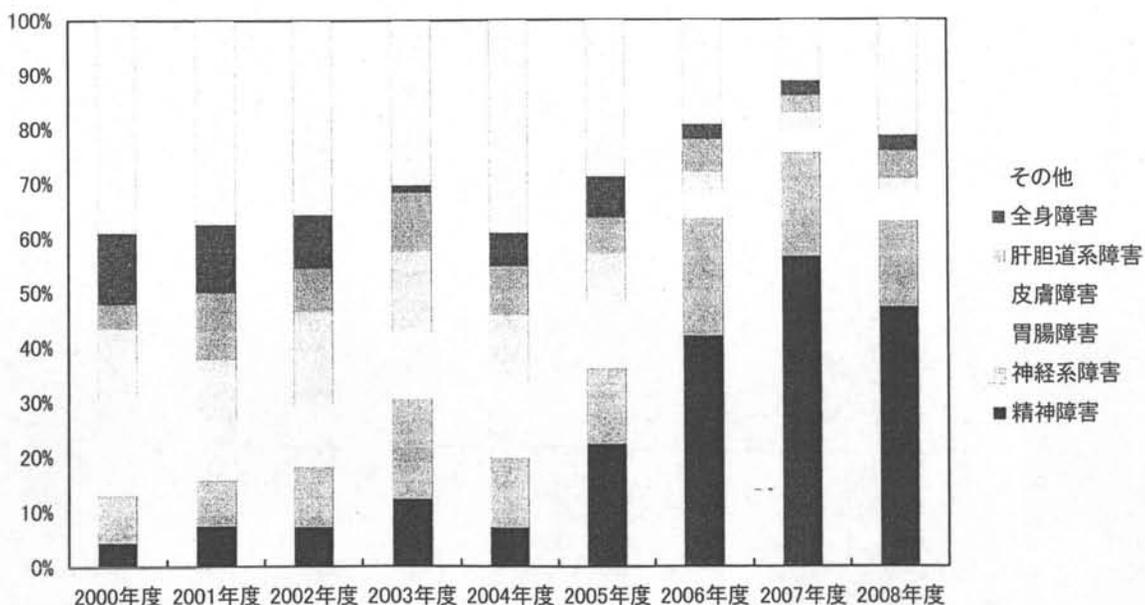
2008年度は、器官別大分類別では、精神障害、神経系障害、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害の順で多く報告されました。また、精神障害および神経系障害について、年齢別に集計をしたところ、10歳未満および10歳代の副作用報告が最も多く、それぞれ全体の40%および33%でした。

器官別大分類の年度別の報告件数推移



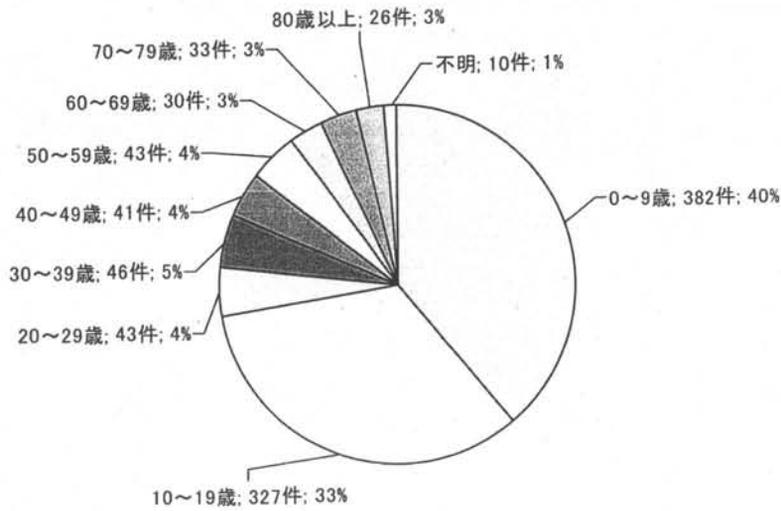
年度の期間：4月～3月

器官別大分類の年度別の報告件数の分布比率推移



年度の期間：4月～3月

精神障害および神経系障害の年齢別比率

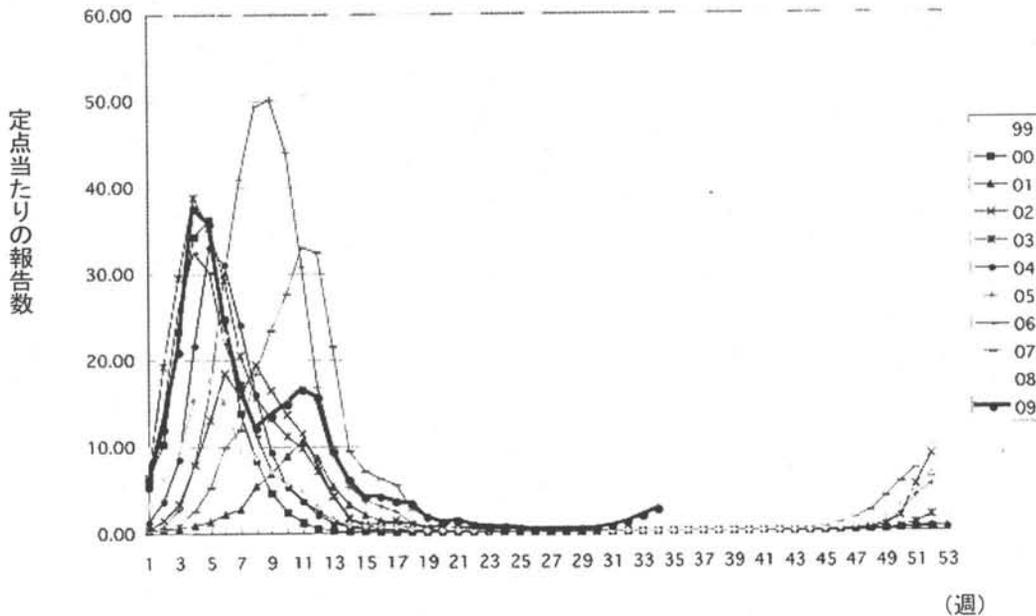


主な神経系障害	痙攣
	意識変容状態
	意識消失
	意識レベルの低下
	浮動性めまい
	味覚障害
	大発作痙攣
主な精神障害	失神
	異常行動
	幻覚
	譫妄
	激越
	落ち着きのなさ
	妄想
	幻聴
うつ病	

各シーズンのインフルエンザの流行状況については、国立感染症研究所より発表された資料を下記に転載いたしましたので、ご参照ください。

インフルエンザの年別週別発生状況(1999年～2009年第34週)

(感染症情報センターホームページより引用)



オセルタミビルリン酸塩（タミフル）の服用と異常な行動及び突然死との関係に関する薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会安全対策調査会での最終結果が報告されています。
詳細は、厚生労働省ホームページをご覧ください。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/06/s0616-5.html>

以下のインフルエンザ関連ホームページもご参照ください。

- インフルエンザ情報サービス／中外製薬㈱

<http://influenza.elan.ne.jp/>

- 厚生労働省 感染症情報 新型インフルエンザ

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/index.html>

新型インフルエンザに関する Q&A

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/info_qa.html

- 国立感染症研究所 感染症情報センター 疾患別情報 インフルエンザ

<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/>

国内情報・ガイドライン

<http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/flu-domestic.html>

次ページ以降にタミフルカプセル75 および タミフルドライシロップ3%の添付文書を掲載しましたので、併せてご参照ください。 (添付文書 右)

タミフルを服用される 患者様・ご家族・周囲の方々へ

タミフルとの関連は今のところ不明ではありますが、タミフルを服用後に異常行動などの精神・神経系症状を起こし、転落等の事故に至った報告の大半が10歳代の患者様でした。

こうした経緯から、現時点では、インフルエンザウイルス感染により重症化する危険性のある患者様を除き、原則として10歳代の患者様はタミフルを服用することはできません。

小児・未成年の患者様については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、タミフルによる治療が開始された後、自宅において療養を行う場合は、次のことにご配慮下さい。

*異常行動の発現のおそれがありますので、少なくとも2日間、保護者の方は、お子様が一人にならないようにご配慮をお願いします。

*インフルエンザウイルスによるインフルエンザ脳症などでも同様の症状があらわれることがあります。インフルエンザウイルス感染症と診断され治療を開始した後は、タミフル服用の有無に関わらず、異常な行動に十分注意してください。

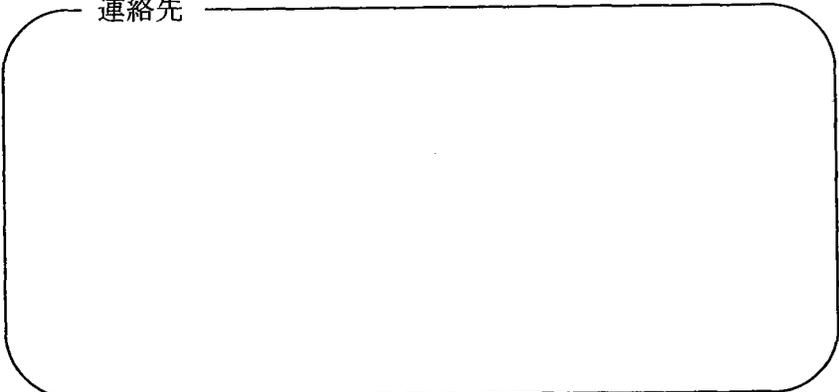
<異常行動などの精神・神経系症状とは>

普段と違うとつひな行動をとる、うわごとを言ったり興奮したりする、意識がぼんやりする、意識がなくなる、幻覚が見える、妄想、けいれん等です。

その他の副作用として、まれに消化器症状（腹痛、下痢、嘔吐等）、皮膚症状（発疹、じんましん等）があらわれることがございます。

何か気になることがあれば、医師、薬剤師にご相談下さい。

連絡先



医療関係者の皆様

抗インフルエンザウイルス剤『**リレンザ**®』処方に際してのお願い

グラクソ・スミスクライン株式会社

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

弊社製品『**リレンザ**®』については、異常行動等を含む精神神経症状の発現について2008年1月に【**使用上の注意**】の改訂を行い、本剤を処方いただく際に、患者様・ご家族・周囲の方々へ以下の内容についてご指導いただきたい旨の注意喚起を行っております。

本インフルエンザシーズンにおきましても、『**リレンザ**®』を処方していただく際には、異常行動の発現のおそれがあること、自宅にて療養する際には、少なくとも2日間は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することを、引き続きインフルエンザの患者様・ご家族・周囲の方々にご指導くださいますようお願い申し上げます。

謹白

本剤投与と精神神経症状（意識障害、痙攣、異常言動・行動等）発現との関連性は明確となっておりませんが、これら症状はインフルエンザ脳症等によって発現することが知られており、本剤を含むインフルエンザ治療を行った場合であっても、これら症状が発現し、重大な事故を招くおそれがあります。

万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断された場合は、

- ① 異常行動の発現のおそれがあること
- ② 自宅にて療養する場合、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・家族等に対し説明を行ってください。

なお、弊社では本剤を処方された患者様・ご家族・周囲の方々へ上記内容をご指導いただくため、次ページにお示しします、『**リレンザ**®』の患者指導箋をご用意しております。本指導箋は本剤『**リレンザ**®』を処方される際にインフルエンザの患者様、ご家族・周囲の方に対して注意していただきたい事項を記載しておりますので、先生におかれましては、『**リレンザ**®』のご説明・ご指導する際の御一助となれば幸いにございます。何卒よろしくお願い申し上げます。

本指導箋についてのお問い合わせにつきましては、弊社 MR もしくは下記までご連絡ください。なお、弊社提供のインフルエンザ・オンライン (<http://relenza.jp/>) にも掲載しておりますので、こちらもご参照ください。

問い合わせ先：カスタマー・ケア・センター

TEL 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX 0120-561-047 (24時間受付)

リレンザ®を処方された 患者様・ご家族・周囲の方々へ

特に小児・未成年者において、インフルエンザ発症後にリレンザの吸入の有無を問わず、異常行動などの精神・神経症状が発現することが知られています。

この異常行動などの精神・神経症状については、多くがインフルエンザによる発熱後 24 時間以内の比較的早期に、また、睡眠中に発現することもあるといわれています。

このようなことから、自宅で療養される場合、異常行動による転落等の事故を防ぐために、インフルエンザと診断されてから少なくとも 2 日間、保護者の方は、就寝中も含めて、小児・未成年者を 1 人きりにさせないようにしてください。

<異常行動などの精神・神経症状>

普段と違うとつぴな行動をとる、うわごとを言ったり興奮したりする、幻覚が見える、妄想、意識がぼんやりする、意識がなくなる、意識が混濁する、けいれん等

グラクソ・スミスクライン株式会社

リレンザ®を吸入する時の注意点

このお薬の吸入は、椅子やベッドに座るなどリラックスした状態で吸入しましょう。

インフルエンザウイルス感染症は急激な発熱(38~39℃以上)や脱水症状などにより体力が低下しています。過度に強く吸入したり、長く息止めをすると失神/転倒などを誘発し、思わぬ怪我をすることがあります。万が一の事故を防止する為に、立って吸入を行わず、下図のようにリラックスした態勢で吸入を行うようにして下さい。



※その他、何か気になることがありましたら、医師・薬剤師にご相談ください。

医療関係者の皆様

『リレンザ®』処方の際してのお願い

リレンザ服用後の異常行動について

グラクソ・スミスクライン株式会社

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

弊社製品『リレンザ®』については、異常行動等を含む精神神経症状の発現について2008年1月に【使用上の注意】の改訂を行い、本剤を処方いただく際に、患者様・ご家族・周囲の方々へ以下の内容についてご指導いただきたい旨の注意喚起を行っております。

また、本インフルエンザシーズンにおきましても、『リレンザ®』を処方いただく際には、以下の内容についてご説明いただきますようお願いしております。

本剤投与と精神神経症状（意識障害、痙攣、異常言動・行動等）発現との関連性は明確となっておりませんが、これら症状はインフルエンザ脳症等によって発現することが知られており、本剤を含むインフルエンザ治療を行った場合であっても、これら症状が発現し、重大な事故を招くおそれがあります。

万が一の事故を防止するための予防的な対応として、特に小児・未成年者については、インフルエンザと診断された場合は、

- ① 異常行動の発現のおそれがあること
- ② 自宅にて療養する場合、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・家族等に対し説明を行ってください。

弊社では本剤を処方された患者様・ご家族・周囲の方々へ上記内容をご指導いただくため、4ページにお示しします、『リレンザ®』の患者指導箋をご用意しております。本指導箋は本剤『リレンザ®』を処方される際にインフルエンザの患者様、ご家族・周囲の方に対して注意していただきたい事項を記載しておりますので、先生におかれましては、『リレンザ®』のご説明・ご指導する際に配布していただき、異常行動の発現のおそれがあること、自宅にて療養する際には、少なくとも2日間は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することを、引き続きインフルエンザの患者様・ご家族・周囲の方々にご指導くださいますようお願い申し上げます。

謹白

「異常行動」がみられた国内症例の概要をご紹介します。

<症例概要>

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置等 (副作用名)	
性 年齢	原疾患 (合併 症)			
男 10代	A型イン フルエン ザウイル ス感染症	10mg 1日間	(異常行動)	
	H1N1疑		<p>投与開始日： 発熱、倦怠感を主訴に当院小児科受診。インフル (10:00) エンザ迅速検査にてA型陽性のため、本剤、ア セトアミノフェン、カルボシステイン、アンブロ キシソール塩酸塩を処方し帰宅(新型かどうか遺伝 子検査はしていない)。体温38.9度。</p> <p>(11:00) 本剤2ブリスター吸入。体温不明。</p> <p>(15:00) アセトアミノフェン400mg内服。体温不明。</p> <p>(16:00頃) 夢ではなく現実的な意識の中で「逃げろ」と声が 聞こえ、2階から飛び降りた。気付いたら1階の 自転車置き場の屋根の上に飛び降りようとして おり、滑ってさらに下に落ちた。落ちた瞬間のみ 記憶なし。体温不明。持続時間不明。</p> <p>(17:00) 自家用車にて当院救急外来受診。来院時、意識清 明。胸部・骨盤XPおよび骨盤CTにて明らかな 骨折なし。顔はぶつけていないとのことで頭部 CTは施行せず。左側胸部および左腸骨部の挫創 を消毒、ガーゼ保護とした。体温不明。</p> <p>(18:30) 本剤の投与を中止。アセトアミノフェン内服可。 カルボシステイン、アンブロキシソール塩酸塩は夕 方より内服開始とし帰宅。体温不明。</p> <p>中止3日後： 解熱。</p> <p>中止5日後： 咳嗽続くため外来受診。体温36.2度。肺音清、 (10:15) 意識は清明。去痰剤(カルボシステイン、アンブ ロキシソール塩酸塩)プロカテロール塩酸塩水和 物、ツロブテロール、クラリスロマイシン処方 にて帰宅。</p> <p>中止8日後： 登校許可書のため受診。 (12:17) 本剤は1回吸入以降、使用なし(飛び降りの原因 が不明のため、副作用により中止)。異常行動は なし。</p>	

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置等 (副作用名)
性 年齢	原疾患 (合併 症)		
<p><その他疑われる要因> 発熱による高熱せん妄</p> <p><その他の情報> 睡眠障害の既往歴、家族歴：不明 熱性痙攣の既往歴、家族歴：不明 異常行動の既往歴：無 他剤での異常行動の副作用：無 飛びおり発現時の状況：覚醒時 落ちるまでの患者の記憶：有 発現時あるいは発現直前の患者の光に対する反応の有無：不明</p>			
併用薬：アセトアミノフェン			

リレンザ®を処方された 患者様・ご家族・周囲の方々へ

特に小児・未成年者において、インフルエンザ発症後にリレンザの吸入の有無を問わず、異常行動などの精神・神経症状が発現することが知られています。

この異常行動などの精神・神経症状については、多くがインフルエンザによる発熱後 24 時間以内の比較的早期に、また、睡眠中に発現することもあるといわれています。

このようなことから、自宅で療養される場合、異常行動による転落等の事故を防ぐために、インフルエンザと診断されてから少なくとも2日間、保護者の方は、就寝中も含めて、小児・未成年者を1人きりにさせないようにしてください。

<異常行動などの精神・神経症状>

普段と違うとつびな行動をとる、うわごとを言ったり興奮したりする、幻覚が見える、妄想、意識がぼんやりする、意識がなくなる、意識が混濁する、けいれん等

グラクソ・スミスクライン株式会社

本指導箋についてのお問い合わせにつきましては、弊社 MR もしくは下記までご連絡ください。なお、弊社提供のインフルエンザ・オンライン (<http://relenza.jp/>) にも掲載しておりますので、そちらもご参照ください。

問い合わせ先：カスタマー・ケア・センター

TEL 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX 0120-561-047 (24 時間受付)

シメトレル[®]錠50mg・シメトレル[®]錠100mg・シメトレル[®]細粒10% 適正使用のお願い

医師、薬剤師、医療関係者の皆様

2009年10月

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて今般、国内におきまして新型インフルエンザ感染の拡大が報告されており、新型インフルエンザに対してリスクが高いと考えられる患者への抗インフルエンザウイルス薬投与の機会が増えることが予想されております。新型インフルエンザはアマンタジン塩酸塩（商品名：シメトレル錠、シメトレル細粒）には耐性であるとの報告がありますが、今後、季節性インフルエンザと新型インフルエンザが同時に流行するといった状況等においては、他の抗インフルエンザウイルス薬（オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物）に加えて、シメトレルも使用される可能性がありますので、本剤のご使用にあたりましては、「使用上の注意」等を再度ご確認の上、下記の点に十分注意し、適正にご使用下さいますようお願い申し上げます。

● **新型インフルエンザはアマンタジンには耐性であるとの報告があります。**

米国疾病予防管理センター（CDC）が発表した「小児における新型インフルエンザA(H1N1)ウイルス感染に対する予防と治療の暫定的手引き（2009年5月13日付：<http://www.cdc.gov/h1n1flu/childrentreatment.htm>）」において、新型インフルエンザA(H1N1)ウイルスはアマンタジンには耐性であることが報告されています。

● **透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者には投与しないで下さい。**

本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積により、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがあります。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されません。

● **腎障害のある患者及び高齢者には慎重に投与して下さい。**

これらの患者では腎機能が低下しており、本剤の血漿中濃度が高くなり、副作用が発現することがあるので、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与して下さい。

● **低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していません。**

これらの患者での安全性は確立していないので、投与する場合は患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定して下さい。

また、因果関係は不明ではあるものの、本剤服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した症例が報告されております。小児・未成年者につきましては、異常行動による転落等の万が一の事故を防止するため、予防的な対応として患者様・ご家族に対して下記の点をご説明くださいますようお願い申し上げます。

● **本剤による治療が開始された後は、患者様・ご家族に対して以下の点をご説明下さい。**

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

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の配慮が必要であることをご説明下さい。

なお、本剤を使用した患者様に有害事象が発現した場合には、大変お手数をおかけいたしますが、同封の有害事象報告書にて弊社へご連絡いただくか、もしくは弊社医薬情報担当者までご一報下さいますようお願い申し上げます。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積により、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が発現することがある。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。〕
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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）

- (1)心血管疾患（うっ血性心疾患等）又は末梢性浮腫のある患者〔副作用として下肢浮腫が発現することがあり、心血管疾患や浮腫を悪化させるおそれがある。〕
- (2)腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積による副作用を避けるため用量の調節に十分注意すること。〕
- (3)肝障害のある患者〔副作用として肝障害が報告されているため、肝機能検査値に注意すること。〕
- (4)低血圧を呈する患者〔めまい・立ちくらみ等があらわれやすい。〕
- (5)精神疾患のある患者〔幻覚、妄想、錯乱、悪夢等の精神症状が増悪するおそれがある。〕
- (6)閉塞隅角緑内障の患者〔眼圧上昇を起こし、症状が悪化するおそれがある。〕
- (7)高齢者

2. 重要な基本的注意

- (1)「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を用いる場合

因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動等の精神神経症状を発現した例が報告されている。

小児・未成年者については、異常行動による転落等の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、同様の症状があらわれるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用（特に興奮、見当識障害、幻覚、妄想、錯乱等の精神症状）があらわれやすいので、低用量から開始し、用量並びに投与間隔に留意するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1)高齢者では排泄遅延が起りやすく高い血中濃度が持続するおそれがある。〔本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため。〕
- (2)低体重の高齢者では過量になりやすい。〔低体重の高齢者では本剤の体重あたり投与量が多くなる傾向がある。〕

6. 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は投与しないこと。〔催奇形性が疑われる症例報告があり、また動物実験（ラット・50mg/kg）による催奇形の報告がある。〕
- (2)授乳中の婦人には投与しないこと。〔ヒト母乳中へ移行する。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。

【資料請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30


☎0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

新型インフルエンザに対する 抗インフルエンザウイルス薬の 処方について

医療関係者の皆様へ

流行が始まっている新型インフルエンザ(A/H1N1)は、ほとんどのヒトに免疫がないことから、厚生労働省は、今回の流行だけで日本国民の50%が感染する可能性を示しています。その病原性は、季節性インフルエンザの病原性と大差ないとする見解もありますが、重症化する例や死亡する例がすでに国内でも報告されてきています。発症者が多くなれば、それとともに重症者数も増大することが懸念されています。

こうした状況を鑑み、新型インフルエンザウイルス感染により重症化の可能性がある患者さんへのオセルタミビルリン酸塩(タミフル)使用方法等についてまとめました。本冊子は、厚生労働省の事務連絡、ならびに厚生労働省のホームページでリンクしている関連学会で紹介している内容を抜粋したものです。

本冊子の情報は2009年10月19日時点のものです。本冊子と同様の内容を、弊社のホームページの医療関係者向け情報(<http://www.chugai-pharm.co.jp/>)に掲載しておりますので、今後の情報アップデートはホームページで実施してまいります。

今後引き続きご指導ご鞭撻をお願い申し上げます。

中外製薬株式会社

目次

新型インフルエンザの診断と 抗インフルエンザウイルス薬の処方について	4
• 抗インフルエンザウイルス薬処方の際のインフルエンザ診断について	4
• 妊婦の方への投与について	5
• 透析患者さんへの投与について	10
• 10歳代への投与について	13
• 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	14
• 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	18
参考 安全性情報—製造販売後調査の結果	20
• 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	20
• 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	22
参照リンク先	24

新型インフルエンザの診断と 抗インフルエンザウイルス薬の処方について

● 抗インフルエンザウイルス薬処方の際の インフルエンザ診断について

抗インフルエンザウイルス薬の処方に簡易迅速検査等は必須では無く、インフルエンザ様症状の診断のみで処方することが出来ます。可能な限り発病早期からの治療開始が最も重要です。

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年9月18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

新型インフルエンザの診断と治療について

新型インフルエンザの診断と治療については、8月28日付事務連絡(「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」)の中でも、簡易迅速検査やPCR検査の実施は必須ではなく、臨床所見や地域における感染の拡がり等の疫学情報等から総合的に判断した上で行うことが可能である旨示しているところですが、管内医療機関に対し、再度下記について周知徹底をお願いします。

記

1. 臨床所見や地域における感染の拡がり等の疫学情報等から総合的に判断した上で、医師が抗インフルエンザウイルス薬による治療の開始が必要と認める場合には、治療開始にあたって簡易迅速検査やPCR検査の実施は必須ではないこと。
2. 診療報酬上も、抗インフルエンザウイルス薬の投与にあたり簡易迅速検査の実施は必須でないこと。

【日本感染症学会の提言】

平成21年9月15日

日本感染症学会提言

「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」第2版より抜粋(5ページ中段)

今回のS-OIVによる海外の重症化例や死亡例の多くに基礎疾患のない若年者が多く含まれていますが、妊婦の例を含めて受診の遅れがあることに加え、肺炎合併の時点まではいずれも抗インフルエンザ薬の投与を受けておらず、これが重症化の最大要因と考えられます。一方、わが国の被害が少ないのは、神戸からの報告にも見られるように患者の早期受診と早期治療開始によるものと考えられ、今後の蔓延期においても可能な限り全例に対する発病早期からの抗インフルエンザ薬による治療開始が最も重要であると言えます。

● 妊婦の方への投与について

添付文書では妊婦、産婦、授乳婦等へのオセルタミビルリン酸塩(タミフル)投与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としていますが、日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会では周囲の状況や患者症状からインフルエンザが疑われる場合には簡易検査結果いかんにかかわらず同意後、躊躇なくオセルタミビルリン酸塩(タミフル)を投与することを推奨しています。

【添付文書の記載内容】(添付文書と一部記載方法を変更しています)

使用上の注意

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。

【設定理由】

- ・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。

【設定理由】

- ・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。

【日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会の提言】

「妊婦もしくは褥婦に対しての新型インフルエンザ(H1N1)感染に対する対応Q&A」

(医療関係者対象 9月7日)

日本産科婦人科学会 平成21年9月28日

日本産婦人科医会 平成21年9月15日

Q1: 妊婦は非妊婦に比して、新型インフルエンザに罹患した場合、重症化しやすいのでしょうか?

A1: 妊婦は重症化しやすく、また死亡率が高いことが強く示唆されています。

Q2: 妊婦への新型インフルエンザワクチン投与の際、どのような説明が必要でしょうか?

A2: 季節性インフルエンザワクチンに関しては米国では長い歴史があり、安全性と有効性が証明されている。米国では季節性インフルエンザワクチンは毎年、約60万人の妊婦に接種されている。妊娠中にワクチン接種を受けた母親からの児についても有害事象は観察されていない。新型インフルエンザワクチンも季節性インフルエンザワクチンと同様な方法で作られているので同様に安全と考えられている。ワクチンを受けることによる利益と損失(副作用など)を考えた場合、利益のほうがはるかに大きいと考えられている。WHOも同様に考えており、妊婦に対する新型インフルエンザワクチン接種を推奨している。また、ワクチンを受けるということは「自分を守る」とともに、「まわりの人を

守る」ことである。以上のようなことを説明し、ワクチン接種の必要性について理解して頂きます。ワクチンの安全性に関しては以下を参照して下さい
(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)。

Q3: インフルエンザ様症状が出現した場合の対応については？

A3: 発熱があり、周囲の状況からインフルエンザが疑われる場合には、「できるだけ早い(可能であれば、症状出現後48時間以内)タミフル服用開始が重症化防止に有効である」ことを伝えます。受診する病院に関しては、あらかじめ決めておくよう指導します。妊婦から妊婦への感染防止という観点から妊婦が多数いる場所(例えば産科診療施設)への直接受診は避けるよう指導します。これはあくまでも感染妊婦と健康な妊婦や褥婦との接触を避ける意味であり、「接触が避けられる環境」下での産科施設での感染妊婦の診療は差し支えありません。妊婦には一般病院を受診する際にも事前に電話するよう指導します。また、マスク着用の上、受診することを勧めます。一般病院へのアクセスが種々の理由により時間がかかる、あるいは困難と判断された場合にはかかりつけ産婦人科医が対応します。当然ですが、産科的問題(切迫流・早産様症状、破水、陣痛発来、分娩など)に関しては、新型インフルエンザが疑われる場合であっても、重症でない限り、かかりつけ産婦人科施設が対応します。ただし、院内感染防止対策に関しては最大限の努力を払い、感染妊婦と職員あるいは健康な妊婦・褥婦間に濃厚接触があったと考えられる場合は、濃厚接触者に対して速やかにタミフル、あるいはリレンザの予防投与を考慮します。A型インフルエンザ感染が確認されたら、ただちにタミフルを投与します。妊婦には、「発症後48時間以内のタミフル服用開始(確認検査結果を待たず)が重症化防止に重要」と伝えます。新型インフルエンザであっても簡易検査でしばしばA型陰性の結果となることに注意が必要です。基礎疾患があり、インフルエンザが疑われる患者には簡易検査の結果いかんにかかわらずタミフルを投与すべきとの意見もあります。妊婦は基礎疾患がある患者と同等以上に重症化ハイリスク群と考えられていますので、周囲の状況や患者症状からインフルエンザが疑われる場合には簡易検査結果いかんにかかわらず同意後、躊躇なくタミフルを投与します。

Q4: インフルエンザ重症例とはどういう症例をさすのでしょうか？

A4: 肺炎を合併し、動脈血酸素化が不十分な状態になった場合、人工呼吸器が必要となりますので、それらに対応できる病院への搬送が必要となります。したがって、呼吸状態について常に注意を払う必要があります。また、若年者ではインフルエンザ脳症(言動におかしな点が出て来ます)や心筋炎もあり、これらも重症例です。

Q5: 妊婦が新型インフルエンザ患者と濃厚接触した場合の対応はどうしたらいいのでしょうか？

A5: 抗インフルエンザ薬(タミフル、あるいはリレンザ)の予防的投与(10日間)を行います。予防投与は感染危険を減少させますが、完全に予防するとはかぎりません。また、予防される期間は服用している期間に限られます。予防的服用をしている妊婦であっても発熱があった場合には受診するよう勧めます。

Q6: 抗インフルエンザ薬(タミフル、リレンザ)は胎児に大きな異常を引き起こすことはないのでしょうか?

A6: 2007年の米国疾病予防局ガイドラインには「抗インフルエンザ薬を投与された妊婦および出生した児に有害事象の報告はない」との記載があります。また、これら薬剤服用による利益は、可能性のある薬剤副作用より大きいと考えられています。催奇形性(薬が奇形の原因になること)に関して、タミフルは安全であることが最近報告されました。抗インフルエンザ薬(タミフル、リレンザ)の安全性については以下を参照して下さい(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)。

Q7: 抗インフルエンザ薬(タミフル、リレンザ)の予防投与(インフルエンザ発症前)と治療投与(インフルエンザ発症後)で投与量や投与期間に違いがあるのでしょうか?

A7: 米国疾病予防局の推奨

(http://www.cdc.gov/H1N1flu/pregnancy/antiviral_messages.htm)では以下のようになっていますので、本邦妊婦の場合にも同様な投与方法が推奨されます。

1. タミフルの場合

予防投与: 75mg錠 1日1錠(計75mg)10日間

治療のための投与: 75mg錠 1日2回(計150mg)5日間

2. リレンザの場合

予防投与: 10mgを1日1回吸入(計10mg)10日間

治療のための投与: 10mgを1日2回吸入(計20mg)5日間

Q8: 予防投与した場合、健康保険は適応されるのでしょうか?

A8: 予防投与は原則として自己負担となりますが、自治体の判断で自己負担分が公費負担となる場合があります。

Q9: 分娩前後に発症した場合は?

A9: タミフル(75mg錠を1日2回、5日間)による治療をただちに開始します。また、母親が分娩前7日以内あるいは分娩後に発症した場合、母児は可能なかぎり別室とし、児も感染している可能性があるため、厳重に経過観察します。児が感染した場合、想定される症状としては「活気不良、哺乳不良、多呼吸・酸素飽和度の低下などの呼吸障害、無呼吸発作、発熱、咳・鼻汁・鼻閉などの上気道症状、易刺激性」があるので、これらの有無に注意します。これらが出現した場合には直ちに簡易検査を行いますが、感染初期には陰性が出やすいので、陰性であっても症状の推移に十分注意し、必要に応じて小児科医(新生児担当小児科医)に相談・紹介あるいはタミフル投与(治療投与: 4mg/kg 分2×5日間)を考慮します。一般にタミフルの副作用は下痢と嘔吐とされているが、新生児でのデータはありません。

児から児への感染予防のための隔離法や母児同室の場合の注意点については日本産婦人科医会ホームページに公開されている対応法

http://www.jaog.or.jp/News/influ/g_090915.pdf を参考にします。あわせて、

日本小児科学会ホームページの新型インフルエンザ関連情報

<http://www.jpeds.or.jp/influenza.html> も参考にします。

Q10: 感染している(感染した)母親が授乳することは可能でしょうか?

A10: 母乳を介した新型インフルエンザ感染は現在のところ知られていません。したがって、母乳は安全と考えられます。しかし、母親が直接授乳や児のケアを行なうためには以下の3条件がそろっていることが必要です。

- 1) タミフルあるいはリレンザを2日間以上服用していること
- 2) 熱が下がって平熱となっていること
- 3) 咳や、鼻水が殆どないこと

これら3条件を満たした場合、直接授乳することや児と接触することを母親に勧めます。ただし、児と接触する前の手洗い、清潔な服への着替え(あるいはガウン着用)、マスク着用の励行を指導します。また、接触中は咳をしないよう努力することを指導します。上記3条件を満たしていない間は、母児は可能な限り別室とし、搾乳した母乳を健康な第三者が児に与えるよう指導します。このような児への感染予防行為は発症後7日~10日間にわたって続けることが必要です。発症後7日以上経過し、熱がなく症状がない場合、他人に感染させる危険は低い(まったくなくなったわけではない)と考えられているので、通常に近い母児接触が可能となります。

【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)は一般妊婦集団でみ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)。

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り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 臨牀透析 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
 梶 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

クレアチニンクリアランス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IC₉₈(100ng/mL)に比較して、高い血漿中濃度を維持していた(図1)。

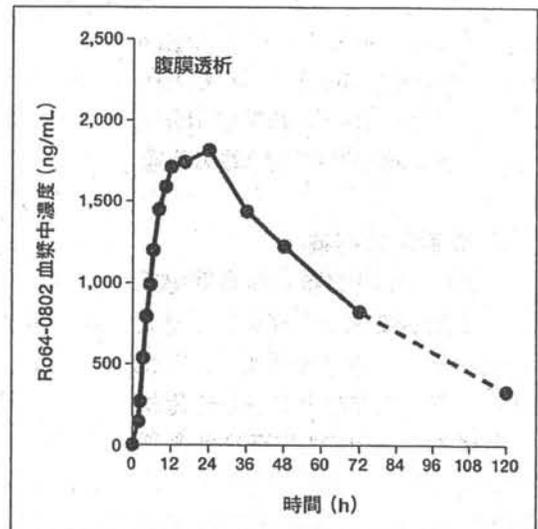
(2) 血液透析

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IC₉₈(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)。

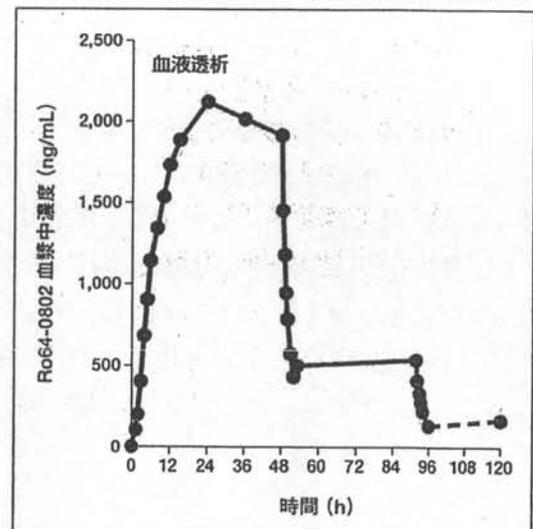
透析を必要とする末期腎障害を有する患者では、タミフルカプセル75単回投与により通常の腎機能を有する患者に比べ有意に高いRo64-0802血漿中濃度を示したものの、本試験において報告された有害事象から、実質的に安全である投与量の範囲内であると考えられた。また、血液透析(48時間間隔で2回実施)あるいは腹膜透析(1日4回実施)を実施する末期腎障害を有する患者に対し、タミフル75単回投与は5日間にわたりインフルエンザウイルスに効果を示す薬剤濃度を維持するものと考えられた。

*: 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づつ分包する。)

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

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

【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)。葉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(%) = [(各測定時点の風袋込質量 - 開始時の風袋込質量) - (各測定時点の風袋ブランクの質量の平均値 - 開始時の風袋ブランクの質量の平均値)] ÷ 開始時の保存試料の質量 × 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、直近の受診は何か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箋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を送付が可能ですか。

【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お場合には、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を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を送付を行う場合は、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を発症する場合がある。

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.jshp.or.jp/>

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

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 Tamiflu [®]	製造販売会社	中外製薬株式会社	承認年月	2000年12月	効能追加年月	2004年 7月
一般名	オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate) カプセル	薬価基準	収載 (治療:2001年2月) (健保等一部限定適用)	再審査期間満了年月	2006年12月 (治療) 2008年 7月 (予防)	規制区分	処方せん医薬品 ^{注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、インフルエンザ感染症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。
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)	
添加物	内容物:部分アルファ化デンプン、ホビド、クロスカル クロスナトリウム、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、 黄色二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	
色	卵形	外形
キャップ	ホディ	長径
淡黄色	明るい灰色	平均重量
	膜カプセル (2号)	約17.8mm
	ROCHE	約230mg
	75mg	

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

＜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(65歳以上)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発生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(小児等への投与)の項参照) (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歳未満の幼児(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37.5kg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	治療	予防
成人及び体重37.5kg以上の小児	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
成人及び13歳以上の小児	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
投与方法	5日間経口投与	
投与期間	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、次のような投与方法を自安すること(外国人における成績は、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)	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	禁忌	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、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又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し、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、躁動、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、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、疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹感、皮下出血	頭痛(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔気(3.9%)、嘔吐、腹痛、便秘、食欲不振、口内炎、消化性潰瘍
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	腹痛(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔気(3.9%)、嘔吐、腹痛、便秘、食欲不振、口内炎、消化性潰瘍
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(視力障害、霧視、複視、眩暈等)	
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血	血中ブドウ糖増加、胃痛、胸痛

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＞、＜薬物動態＞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)で胎盤過渡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歳未満の幼児(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相臨床試験において、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シートの除去により、鋭い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更に穿孔をおこして縦隔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、糖尿病が顕著化したとの報告が1例あり、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、電位障害を有する被験者で糖尿病悪化又は高血圧が7例にみられた。非臨床試験においては、臨床用量の100倍量の用量において個体差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) 国外で実施されたカプセル剤による慢性心疾患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と比較して、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、オセルタミビルリン酸塩を394, 657, 788, 920, 1117, 1314mg/kgの用量で単回経口投与し、7日経過後には薬物に関連した死亡が657mg/kg以上で認められた。しかし、394mg/kgを投与した7日経過後及び1314mg/kgを投与した7日経過後(42日齢)では死亡は認められなかった。
(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、毒性が認められなかった用量におけるオセルタミビルリン酸塩AUC比は、7日経過後で0.31(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

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)

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治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。

包装

タミフルカプセル75:10カプセル(PTP)、100カプセル(PTP)

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

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																																																																	
				承認年	2002年1月																																																																	
				薬価基準	収載(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																																																																	
一般名	オセルタミビルリン酸塩(Osetamivir Phosphate)ドライシロップ																																																																					
警告	【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、この年代の患者では、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																																																																		
	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) 添加物 エリスリトール、ボロドン、トウモロコシデンプン、アセスルファミカリウム、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、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、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)。																																																																					
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、用時感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、用時感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。 Cer: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重畳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・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(菌性、ウイルス性等)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、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、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 <table border="1"> <tr> <th></th> <th>頻度不明(注)</th> <th>0.5%以上</th> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、荨麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹等、皮下出血</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メラナ、吐血、消化性潰瘍</td> <td>腹痛(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔吐(3.9%)、嘔吐、腹痛、腸炎、便秘、腸内不快感、食欲不振</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>興奮、振戦、しびれ、嗜眠</td> <td>頭痛、眩暈、不眠症、めまい</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>血尿</td> <td>蛋白尿陽性</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好酸球増加</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>気管支炎、咳嗽</td> <td></td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>疲労、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血</td> <td>血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛</td> </tr> </table> ドライシロップ剤 <table border="1"> <tr> <th></th> <th>頻度不明(注)</th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹等、皮下出血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メラナ、吐血、消化性潰瘍</td> <td>嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)</td> <td>軟便、腹痛、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>嗜眠</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>上室性頻脈、心室性期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALT(GPT)上昇</td> <td>AST(GOT)上昇</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>眼の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)、結膜炎</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血</td> <td></td> <td>鼻出血</td> </tr> </table>			頻度不明(注)	0.5%以上	皮膚	発疹、荨麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹等、皮下出血		消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メラナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔吐(3.9%)、嘔吐、腹痛、腸炎、便秘、腸内不快感、食欲不振	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	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、不正子宮出血	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛		頻度不明(注)	5%以上	5%未満	皮膚	発疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹等、皮下出血			消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メラナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)	軟便、腹痛、嘔吐	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、不正子宮出血		鼻出血
		頻度不明(注)	0.5%以上																																																																			
皮膚	発疹、荨麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹等、皮下出血																																																																					
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メラナ、吐血、消化性潰瘍	腹痛(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔吐(3.9%)、嘔吐、腹痛、腸炎、便秘、腸内不快感、食欲不振																																																																				
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	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、不正子宮出血	血中ブドウ糖増加、背部痛、胸痛																																																																				
	頻度不明(注)	5%以上	5%未満																																																																			
皮膚	発疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹等、皮下出血																																																																					
消化器	口唇炎・口内炎(潰瘍性を含む)、血便、メラナ、吐血、消化性潰瘍	嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)	軟便、腹痛、嘔吐																																																																			
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、不正子宮出血		鼻出血																																																																			
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、開栓後は密閉し、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
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

(資料請求先) 医薬情報センター
TEL.0120-189706 FAX.0120-189705



2009年10月作成
TAM09冊子02401
O.0000.PH

44