

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

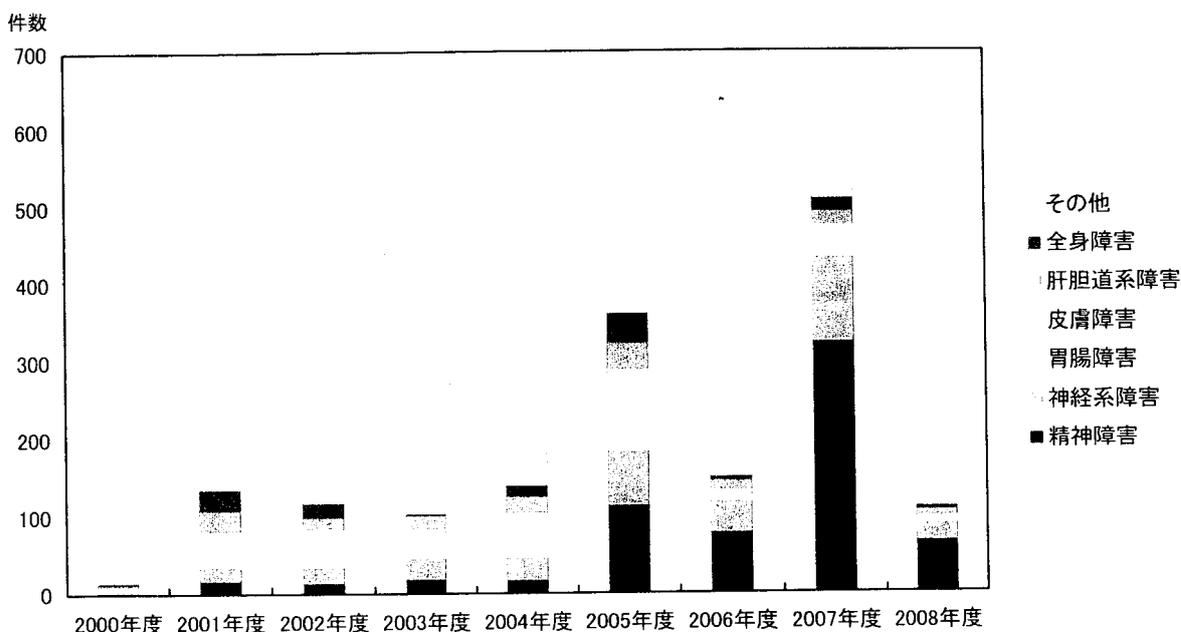
- 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること。
 1. 治療に用いる場合には、A型又はB型インフルエンザウイルス感染症と診断された患者のみが対象となるが、抗ウイルス薬の投与がA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の全ての患者に対しては必須でないことを踏まえ、患者の状態を十分観察した上で、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
 特に、幼児及び高齢者に比べて、その他の年代ではインフルエンザによる死亡率が低いことを考慮すること。
 2. カプセル剤を予防投与に用いる場合*には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発症している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象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

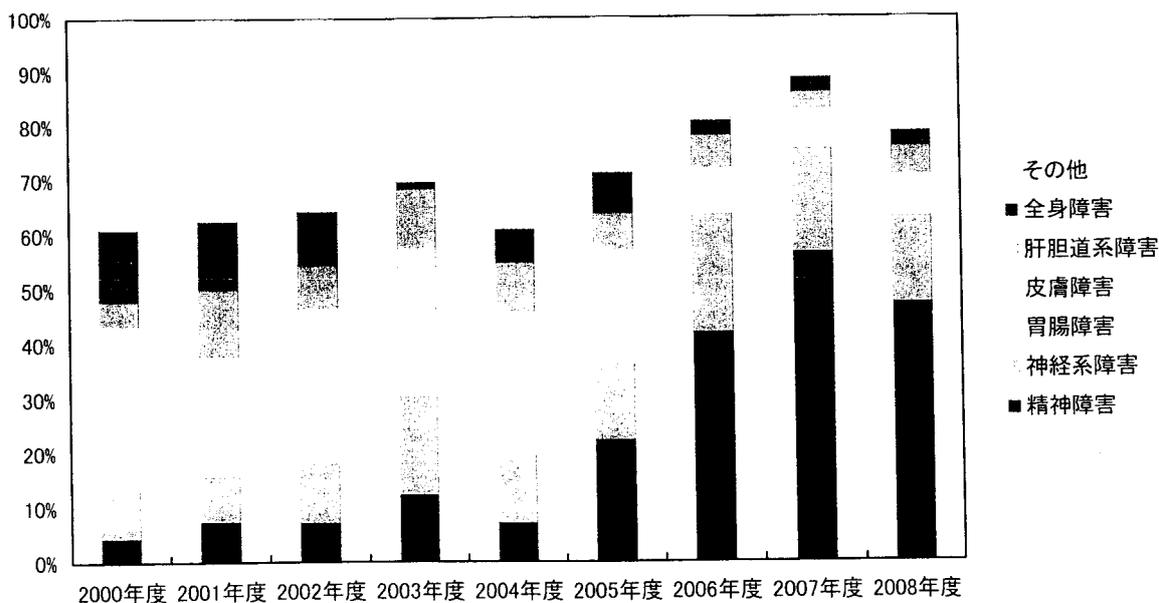
2008年度は、器官別大分類別では、精神障害、神経系障害、胃腸障害、皮膚および皮下組織障害の順で多く報告されました。また、精神障害および神経系障害について、年齢別に集計をしたところ、10歳未満および10歳代の副作用報告が最も多く、それぞれ全体の40%および33%でした。

器官別大分類の年度別の報告件数推移



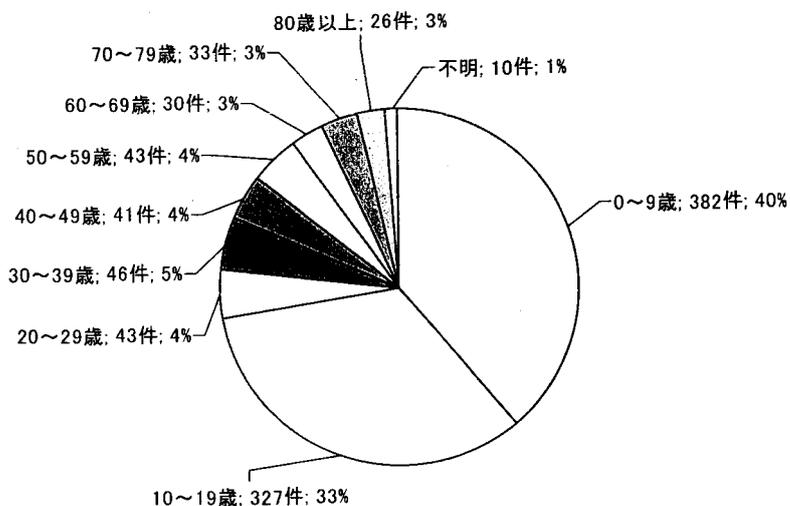
年度の期間：4月~3月

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

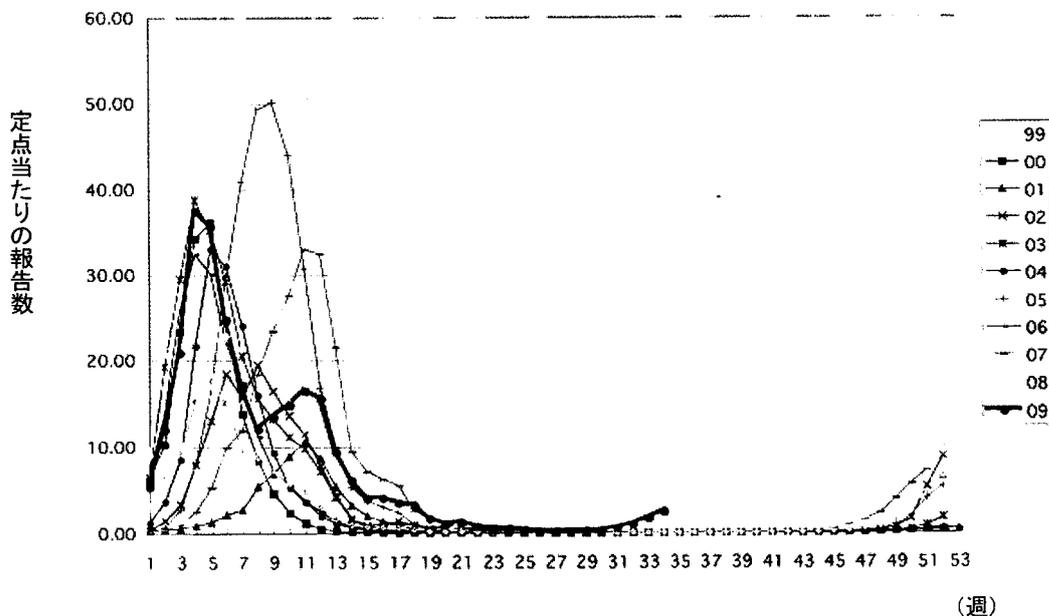


主な神経系障害	痙攣
	意識変容状態
	意識消失
	意識レベルの低下
	浮動性めまい
	味覚障害
	大発作痙攣
主な精神障害	失神
	異常行動
	幻覚
	譫妄
	激越
	落ち着きのなさ
	妄想
	幻聴
うつ病	

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。 (添付文書省略)

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。

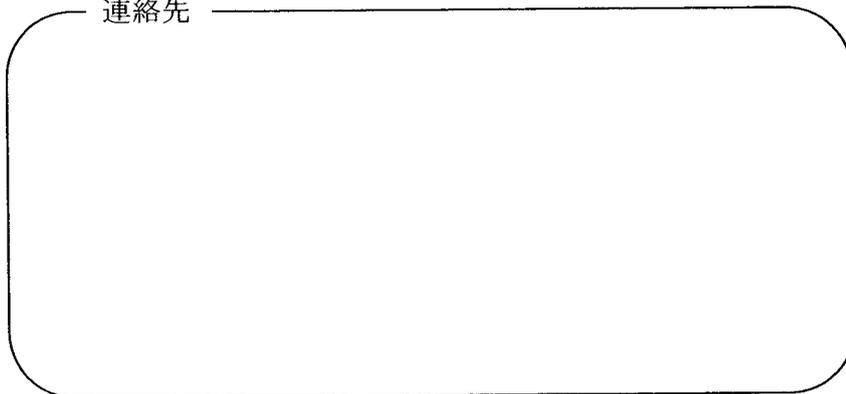
<異常行動などの精神・神経系症状とは>

普段と違うとつぴな行動をとる、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あります。

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**®』処方の際してのお願い

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すが、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・ご指導の際の御一助となれば幸いにございます。何卒よろしくよう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、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)

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>

普段と違うとっぴな行動をとる、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こ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

NOVARTIS DIRECT
☎0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～18:00

シンメトレル[®]錠50mg・錠100mg・細粒10% 有害事象報告書

ノバルティス ファーマ株式会社
安全性情報部 行

FAX : 0120-293433(フリーダイヤル)
FAX : 03-3797-8024

施設名		科名		医師名/薬剤師名		印
住所				記入年月日	年	月 日

性別	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	年齢	
使用理由(原疾患)		合併症	

有害事象名 (副作用/感染症名)	症状発現日	本剤との関連性	重篤度 1~7は複数選択可									
			<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6	<input type="checkbox"/> 7	<input type="checkbox"/> 8	<input type="checkbox"/> 9	
	年 月 日	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> 関連なし	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	年 月 日	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> 関連なし	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
	年 月 日	<input type="checkbox"/> 関連あり <input type="checkbox"/> 関連なし	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								

症状経過(肝障害、腎障害、血液障害等は臨床検査値も記入してください)		1 死亡 2 死亡につながる恐れあり 3 障害 4 障害につながる恐れあり 5 治療のための入院又は入院の延長(検査入院は除く) 6 左記に準じて重篤(医学的に重要な状態) 7 後世代における先天性の疾病または異常 8 軽微でない(中等度) 9 軽微
転帰 (年 月 日) <input type="checkbox"/> 回復 <input type="checkbox"/> 軽快 <input type="checkbox"/> 未回復 <input type="checkbox"/> 後遺症 <input type="checkbox"/> 死亡 <input type="checkbox"/> 不明		
因果関係等に関するコメント:		重篤 非重篤

薬剤名 (被疑薬にチェック)	剤形	投与経路	1日投与量	投与期間	処置
シンメトレル <input type="checkbox"/>		経口		年 月 日 ~ 年 月 日	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止
<input type="checkbox"/>				年 月 日 ~ 年 月 日	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止
<input type="checkbox"/>				年 月 日 ~ 年 月 日	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止
<input type="checkbox"/>				年 月 日 ~ 年 月 日	<input type="checkbox"/> 継続 <input type="checkbox"/> 中止

安全性情報部

※後日、弊社医薬情報担当者が訪問させていただくことがありますのでご了承下さい。

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不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、それにともなって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。

今後も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なく、インフルエンザ様症状の診断のみで処方することができます。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に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に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、感染初期には陰性と出やすいので、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必要があります。

- 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必要があります。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って注意点をご連絡する。

1. インフルエンザの臨床診断法

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

迅速検査で、

① A型と出たら、現シーズンでは「新型インフルエンザ」の可能性が強いと診断。

② B型と出たらB型インフルエンザと診断。

③ 陰性と出ても臨床症状などからインフルエンザと疑診される場合。

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

④インフルエンザとしては非典型的な場合にも、患者に経過を充分観察し高熱など変わったことがあれば当日中でも再度受診するよう伝え、治療のタイミングを失わないよう取りはからう。

なお、迅速検査を行わず、流行状況と病歴と理学所見のみで診断してもよい。

2. 抗インフルエンザ薬の投与

抗インフルエンザ薬としては、下記のいずれかを投与する。

(1) oseltamivir (タミフル、75mg/カプセル) 1カプセル服用させる。5日後症状が残ればさらに1カプセルを服用させる。家族や友人が発症して患者が濃厚接触した場合は、患者の同意をとり1カプセル服用を勧める。

(2) zanamivir (リレンザ、5mg/プリスター) 1回10mg(2プリスター)を1日2回5日間、予防に用いる場合は10mgを1日1回10日間、専用の吸入器で吸入する。なお吸入時気道刺激があり喘息のある場合には向かない。

3. 重症化の兆候

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

参考文献

(1) 中外製薬株式会社ウェブサイト http://www.chugai-pharm.co.jp/hc/chugai_top.jsp
タミフルインタビューフォーム 52-53ページ

(2) グラクソ・スミスクライン株式会社ウェブサイト <http://glaxosmithkline.co.jp/>、
リレンザインタビューフォーム 28ページ

(3) 秋葉隆 インフルエンザ治療薬の透析患者への投与についての注意点 臨牀透析 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
 府 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)。

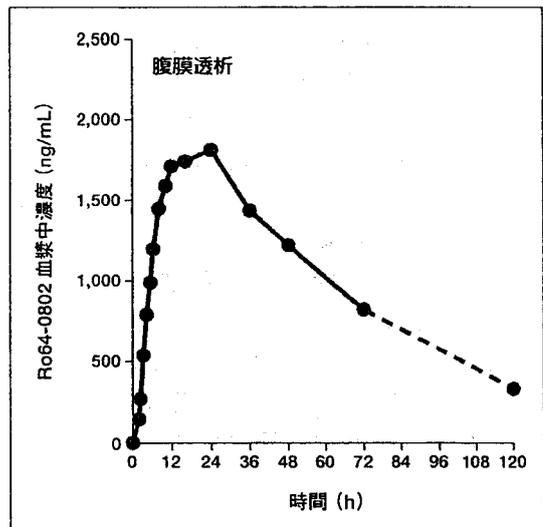
(2) 血液透析

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)。

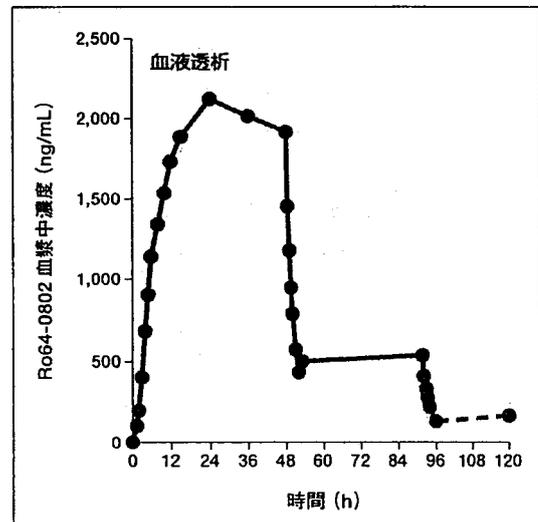
透析を必要とする末期腎障害を有する患者では、タミフルカプセル75単回投与により通常の腎機能を有する患者に比べ有意に高いRo64-0802血漿中濃度を示したものの、本試験において報告された有害事象から、実質的に安全である投与量の範囲内であると考えられた。また、血液透析(48時間間隔で2回実施)あるいは腹膜透析(1日4回実施)を実施する末期腎障害を有する患者に対し、タミフル75単回投与は5日間にわたりインフルエンザウイルスに効果を示す薬剤濃度を維持するものと考えられた。

*: 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ずつ分包する。)

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

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

【脱カプセル後の安定性試験】

タミフルカプセル内容物の乳糖賦形後の安定性試験(社内データ)

1. 均一性試験

1.1 混合後サンプルの均一性

(1) 測定試料の調製と測定

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

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

<Table 1>

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

各混合作業3回実施(各n=3) 平均値±標準偏差

(2) 結果

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

1.2 分包工程の均一性

(1) 測定試料の調製と測定

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

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

<Table 2>

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

各混合作業3回実施(各n=3) 平均値±標準偏差

(2) 結果

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

2. 保存安定性試験

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

(1) 保存試料の調製

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

糖添加 約2925mg)、よく混合した(10倍散: 計60包)。

(2) 保存方法

保存試料を次の条件で保存し、各測定時点で測定を実施した。

各条件 n=3 の試料を保存に供した。

包装形態: グラシン紙分包

保存条件及び測定時点:

① 25℃、60% RH、1000 lx (連続照射) (Table 3)

保存開始時点、7、14、28、35、45 日後

② 40℃、75% RH、1000 lx (連続照射) (Table 4)

保存開始時点、1、3、7 日後

測定項目: 外観、質量、オセルタミビル含量

測定回数: 各保存試料 (n=3) から 1 回

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

(3) 測定方法

1) 外観

保存試料の外観を目視で観察した。

2) 質量

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

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

3) オセルタミビル含量

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

(4) 結果

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

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

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

平均値±標準偏差

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

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

平均値±標準偏差

●ファクシミリ等による処方せんの送付及び その応需等に関するQ&A

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年10月2日 事務連絡

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

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

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

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

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

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

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

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

〔問4〕 慢性疾患の定期処方薬についても電話による診療でファクシミリ等による処方せんの送付が可能ですか。

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

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

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

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

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

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

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

安全性情報

—製造販売後調査の結果

●タミフルカプセル75

特定の基礎疾患を有する患者の調査結果

本調査は、インフルエンザウイルス感染に係る特定の基礎疾患を有する患者(以下、ハイリスク症例)に対するタミフルカプセル75の使用実態下における有害事象、副作用発現状況、未知の副作用、安全性、有効性に影響を与えた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、その他薬物治療を行っている慢性呼吸器疾患患者

3. 慢性心疾患

以下の疾病、症状等を有する患者

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

4. 免疫抑制状態

以下の疾病、症状、状態等を有する患者

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

調査結果

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

重篤な副作用は、認められなかった。

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

〈表1〉特別な背景を有する患者の副作用発現症例率

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

まとめ

ハイリスク症例における、副作用発現状況の検討を行った。

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

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

● タミフルカプセル75、ドライシロップ3% 妊産婦に対する調査結果

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

1. 調査結果

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

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

〈表1〉 タミフル服用妊婦の児の異常の有無

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

〈表2〉 タミフル服用妊婦の妊娠結果と児の異常の有無

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

2. 奇形あり症例の概要

心室中隔欠損症(VSD)

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

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

口唇口蓋裂

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

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

胎児水腫、子宮内胎児死亡、染色体異常

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

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

3. その他の障害

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

4. 母体から収集された副作用

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

5. まとめ

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

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

参照リンク先

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

厚生労働省

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

社団法人 日本感染症学会

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

社団法人 日本産科婦人科学会

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

社団法人 日本産婦人科医会

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

社団法人 日本透析医会

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

社団法人 日本透析医学会

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

社団法人 日本病院薬剤師会

<http://www.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。

Table with columns: 薬効分類 (抗インフルエンザウイルス剤), 承認番号 (21200AMY00238), 販売開始年月 (2001年2月), 販売名 (タミフル カプセル75), 製造販売会社 (中外製薬株式会社), 効能追加年月 (2004年7月), 承認年月 (2000年12月), 再審査期間満了年月 (2006年12月), 一般名 (オセルタミビルリン酸塩), 薬価基準 (記載), 規制区分 (処方せん医薬品).

【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。
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

【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	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
小児	5日間経口投与	7-10日間経口投与

4. 小児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自覚すること(外国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。

Table with columns: 成分 (オセルタミビルリン酸塩98.5mg), 添加物 (部分アルファ化デンプン, ポビドン, クロスカル, etc.), 色 (淡黄色), 剤形 (硬カプセル), 外形 (ROCHE 75mg), 長さ (約17.8mm), 平均重量 (約230mg).

【副作用】
(1) 皮膚: 発疹, 蕁麻疹, 紅斑(多形紅斑を含む), 痒疹, 皮下出血
(2) 消化器: 口唇炎, 口内炎(潰瘍性を含む), 腹痛(6.8%), 下痢(5.5%), 嘔気(3.9%), 嘔吐, 腹痛膨満, 便秘, 胃内不快感, 食欲不振
(3) 精神神経系: 興奮, 振戦, 心室期外収縮, 頭痛, 眩暈, 不眠症, めまい
(4) 循環器: 上室性頻脈, 心室期外収縮, 心電図異常(ST上昇), 動悸
(5) 肝臓: AST(GOT), ALT(GPT), γ-GTP, ALPの上昇
(6) 腎臓: 尿蛋白陽性
(7) 血液: 好酸球増加
(8) 呼吸器: 気管支炎, 咳嗽
(9) 眼: 眼の異常(視野障害, 霧視, 複視, 眼痛等), 霧視, 複視, 眼痛等
(10) その他: 疲労, 発熱, 低体温, 浮腫, 不正子宮出血, 血中プロウチン増加, 背部痛, 胸痛

【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、状態を厳密にしながら慎重に投与すること(【薬物動態】の項参照)。
(2) 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(6.8%)、下痢(5.5%)、嘔気(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%)、下痢(14%)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) 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の上昇等に伴う肝機能障害、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、錯覚、幻覚、妄想、痙攣等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、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。

Table with columns: 皮膚, 消化器, 精神神経系, 循環器, 肝臓, 腎臓, 血液, 呼吸器, 眼, その他. Includes frequency ranges like 0.5%以上, 5%以上, 5%未満.

【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業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。

Table with columns: 取扱い上の注意 (貯法: 室温保存, 使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること(7年)), 包装 (タミフルカプセル75: 10カプセル(PTP), 100カプセル(PTP)), 保険給付上の注意 (本剤は「A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の発症後の治療」の目的で使用した場合にのみ保険給付されます。)

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	21400AMY00010
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	2002年1月
	ドライシロップ3%	薬価基準	取載(2002年4月)	販売開始年月	2002年7月
一般名	オセルトミビルリン酸塩(Osetamivir Phosphate)ドライシロップ	再審査期間満了年月	2006年12月	再審査期間満了年月	2006年12月
		規制区分	処方せん医薬品 ^{II}		

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(＜効能・効果に関連する使用上の注意＞の項参照)。

2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。

また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。

なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。

3. 本剤の予防効能での使用は推奨されていない。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者

警告

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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

組成・性状

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

用法・用量

通常、成人にはオセルトミビルとして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、小児にはオセルトミビルとして、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トミビルとして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、次のような投与方法を目安とすること(外国人における成績による)。小児等の腎機能障害患者での使用経験はない。

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

Ccr: クレアチニンクリアランス

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している場合には血漿中濃度が著しく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て＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に基づいて、状態を観察しながら慎重に投与すること(「薬物動態」の項参照)。

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

3. 副作用

カプセル剤の承認時までの調査309例において、副作用は、85例(27.5%)に認められた。主な副作用は、腹痛21件(6.8%)、下痢17件(5.5%)、嘔気12件(3.9%)等であった。(承認時)ドライシロップ剤(11～12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) 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疾患、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

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、遊妄、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	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)、痒疹感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎(痛傷性を含む)、血便、メラ、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、便秘、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、Al-P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

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)、痒疹感、皮下出血	
消化器	口唇炎・口内炎(痛傷性を含む)、血便、メラ、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、不正子宮出血	鼻出血

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

4. 高齢者への投与

国外で実施されたカプセル剤による臨床試験成績では、副作用の頻度及び種類は非高齢者との間に差は認められていないが、一般に高齢者では、生理機能(腎機能、肝機能等)の低下や、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。

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. 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障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) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルトミビルリン酸塩394、657、788、920、1117、1314mg/kgの用量で単回経口投与した時、7日齢ラットで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日齢ラット及び1314mg/kgを投与した成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかった。

(7) 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トミビルの血漿中AUCは、7日齢ラットで0.31(394mg/kg)、成熟ラット(42日齢)で0.22(1314mg/kg)であった。

取扱い上の注意

貯法: 室温保存

注意: 開栓後は【取扱い上の注意】の項参照。

使用期限: 3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)

【取扱い上の注意】

1. 使用期限内であっても開栓後はなるべく速やかに使用すること。

2. 吸湿性があるので、開栓後は密栓し、湿気を避けて保存すること。

3. 開栓後4週間以上保存する場合は、冷蔵庫又は冷所(10℃以下)で保存すること。なお使用時は、結露を避けて開栓すること。

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>

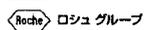
中外製薬株式会社 ホームページ
<http://www.chugai-pharm.co.jp/>

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
0.0000.PH

48

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

要約

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

背景

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

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

幼小児

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

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

に関する情報より、CHMP は以下の事項を推奨している。

1才未満の患児へのタミフル投与;

1才未満の患児への適切な投与量は1日2回2-3 mg/kgの5日間投与;

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

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

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

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

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

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

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

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

基礎疾患のある子供とない小児

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

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

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

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

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

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

基礎疾患を有する高齢者

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

表3. プールされた治験データにみる有害事象の健常被験者、「ハイリスク」被験者間の比較 (ロシュ社内資料)

有害事象	健常被験者 [n (%)]		「ハイリスク」被験者 [n (%)]	
	プラセボ (n=466)	タミフル (n=479)	プラセボ (n=250)	タミフル (n=245)
嘔吐	15 (3.2)	57 (11.9)	6 (2.4)	11 (4.5)
悪心	29 (6.2)	70 (14.6)	19 (7.6)	27 (11.0)
不眠	3 (0.6)	7 (1.5)	3 (1.2)	1 (0.4)
回転性めまい	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.4)	3 (1.2)
頭痛	11 (2.4)	13 (2.7)	3 (1.2)	0 (0.0)
腹痛	11 (2.4)	12 (2.5)	5 (2.0)	4 (1.6)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.0)	17 (6.9)
疲労	7 (1.5)	6 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.4)
咳	10 (2.1)	7 (1.5)	2 (0.8)	2 (0.8)
浮動性めまい	16 (3.4)	11 (2.3)	9 (3.6)	4 (1.6)
下痢	40 (8.6)	35 (7.3)	30 (12.0)	13 (5.3)

Kaiser ら (14) は、インフルエンザ様疾患を有する患者 3,564 例における下気道合併症 (LRTC) ならびに抗生剤の使用に関するデータの前向き分析を実施した。登録患者は予防接種を受けていない健常な成人と青少年 (13~64 歳)、および相当数の有リスク患者である。有リスク患者の構成は、予防接種を受けた、またはを受けていない 65 歳以上の高齢者、ならびに慢性閉塞性気道疾患および/または慢性心疾患のある成人と青少年であった。患者はプラセボ (n=401) またはオセルタミビル 75 mg BID を 5 日間 (n=368) 投与された。1 次エンドポイントは、インフルエンザに後続して試験治療開始後 48 時間以上、28 日未満の期間に発症した抗生剤治療を必要とする LRTC の発生であった。プラセボと比較して、オセルタミビルによる治療は有リスク患者において、抗生剤の使用を必要とする LRTC の発生率を 34% 減少させた (95%CI: 19.6%~47.9%) [インフルエンザが確定した患者のみ (プラセボ群 18.5% vs. オセルタミビル群 12.2%; p=0.02)]。オセルタミビル治療を受けた有リスクのインフルエンザ感染患者では、プラセボ群の患者と比較して、入院加療を要した症例の割合が 50% 減少した (1.6% vs. 3.2%; p=0.17) (14)。

Singh ら (15) は、10 の無作為化試験の対象患者、合計 4,015 例についての後ろ向き分析を実施した。2,690 例の患者が検査によってインフルエンザと確定し、うち 2,413 例が、プラセボ (n=1,063) またはオセルタミビル 75 mg (n=1,350) を 1 回以上投与された。患者の約 30% がハイリスク患者、20% が健常な高齢者 (n=488)、10% が慢性呼吸器疾患および/または慢性心疾患のある患者 (n=251) であった。オセルタミビル療法は、慢性併存疾患のある患者サブグループにおいても、同程度に罹患期間を短縮させた。オセルタミビル

投与を受けた患者では、急性熱性疾患の持続期間が有意に短縮された。短縮時間は、心疾患のある患者で 20.7 時間 ($p=0.026$)、慢性閉塞性気道疾患 (COAD) のある患者で 15.9 時間 ($p=0.005$) であった。心臓または呼吸器の基礎疾患を有する患者へのオセルタミビル投与は、インフルエンザ発症前の健康状態に戻るまでの時間を、プラセボとの比較で 70 時間短縮させた ($p=0.0569$)。さらに、オセルタミビルの有効性は予防接種を受けたかどうかには無関係であった(15)。

Martin ら (16) の研究では、高齢患者または心臓/肺の基礎疾患がある患者 (有リスク患者) を対象とした 2 つの試験で、経口オセルタミビル療法の安全性と有効性が評価された。インフルエンザ様症状が発現して 36 時間以内に受診したハイリスク患者 1,138 例 (13~97 歳) が、オセルタミビル 75 mg またはプラセボのいずれかの BID 5 日間投与に無作為に割り付けられた。主たる有効性評価項目は、熱性疾患・発熱およびその他の症状の持続期間、ウイルスの排出、ならびに合併症である。オセルタミビルはプラセボとの比較で、発熱持続期間の中央値を有リスク患者において 37%、高齢患者において 25%短縮させた。急性熱性疾患および呼吸器系合併症は、オセルタミビル療法を行った場合、いずれの患者集団においても約 30%減少した。ウイルスの排出は、オセルタミビル投与を受けた有リスク患者で 70%減少した(16)。

Lin ら (17) の文献が記述している無作為化、オープンラベル、多施設共同対照試験では、2002~2003 年の中国でのインフルエンザシーズン中に、ハイリスク患者におけるオセルタミビル 75 mg BID 5 日間投与と、標準的な症候性インフルエンザ治療法 (対照群) とが比較された。選択基準を満たすハイリスク患者は、慢性呼吸器疾患 (気管支喘息、気管支拡張症、閉塞性肺気腫) または慢性心疾患 (冠動脈疾患、慢性心不全) を有し、インフルエンザ様症状を発現してから 2 日以内に受診した患者であった。1 次エンドポイントは疾患の持続期間、すなわち症状発現から、発熱および 7 つの症状すべて (咽頭痛、咳、鼻閉、筋痛、疲労、頭痛、悪寒/発汗) が寛解するまでの期間であった。その他のエンドポイントは、疾患の重症度 (合計症状スコア曲線の下側の面積によって評価)、回復、合併症の発生、抗生剤の使用、入院・回復期間、および医療費総額であった。対照群と比較してオセルタミビルは、インフルエンザ様症状の持続期間を有意に 36.8% ($p=0.0479$) 短縮させ、重症度を有意に 43.1% ($p=0.0002$) 低下させた。また、オセルタミビルは発熱期間を 45.2% ($p=0.0051$)、ベースライン時の健康状態に戻るまでの期間を 5 日間 ($p=0.0011$)、それぞれ有意に短縮させた。合併症の発症率 (11% vs. 45%、 $p=0.0053$) および抗生剤の使用率 (37% vs. 69%、 $p=0.0167$) も、オセルタミビル群では対照群と比較してそれぞれ有意に低下した(17)。

後ろ向きの群間比較試験で、Casscells ら (18) は、2003 年 10 月 1 日から 2007 年 9 月 30 日の間に心臓血管系疾患の既往があり、それに続いてインフルエンザと診断された 18 歳以上の成人における心臓血管系疾患の予後を調べた。対象者はインフルエンザの診断後 2 日以

内にタミフルを処方されたか否かによってグループ分けされた。インフルエンザと診断されてから 30 日以内に心臓血管系疾患を再発した割合は、抗ウイルス薬なし群に比べてタミフル服用群のほうが有意に低かった (8.5 vs. 21.2%; $P < 0.005$)。治療群および非治療群の患者背景の相違を調整した後では、統計学的に有意な予防効果がタミフルによる治療と関連していた (オッズ比 : 0.417; 95%信頼区間 0.349–0.498) (18)。

保険会社 MarketScan 社提供のデータベースに関するもうひとつの後ろ向き試験で、Orzech ら (19) は、6 回のインフルエンザシーズン (2000 年から 2006 年) にわたり、インフルエンザと糖尿病に罹患していてタミフルを処方された患者 ($n = 2919$) と抗ウイルス薬なしの患者 ($n = 6171$) のうち 18 歳以上の成人インフルエンザ患者について解析した。診断後 14 日間で、タミフルを服用した患者群は呼吸器疾患のリスク (抗ウイルス薬なしに比べて 17% の減少)、または何らかの疾患による入院のリスク (抗ウイルス薬なしに比べて 30% の減少) が有意に減った (19)。

その他の患者集団

入院患者

前向き群間比較試験で、McGeer ら (20) はカナダの南オンタリオ地区において重症のインフルエンザに罹患して入院した患者の予後に対する抗ウイルス療法の効果を評価した。彼らの試験には、トロント侵襲性細菌感染症網 (TIBDN: Toronto Invasive Bacterial Diseases Network) に属する病院に 2005 年 1 月 1 日から 2006 年 5 月 31 日の間に LCI として入院した 327 名の成人が登録された。それらのうち、227 名は 65 歳以上で、245 名は慢性の基礎疾患を持っていた。52 名は集中治療室での治療が必要であり、27 名は症状が発現して 15 日以内に死亡した。全体で、106 名の患者はタミフル (103 名) またはアマンタジン (3 名) による抗ウイルス治療薬が処方された。抗ウイルス薬の投与を受けなかった患者と比べて、タミフルは全患者 (オッズ比 : 0.21; 95%信頼区間 0.06–0.80; $P = 0.02$) と 65 歳以上の患者 (オッズ比 : 0.24; 95%信頼区間 0.06–0.92) における 15 日間の死亡率の有意な減少と関連していた (20)。同じグループによる 2 回目の調査研究で、タミフルによる治療の有無は TIBDN 内の集中治療室に搬送された患者のうち LCI だった患者の生存を有意に予測しうることが示された (オッズ比 : 3.2; 95%信頼区間 1.5–7.0) (21)。

1 年間の前向き観察試験で、Lee ら (22) は、重症の A 型インフルエンザ (H3N2) で入院した 147 名について、ウイルス量とウイルスの除去に影響を及ぼす因子を調べた。症状発現時あるいは症状が発現してから 4 日目以前に開始したタミフルによる治療は、それぞれ別個に、1 週間後のウイルス RNA 濃度減少とウイルス RNA の除去の促進に関連していた。ウ

ウイルス RNA の除去はまた、より短期間の入院期間とも有意に関連していた (22)。Lee ら (23) は、2007 年から 2008 年の間に香港の 2 箇所の総合病院でも前向き観察試験を実施した。対象患者は全て 18 歳以上で LCI の入院患者であった。合計で 760 名の患者が試験の対象となり、それらの殆どが高齢者 (平均 70 歳) で、基礎疾患 (60%) を抱えていて、合併症 (78%) による入院であった。それらのうち、395 名 (52%) はタミフルによる治療を受けた (77.7% が症状を発現してから 2 日以内)。抗ウイルス薬の使用は、入院までの時間と合併症に関する補正を加えると、入院中の死亡率減少 (抗ウイルス薬なしの患者の死亡率 6.0% に対し 3.8%) と関連していた (23)。

免疫抑制状態にある患者

Chik ら (24) は 2001 年のインフルエンザシーズン中、化学療法または骨髄移植による免疫不全状態にあった患者 (6.3~23.4 歳) 32 例を対象とした前向き観察研究を実施した。基礎疾患は悪性腫瘍 (n=29) およびその他の血液疾患 (n=3) であった。主たる評価項目は、検査で確定したインフルエンザ感染、各種のインフルエンザ様症状、服薬遵守、オセルタミビル投与に起因するすべての副作用であった。この研究結果を、1998~2000 年の間に彼らのセンターで確認された、検査によるインフルエンザ感染確定例に関する後ろ向きレビューの結果と比較した。

結果として、観察期間全体を通じて対象患者中、検査によるインフルエンザ感染確定症例は 1 例も認められなかった。これを 1998~2000 年のインフルエンザ感染確定例に関する後ろ向きレビューの結果と比較すると、オセルタミビルは入院加療および抗生剤の使用に影響を与えることが示唆された。後ろ向きレビューの対象患者は、33 例中 4 例が経験的に発熱性好中球減少症として管理され、25 例がインフルエンザ感染と記録されて全身性の抗生剤療法を受けていた (24)。

Torres ら (25) は、固形臓器移植または骨髄移植を受けた後の免疫不全状態の患者 6 例におけるタミフルの安全性と有効性を評価した。インフルエンザ下気道感染 (LRI) を生じた患者 (A 型 4 例、B 型 2 例) に、タミフル 75 mg BID の 10 日間投与治療を行った (クレアチニンクリアランス < 20 mL/min の場合は、75 mg/日)。A 型インフルエンザ LRI の 3 例 (グループ 1) には、臨床にてリマントジンが奏効しなかった後にタミフルを投与した。他の 3 例 (グループ 2) には治療開始時からタミフルを投与した。全例が細気管支炎に対してプレドニゾン 1 mg の投与を受けた。鼻洗浄を 2 日に 1 回、ウイルスが除去されるまで行った。ウイルス除去までの期間はグループ 1 が 3.0 ± 0.6 日 (範囲: 2~4 日)、グループ 2 が 3.7 ± 1.7 日 (範囲: 2~7 日) であった。グループ 1 では、感染確認からタミフル治療開始までの期間の中央値は 14.7 ± 5.2 日 (範囲: 8~25 日) であり、器械的人工呼吸が必要だった 3 例の患者は治療開始後、抜管された (25)。

Machado ら(26)は、前向きコホート研究により、骨髄移植 (BMT) を受けた患者におけるオセルタミビル療法の有用性を評価した。追跡した患者 319 例中 179 例が呼吸器症状を発現し、68 例がアッセイによって呼吸器ウイルス陽性を得た (2 例は BMT の移植前処置の直前に呼吸器ウイルスに感染したため、研究対象から除外された)。対象患者 66 例中 39 例が A 型 (18 例) または B 型 (23 例) インフルエンザ陽性であった。A 型インフルエンザに感染した患者 3 例は、必要時にオセルタミビルが入手できなかったため、アマンタジン (100 mg BID、5 日間) 投与を受けた。それ以外の全患者は、呼吸器症状発現後 48 時間以内にオセルタミビル (75 mg BID、5 日間) を投与された(26)。

39 例中 2 例は間質性肺炎を発症し、1 例は B 型インフルエンザ/RS ウイルス (RSV) 同時感染例であり、1 例は上気道 RSV 感染の症状を認めた 4 ヶ月後に A 型インフルエンザ肺炎を発症した。オセルタミビルまたはアマンタジンによる治療中に、重大な有害事象や中等度の有害事象の報告はなかった。また、インフルエンザ肺炎による死亡例はなかった(26)。

表 4. BMT 患者 39 例におけるインフルエンザ発症の臨床的特性(26)

BMT の種別		インフルエンザ発症までの期間中央値 日	患者数の内訳		
同種移植	自家移植		A 型インフルエンザ	B 型インフルエンザ	A+B 型インフルエンザ
31	8	105	16	21	2
臨床的特徴					
39°C を超える発熱	悪寒・戦慄	罹病期間 7 日以上	インフルエンザによる入院加療		肺炎
3	0	17	4		2

Nichols ら (27) は、1 つの移植センターで初回の造血幹細胞移植 (HSCT) を受けた患者 4,797 例の、12 回の連続した呼吸器ウイルス感染集団発生時におけるデータについて、前向き分析を実施した。移植後の最初の 120 日間に感染した場合のみを検討対象とした。

4,797 例中 62 例 (1.3%) がインフルエンザウイルスに感染した (A 型 41 例、B 型 21 例)。感染した 62 例中 44 例は上気道感染のみであり、18 例は肺炎を発症した。肺炎は、移植後早期に感染した患者や、リンパ球減少症が併存する患者に比較的多く発生した。

肺炎を発症した 18 例のうち、8 例に抗ウイルス療法を行った (リマンタジン 5 例、オセルタミビル 3 例)。この治療を受けた患者の 30 日後の死亡率は、リマンタジン群 40%、オセ

ルタミビル群0%であった。治療を受けなかった10例の30日後の死亡率は30%であった。ウイルス排出持続期間の中央値は、抗ウイルス療法を受けなかったグループで11.3日、M2阻害薬で治療を受けたグループで9.7日、ノイラミニダーゼ阻害薬で治療を受けたグループで7.5日であった。オセルタミビルを投与された患者では、ウイルス排出期間がより短かった ($p < 0.08$) (27)。

Ison ら (28) は、移植患者における季節性インフルエンザ予防に対するタミフルの効果と安全性を調べた。インフルエンザが流行している時期に、固形臓器 (SOT: 肝臓、腎臓、あるいは両方) または同種造血幹細胞移植を受けたインフルエンザの簡易検査陰性で試験開始前にILIではなかった1歳以上の移植患者が登録された。被験者は、タミフル (13歳以上は75 mg、1歳から12歳の小児には体重換算の推奨用量) またはプラセボを1日1回12週間にわたって、カプセルまたは懸濁液で服用した。主要評価項目はLCCIの発症率であった。臨床症状は、 37.2°C を超える発熱、咳および/または鼻づまりとした。

登録された477名の被験者の多くが男性 (66%)、成人 (96%)、ワクチン未接種 (60%) およびSOT移植患者 (81%) であった。包括解析集団全体では、タミフル服用患者のLCI発症率は低かった (1.7% [4/237] vs. プラセボ群の2.9% [7/238]; $P = 0.544$)。有意に少ない数のタミフル治療患者がRT-PCRによるLCIであり (2.1% vs. プラセボ群の8.4%; 95%信頼区間: 2.3%, 10.7%)、これは75%の防御効果に該当する。重篤な副作用の割合 (タミフル投与群で8%、プラセボ投与群で10%) および有害事象の割合 (タミフル投与群で55%、プラセボ投与群で58%) は同程度であった。消化管障害 (タミフル投与群で21%、プラセボ投与群で22%) は最も多く報告された治療中の有害事象であった。プラセボ投与群のほうがタミフル投与群よりも多くの患者が有害事象のために服薬を中止した (6% vs. 3%)。移植片拒絶は4例あった (全てプラセボ投与群のSOT移植患者)。2例の死亡例があり、両方ともプラセボ投与群であった。オセルタミビル耐性ウイルスは検出されなかった (28)。

長期治療施設に入所している患者

Bowles ら (29) は、オンタリオ州の長期治療施設における1999/2000年の11回のインフルエンザ集団発生 (10の施設) 時に、オセルタミビルを治療投与または予防投与した経験について報告した。評価項目は、集団発生の制御、およびオセルタミビルを予防投与された入所者の有害事象発生率であった。対象施設の1つでは、治療薬としてオセルタミビル、予防薬としてアマンタジンを使用することが選択された。残る9施設 (10回の集団発生) では、治療薬および予防薬としてタミフルが推奨された (5施設ではアマンタジン非奏効後の使用、5施設では第一選択予防薬としての使用)。

評価可能な8回の集団発生のすべてにおいて、オセルタミビルの使用は集団発生の終息との間に関連性が認められた。全体で185例中178例 (96%) の入所者についてインフルエン

ザの症例定義が満たされ、かつ、評価可能な完全なデータが取得された。そのうち、63例 (35%) が抗生剤治療を受け、37例 (21%) が肺炎を診断され、19例 (11%) が入院加療を受け、16例 (9%) が死亡した。治療を受けなかった入所者またはアマンタジン投与中に罹患した入所者と比較すると、症状発現後48時間以内にオセルタミビルを投与した入所者では、抗生剤使用率、入院加療率、および死亡率が低かった (いずれも $p < 0.05$) (29)。

参考資料

1. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-8):1-52
2. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends updating the product information for Tamiflu. Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/novelflu.htm> (accessed 1 September 2009)
3. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):575-576
4. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47(4):484
5. Shalabi M, Abughali M, Abzug M, et al. Safety of oseltamivir vs. amantadine or rimantadine in children under 1 year of age. 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Diego, CA, USA, 4-7 October 2007 2007;Abstract 1225
6. Skopnik H, Siedler K. . Influenza in infants - experience with oseltamivir. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria 2008;
7. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, on novel influenza (H1N1) outbreak; Tamiflu (oseltamivir), Relenza (zanamivir). Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/27883809en.pdf> (accessed 1 September 2009)
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency use authorization of Tamiflu: fact sheet for health care providers. Available at:

<http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/pdf/tamiflu-hcp.pdf> 2009;

9. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127-133
10. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):225-232
11. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124(1):170-178
12. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189(3):440-449
13. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, et al. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. *Options for the Control of Influenza VI, Toronto (June 17-23 2007)* 2007;
14. Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1667-1672
15. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A, et al. Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in adult populations: results of a pooled and subgroup analysis. *Clin Drug Invest* 2003;23(9):561-569
16. Martin C, Mahoney P, Ward P. Oral oseltamivir reduces febrile illness in patients considered at high risk of influenza complications. *International Congress Series* 2001; 1219:807-811
17. Lin JT, Yu XZ, Cui DJ, et al. A multicentre, randomized, controlled trial of oseltamivir in the treatment of influenza in a high-risk Chinese population. *Curr Med Res Opin* 2006;22(1):75-82
18. Casscells SW, Granger E, Kress AM, et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2009;2:108-115
19. Orzeck EA, Shi N, Blumentals WA. Oseltamivir and the risk of influenza-related complications and hospitalizations in patients with diabetes. *Clin Ther* 2007;29(10):2246-2255

20. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45(12):1568-1575
21. Hassan K, Drews S, Blair J, et al. Antiviral therapy improves outcome of influenza infections in patients requiring admission to intensive care. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA, 12-15 September 2009 2009;Abstract V-537
22. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200(4):492-500
23. Lee N, Choi KW, Chan PKS, et al. Outcomes of adults hospitalized with influenza, 2007-2008. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, USA, 12-15 September 2009 2009;Abstract V-1074k
24. Chik KW, Li CK, Chan PK, et al. Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: prospective observational study. *Hong Kong Med J* 2004;10(2):103-106
25. Torres F, Madinger M, Zamora N. Treatment of influenza A and B lower respiratory tract infections with oseltamivir in solid organ and bone marrow transplant recipients. 96th International Conference of the American Thoracic Society/American Lung Association with the Canadian Lung Association; 5-10 May 2000, Toronto, Canada 2000;Poster 924
26. Machado CM, Boas LS, Mendes AV, et al. Use of Oseltamivir to control influenza complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(2):111-114
27. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1300-1306
28. Ison MG, Szakaly P, Shapira MY, et al. Oseltamivir prophylaxis reduces the occurrence of influenza infection in transplant recipients. 14th Annual Congress of the European Society for Organ Transplantation, Paris, France, 30 August - 2 September 2009 2009;Abstract P-95
29. Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999-2000. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(4):608-616

タミフル®

妊婦における使用経験

2009 年 9 月

妊婦はインフルエンザ感染に伴って合併症や重篤な症状を呈するリスクが高く、WHO（世界保健機関）は妊婦を「リスク集団」に指定している。WHO は、インフルエンザに感染した妊婦に対し、タミフルなどのノイラミニダーゼ阻害剤による治療を受けることを強く推奨している¹。米国 CDC（疾病管理予防センター）も、「インフルエンザ様症状を呈する妊婦は抗ウイルス薬による治療を受けることが望ましい」との声明を出し、2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザに感染した妊婦に対しタミフルの使用を推奨している。妊婦に対するインフルエンザ治療には、全身作用のあるオセルタミビル（タミフル）が第一選択薬となっている²。EMA（欧州医薬品審査庁）も、現在のパンデミック宣言下において、妊婦に対しタミフルの使用を支持している³。

2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザ感染による妊婦の重症例および死亡例は多くの国で報告されているが⁴、母体だけでなく、胎児の重症例も報告されている。WHO には、重症インフルエンザに関連した胎児の子宮内死亡例や流産例も報告されている⁵。米国 CDC の報告では、2009 年の新型 A(H1N1)インフルエンザに感染した妊婦は高い入院率を示し、死亡例も多く認められる⁶。

インフルエンザ感染に伴う発熱や炎症は、胎児の損傷や奇形を引き起こす可能性があると考えられている⁷⁻⁹。また、一部の専門家は、子宮内における胎児のインフルエンザウイルスへの暴露が、将来的に自閉症や統合失調症などの神経系の異常をもたらす可能性を指摘している¹⁰。61,000 名を超える小児を対象としたハンガリーの大規模試験では、妊娠期間中にインフルエンザに感染した母親から生まれた子供は、先天異常を有する確率が約 30%高いことが明らかになった¹¹。

ロシュ社は、妊婦におけるタミフルの使用に関する報告を入手し、タミフル投与患者における胎児の死亡、治療的流産、早期分娩の 3 つの不運な転帰の発生率は、既報の背景発生率（自然発生）よりも低いことを確認した。先天異常の発生率も背景発生率より低かった。妊娠初期 3 ヶ月間にタミフルを服用した 43 例を対象とした日本における最近の試験では、流産が 1 例、先天異常が 1 例認められたが、背景発生率の範囲を超えるものではなかった¹²。げっ歯類に対して極めて高用量のタミフル（最大 500 mg/kg/日）を投与した実験的研究においても、妊娠に関連する有害事象は認められなかった^{13,14}。

日本において最近実施された科学的なエビデンスに関するレビューは、「パンデミックが進行中の時期に妊婦に対して治療または化学的予防投与を行う必要が生じた場合は、妊婦における安全性データの充実ぶりから、オセルタミビルを第一選択とすべきである」と結論付けた。これらの安全性デ

一タから、オセルタミビルはヒトにおける重要な催奇形性物質ではないことが示唆されている」と結論付けている¹⁵。

EMA ガイドラインおよび CDC ガイドライン^{2,3}によれば、妊婦における 2009 年の新型 A(H1N1) インフルエンザに対するタミフル投与のベネフィットは、そのリスクを上回る。2009 年新型インフルエンザ A (H1N1) 感染が疑われる妊婦に対しては、臨床的な状況を十分考慮した上で、速やかにタミフルを投与することが望ましい。

参考文献

1. World Health Organization (WHO) 2009. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses.
2. United States Centers for Disease Control 2009. Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians.
3. The European Medicines Agency 2009. European Medicines Agency gives guidance for use of antiviral medicines in case of a novel influenza A/H1N1 pandemic. Doc. Ref. EMEA/285148/2009.
4. World Health Organization (WHO). Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:305-8.
5. World Health Organization (WHO). Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(21):185-89.
6. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-58.
7. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro-inflammatory cytokine gene expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. *Med Sci Monit* 2005;11:RA7-16.
8. Uchide N, Tadera C, Sarai H, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Characterization of monocyte differentiation-inducing (MDI) factors derived from human fetal membrane chorion cells undergoing apoptosis after influenza virus infection. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38:1926-38.
9. Uchide N, Suzuki A, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Secretion of bioactive interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha proteins from primary cultured human fetal membrane chorion cells infected with influenza virus. *Placenta* 2006;27:678-90.
10. Edwards MJ. Review: Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76: 507-16.
11. Acs N, Banhidy F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73:989-96.
12. Hayashi M. Pregnancy outcome after maternal exposure to oseltamivir phosphate during the first trimester: a case series survey. *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists* 2009;45:547-50.
13. Roche Report W-143071, 2000.

14. Roche Report W-142782, 2009.

15. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009;181:55-58.

タミフル[®]:

腎不全患者における使用経験

2009年9月

はじめに

オセルタミビル（タミフル、F. Hoffmann-La Roche Ltd）は肝臓のエステラーゼによってオセルタミビルカルボン酸塩に変換され、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを特異的に阻害する経口抗ウイルス薬である¹。そのため、オセルタミビルは、新型インフルエンザ A (H1N1) の大流行対策に関する重要な戦略のひとつである。慢性腎不全患者では、インフルエンザ感染に伴う合併症のリスクが増大する^{2,3}。本報では、こうした腎不全患者におけるオセルタミビルの使用に関してこれまでに入手した情報を要約する。

腎障害患者に対する推奨投与量

腎障害患者では、腎機能が低下しているために、オセルタミビルおよびオセルタミビルカルボン酸塩の暴露量が増大する。腎不全（クレアチンクリアランス値 <30 mL/min）はこの暴露量の顕著な増大と関連する¹。そのため、この患者集団の治療および予防には投与量の減量が推奨される（表）^{4,5}。末期の腎疾患患者（クレアチンクリアランス値 ≤10 mL/min）には現在のところオセルタミビルの投与は推奨されない^{4,5}。

表：腎障害患者に対するオセルタミビルの推奨投与量^{4,5}

クレアチンクリアランス値	治療	予防
>30 mL/min	75 mg を 1日2回	75 mg を 1日1回
>10-30 mL/min	75 mg を 1日1回または 30 mg 懸濁液を 1日2回または 30 mg カプセルはを 1日2回	75 mg を隔日に1回または 30 mg 懸濁液を 1日1回または 30 mg カプセルはを 1日1回
≤10 mL/min（腎不全）	推奨されない	推奨されない
透析患者	推奨されない	推奨されない

2006年の *Nephrology Dialysis Transplantation* への投稿で、Karie らはオセルタミビル 75 mg の 1日1回投与（治療）または隔日1回投与（予防）についてクレアチンクリアランス値 15 mL/min 未満では使用を推奨しないが⁶、クレアチンクリアランス値 10~30 mL/min ではなく 15~30 mL/min を推奨しつつ、上記のガイドラインを是認した。

論文公表された腎不全患者におけるオセルタミビルの使用経験

本報のテーマである腎不全患者におけるオセルタミビルの使用に関し、発表されているデータは非常に限られている。Robson らは、血液透析（HD）または持続的携帯型腹膜透析（CAPD）を受けている末期腎疾患患者を対象にオセルタミビルを反復投与するオープンラベル薬物動態および忍容性試験を実施した⁷。6.5 週間にわたり、これらの患者にオセルタミビル 30 mg を透析終了 1 時間後に、計 9 回（週 3 回、HD 患者、n=12）、または透析液交換後に計 6 回（週 1 回、CAPD 患者、n=12）投与した⁷。HD 患者では、単回投与後および反復投与後におけるオセルタミビルカルボン酸塩の最高血漿濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 943 ng/mL と 1120 ng/mL であった。平均血中濃度時間曲線下面積（ AUC_{0-42} ）は、1 日目から 5 日目までは 31,600 ng.h/mL、38 日目から 43 日目までは 38,200 ng.h/mL であった。同様に、CAPD 患者では、初回投与後および 6 回目投与後における平均 C_{max} はそれぞれ 885 ng/mL と 849 ng/mL であり、1 日目から 6 日目および 36 日目から 43 日目における平均 AUC_{0-48} はそれぞれ 33,400 ng.h/mL と 32,400 ng.h/mL であった。オセルタミビルはいずれの投与群においても良好な忍容性を示した。これらの検査データから、HD 患者では隔日（週 3 日）の透析セッション後のオセルタミビル 30 mg 投与および CAPD 患者では週 1 回のオセルタミビル 30 mg 投与は患者に十分な暴露量のオセルタミビルカルボン酸塩をもたらし、抗インフルエンザ治療および予防に対して安全で効果的であると結論付けた⁷。

鳥インフルエンザ A（H5N1）の感染を含む重篤なインフルエンザ感染患者は腎不全を来す可能性があることから、Gruber らは持続的静脈-静脈血液濾過（CVVH）を受けている患者に対するオセルタミビル治療をモデリングするための *in vitro* 試験を実施した⁸。2 種類の血液濾過器を使用してオセルタミビルカルボン酸塩のふるい係数を求めたところ 1 に近かったため、限外濾過率を見積った。オセルタミビルカルボン酸塩の生物学的利用能を 80% として計算したところ、限外濾過率（mL/min）の 0.52~1.27 倍のオセルタミビル維持用量（mg）は、オセルタミビル 150 mg の 1 日 2 回投与の正常腎機能患者に相当する定常濃度のオセルタミビルカルボン酸塩を維持するとした⁸。また、つい最近、Taylor らは、器械的人工呼吸を必要とする重篤なインフルエンザ患者 3 例に経鼻胃管投与したオセルタミビルの薬物動態を検討した⁹。インフルエンザ A（H3N2）に感染した 76 歳の女性は腎不全であった。この患者にオセルタミビル 150 mg（2 倍量）を 10 日間投与したところ、オセルタミビルカルボン酸塩のトラフ濃度が 2,730 ng/mL に上昇した。この濃度は、H3N2 ウイルスについて報告されている平均 IC_{50} （ ≤ 0.9 ng/mL）の 3,042 倍高い。この平均 IC_{50} に基づくならば、この症例の場合、標準投与量（75 mg を 1 日 2 回）でウイルスの複製を阻害するには十分であったであろう⁹。この女性患者は投与後 5 日でウイルスを排除したが、14 日後に呼吸器不全で死亡した。

2009 年の新型インフルエンザ A（H1N1）に感染した腎障害または腎不全患者の治療および予防に関する現状のガイドライン

腎障害患者または腎不全患者では高いリスクにもかかわらず、こうした患者に対する抗ウイルス薬の使用について特に論じている国際的および国家的なパンデミックガイドラインはほとんどない。Canadian Pandemic Influenza Plan（インフルエンザの大流行に対するカナダ行動計画：最近のパン

デミックの前に発表)では、ローフラックス膜を使用している HD 患者および CAPD 患者への投与量について、Robson ら⁷の結論に準じている¹⁰。ハイフラックス膜を使用している HD 患者については、実用的な理由から、透析セッション後に 75 mg の投与が慣行されている (Canadian Pandemic Influenza Plan の Appendix G に引用されている Gin and Aoki の未発表資料¹⁰)。英国では、2009 年の新型インフルエンザ A (H1N1) に感染した腎障害または腎不全患者に対する現在の推奨事項は、承認されている標準投与量のそれに準じており^{4,5}、透析患者に対する投与量は腎臓病学の専門家と相談して決定するよう勧告している¹¹。

参考文献

1. He G, Massarella J, Ward P. Clinical pharmacokinetics of the prodrug oseltamivir and its active metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(6):471-484
2. World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Available at http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf (accessed 16 July 2009)
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance on antiviral recommendations for patients with novel influenza a (H1N1) virus infection and their close contacts. Available at <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm> (accessed 16 July 2009)
4. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Tamiflu Prescribing Information (revised August 2008)
5. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Tamiflu Summary of Product Characteristics. Available at: <http://emc.medicines.org.uk/>
6. Karie S, Launay-Vacher V, Janus N, et al. Pharmacokinetics and dosage adjustment of oseltamivir and zanamivir in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;213606-3608
7. Robson R, Buttimore A, Lynn K, et al. The pharmacokinetics and tolerability of oseltamivir suspension in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(9):2556-2562
8. Gruber PC, Tian Q, Gomersall CD, Joynt GM, Choi GY. An in vitro study of the elimination of oseltamivir carboxylate by haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:95-97
9. Taylor WR, Thinh BN, Anh GT, et al. Oseltamivir is adequately absorbed following nasogastric administration to adult patients with severe H5N1 influenza. *PLoS ONE* 2008;3(10):e3410
10. Public Health Agency of Canada. The Canadian Pandemic Influenza Plan for the Health Sector. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/cpip-pclcpi/ann-g-eng.php#34> (accessed 29 July 2009)
11. Health Protection Agency. Summary of prescribing guidance for the treatment and prophylaxis of influenza-like illness: treatment phase. Available at http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1243581475043 (accessed 17 July 2009)

タミフル®

小児における有効性と安全性

2009 年 9 月

はじめに

インフルエンザは小児において多く発生し、時に重篤な症状を引き起こす疾患であり、往々にして医学的介入を必要とする。特に非常に幼い小児においては、中耳炎、副鼻腔炎、肺炎などの合併症が多く認められる。2009 年の新型インフルエンザ A (H1N1) ウイルスは、小児および青少年で感染率が非常に高い。重症化や致死的な転帰は、主に基礎疾患を有する患者において報告されているが、頻度は低いものの、基礎疾患を持たない患者においても報告されている。タミフルは A 型および B 型インフルエンザウイルス感染症の治療および予防に使用される経口抗ウイルス薬である。1~12 歳の小児において、タミフルの投与を発症後 48 時間以内に開始すると季節性インフルエンザ症状の重症度と持続期間を有意に軽減する。早期投与によって最大のベネフィットが得られる。臨床試験や疫学的研究においても、基礎疾患の有無にかかわらず、タミフル投与は小児における特定のインフルエンザ関連合併症の頻度を有意に減少させることが示されている。家庭や地域においては、予防的投与も小児のインフルエンザ感染に対して優れた防護効果をもたらす。オセルタミビルは概して優れた忍容性を示し、全体的な安全性プロファイルはあらゆる小児患者集団においてプラセボと同等である。プラセボ群と比較して多く認められた有害事象は嘔吐と腹痛のみであり、これらの事象が原因で治療が中止された症例はまれである。これまでに得られた情報から、小児および青少年のインフルエンザ患者において報告されている精神神経学的有害事象は、インフルエンザそのものに起因する症状であると考えられている。タミフルが小児および青少年における精神神経系の有害事象の発症リスクを増大させることを示唆するデータは存在しない。

1~12 歳の小児におけるインフルエンザ

小児における季節性インフルエンザのリスクは極めて大きい

- 小児におけるインフルエンザ感染率は他の年齢層よりも高く、季節的流行期間中は 30%を超える場合もある¹。入院率は 2 歳未満の小児と 65 歳超の成人で同等であるが^{2,4}、外来受診頻度は 250 倍高い⁵。
- インフルエンザの合併症は高頻度で発生する。中耳炎 (6 歳超の小児における発生率: 20~50%^{6,7,10})、副鼻腔炎および肺炎^{7,10} が多く認められ、しばしば抗生剤が使用される²。
- インフルエンザは喘息などの基礎疾患を増悪させる可能性がある。また、インフルエンザに感染した小児においては神経系合併症の発症頻度が上昇する¹¹。

2009 年の新型インフルエンザ A (H1N1) は小児および青少年で感染率が高い

- 欧州では、2009年の新型インフルエンザ A (H1N1) 流行に関する疫学的なデータから、10~19歳の小児および青少年において感染率が最も高く（全症例の約 34%）、次いで 0~9歳の小児で感染率が高い（約 23%）ことが示されている¹²。
- 欧州では、10~19歳の約 24%と 0~9歳の約 12%において入院措置が必要とされ¹²、欧州および北米では、重症患者と基礎疾患を有する患者の入院が最も多い（原発性ウイルス性肺炎に伴う呼吸器疾患による入院例が多い）¹²⁻¹⁴。
- 2009年の新型インフルエンザ A (H1N1) 感染に伴う神経系合併症（脳症を含む¹⁴）の報告はまれであるが¹⁵、死亡例も報告されている¹⁴。

1~12歳の小児のタミフルによるインフルエンザ治療

小児を対象とした臨床試験のデータから、タミフルは季節性インフルエンザ患者における合併症の重症度、持続期間、および発生率を減少させることが示されている。

- インフルエンザ様症状の発症後 48 時間以内の 1~12 歳の小児患者を無作為化し、タミフル (2 mg/kg) またはプラセボを 1 日 2 回、5 日間投与したピボタル試験において、タミフルは臨床検査によって確定されたインフルエンザ感染小児患者 (n=452) における症状持続期間を有意に 36 時間短縮し ($p < 0.0001$, vs. プラセボ)、症状の程度と重症度を 29% ($p = 0.002$, vs. プラセボ) 軽減した¹⁶。また早期投与によって最大のベネフィットが得られた¹⁷。
- このピボタル試験において、タミフル投与群における二次性合併症の発生率はプラセボ群と比較して 40%減少した（中耳炎の発生率は 44%減少）¹⁶。その結果、タミフル投与群においてはプラセボ群と比較して抗生剤の処方件数が有意に低かった (31% vs. 41%, $p = 0.03$)¹⁶。
- インフルエンザ様症状を呈する 6~12 歳の小児喘息患者 (n=179) をタミフル投与群またはプラセボ群に無作為化した別の試験では、タミフルはプラセボと比較して、1 秒あたりの努力性呼気量の変化量を指標とした肺機能を有意に改善させるとともに (10.8% vs. 4.7%, $p < 0.02$)、喘息の増悪を投与 7 日目まで有意に軽減した（最大流量の 20%以内を維持した患者の割合：68% vs. 51%, $p = 0.03$)¹⁸。

多数の小児患者を対象とした疫学研究において、タミフルは季節性インフルエンザに関連する合併症発生率と入院率を減少させることが示されている

- 米国における 2000~2005 年のインフルエンザ流行期をカバーした MarketScan 医療データベースから抽出されたデータによると、対応する対照群 (n=7,924) と比較して、タミフルを投与された 12 歳以下の小児 (n=7,914) における中耳炎および肺炎の発生率はそれぞれ 39%と 53%減少し、入院率は全体で 50%、原因を呼吸器症状に限定すると 91%減少した¹⁹。他のデータベースの調査においても、タミフル投与によって合併症^{20,21}と抗生剤の使用頻度²⁰が減少することを示唆している。
- タミフルは、MarketScan 医療データベースに登録された基礎疾患を有する小児における肺炎、中耳炎以外の呼吸器症状の発症リスクと、すべての原因による入院リスクを有意に減少させた²²。

タミフルは2009年の新型インフルエンザA (H1N1) ウイルスに対して有効である

- 2009年の新型インフルエンザA (H1N1) ウイルスはタミフルに感受性がある²³。ベトナムにおける初期データは、タミフルが新型インフルエンザA (H1N1) ウイルスに対して有効であることを示している²⁴。

1歳未満の小児における観察データ

- 前向きまたは後ろ向きの観察試験（1歳未満の小児患者計2,400例以上を対象）における1歳未満の小児に対するインフルエンザ治療を目的としたタミフル投与の安全性情報、疫学的データベース調査、および市販後調査報告の結果から、1歳未満の小児におけるタミフルの安全性プロファイルは、1歳以上の小児において確立された安全性プロファイルと同等であることを示唆している²⁵⁻²⁹。

1～12歳の小児に対するタミフルによるインフルエンザ予防

タミフルの予防的投与は季節性インフルエンザ感染から小児を保護する

- 家庭内でインフルエンザ患者に接触した後の暴露後予防措置としてタミフルを1日1回投与する無作為化世帯試験において³⁰、1～12歳の小児接触者（n=129）における臨床検査によって確定されたインフルエンザの発生率は、暴露後予防措置を受けなかった患者と比較して80.1%減少した（p=0.0206）³⁰。
- 49名の小児を対象にタミフルを予防目的で1日1回、6週間投与した試験においては、臨床検査によってインフルエンザ感染が確定された症例は存在しなかった³¹。

1～12歳の小児におけるタミフルの安全性と忍容性

小児において、タミフルは良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す。

- 小児において、タミフルは概して優れた忍容性を示し、有害事象の全体的な発生率はプラセボ群と同等である³²。臨床試験データの統合解析では、プラセボ群と比較してタミフル投与群において多く認められた有害事象は嘔吐と腹痛のみであった。これらの事象は通常投与開始時に発症し、合併症（嘔吐に伴う脱水の徴候なし）や治療の中止を伴わずに速やかに回復した（全患者の約1%）³²。

健常な小児において、タミフルは良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す。

- 小児を対象としたピボタル試験において、有害事象の全体的な発生率はタミフル群とプラセボ群と同等であった（49.1% vs. 52.4%）¹⁶。消化管障害、特に嘔吐（タミフル群14.3% vs. プラセボ群8.5%）と下痢（タミフル群8.8% vs. プラセボ群10.5%）が最も多く認められたが、嘔吐が原因で治療が中止された症例はまれ（患者の1%未満）であった。

小児喘息患者において、タミフルは良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す

- 小児喘息患者を対象としたタミフルの無作為化試験において、有害事象の全体的な発生率はタミフル群とプラセボ群で同等であった (48.9% vs. 51.2%)¹⁸。この試験においても、嘔吐 (タミフル群 15.9% vs. プラセボ群 11.0%) と下痢 (タミフル群 5.9% vs. プラセボ群 7.3%) が最も多く認められたが、嘔吐が原因で治療が中止された症例数はタミフル群で 2 例のみ、プラセボ群では 4 例であった。
- 統合解析では、6 歳以上の小児患者の約半数が喘息を有していたが、この患者集団においてもタミフルは高い安全性と優れた忍容性を示し、肺機能に対して有害な影響を及ぼさなかった³²。

小児において、タミフルの予防投与は良好な安全性プロファイルを示し、概して優れた忍容性を示す

- 暴露後予防を目的としたタミフルの使用に関する無作為化世帯試験において、タミフルを 1 日 2 回投与された群で 158 例中 31 例 (20%) に嘔吐が認められたが、1 日 1 回の暴露後投与群においては 99 例中 10 例 (10%) においてのみ嘔吐が認められた³⁰。嘔吐の発生率はあらゆる年齢層の小児において同等であり、忍容性の問題のために投与が中止された症例は存在しなかった。
- タミフルを予防目的で 6 週間投与された小児患者 49 例のうち、17 例 (35%) において 1 つ以上の有害事象の発生が認められた。これらの有害事象のうち、最も多く認められた事象は悪心および (または) 嘔吐 (いずれも 4%) であった³¹。2 例においては有害事象の発生に伴い試験が中止された。

小児および青少年において、タミフルは精神神経系有害事象の発症リスクを増加させない

- 米国における 2 種類の大規模医療保険データベースの解析では、16 歳以下の患者における精神神経系有害事象の発生率は、タミフル投与群と非投与群で同等であった (各群 n=26,000~31,000)³³。
- 健常な成人ボランティアにおいて、中枢神経系へのタミフルとそのカルボン酸塩の移行は極めて少なかった (標準用量投与後の血漿中濃度の約 0.03 倍)³³。
- 実験的研究において、タミフルとそのカルボン酸塩は、いずれもヒトの行動や感情に関与する受容体などの脳内受容体との間に相互作用を示さなかった³³。

参考文献

1. Glezen WP, Couch RB. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76. N Engl J Med 1978;298(11):587-592
2. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 2000;342(4):225-231
3. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 2000;342(4):232-239
4. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, et al. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis 2000;181(3):831-837

5. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40
6. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002;185(2):147-152
7. Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, et al. Burden of influenza in children in the community. *J Infect Dis* 2004;190(8):1369-1373
8. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis* 2003;36(3):299-305
9. Tsolia MN, Logotheti I, Papadopoulos NG, et al. Impact of influenza infection in healthy children examined as outpatients and their families. *Vaccine* 2006;24(33-34):5970-5976
10. Lahti E, Peltola V, Virkki R, et al. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):160-164
11. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Jr., et al. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000;137(6):856-864
12. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Pandemic (H1N1) 2009: analysis of individual case reports in EU and EEA countries. Available at: [http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090810_Influenza_A\(H1N1\)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/090810_Influenza_A(H1N1)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.pdf) (accessed 11 August 2009)
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection - California, April-May, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(19):536-541
14. World Health Organization (WHO). Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 - update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(30):305-308
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Neurologic complications associated with novel influenza A (H1N1) virus infection in children - Dallas, Texas, May 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(28):773-778
16. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127-133
17. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):123-129
18. Johnston SL, Ferrero F, Garcia ML, et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(3):225-232
19. Peters PH, Moscona A, Schulman KL, et al. Study of the impact of oseltamivir on the risk for pneumonia and other outcomes of influenza, 2000-2005. *Medscape J Med* 2008;10(6):131
20. Barr CE, Schulman K, Iacuzio D, et al. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):523-531
21. Gums JG, Pelletier EM, Blumentals WA. Oseltamivir and influenza-related complications, hospitalization and healthcare expenditure in healthy adults and children. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2):151-161
22. Piedra PA, Schulman KL, Blumentals WA. Effects of oseltamivir on influenza-related complications in children with chronic medical conditions. *Pediatrics* 2009;124(1):170-178

23. World Health Organization (WHO). Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance. Available at: http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/swineflu/clinical_managementH1N1_21_May_2009.pdf 2009; (accessed 16 July 2009)
24. Bryant, J., Hien, T. T., Troung, N. T., Chau, N. V. V., Farrar, J., and van Doorn, R. Influenza pandemic (H1N1) 2009 (27): Viet Nam, patient data update. Available at: http://www.promedmail.org/pls/otn/f?p=2400:1001:913713715041750::NO::F2400_P1001_BACK_PAGE,F2400_P1001_PUB_MAIL_ID:1000,78714 (accessed 11 August 2009)
25. Okamoto S, Kamiya I, Kishida K, et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6):575-576
26. Tamura D, Miura T, Kikuchi Y. Oseltamivir phosphate in infants under 1 year of age with influenza infection. *Pediatr Int* 2005;47(4):484
27. Shalabi M, Abughali M, Abzug M, et al. Safety of oseltamivir vs. amantadine or rimantadine in children under 1 year of age. 45th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, San Diego, CA, USA, 4-7 October 2007 2007; Abstract 1225
28. Skopnik H, Siedler K, . Influenza in infants - experience with oseltamivir. 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Graz, Austria 2008;
29. European Medicines Agency (EMA). Tamiflu Summary of Product Characteristics 30mg hard capsule. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/TamifluSPChighlighted.pdf> (accessed 1 September 2009)
30. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004;189(3):440-449
31. Reisinger K, Marcadis I, Cupelli LA, et al. Oseltamivir for prevention of seasonal influenza in children. *Options for the Control of Influenza VI*, Toronto (June 17-23 2007) 2007;
32. Dutkowski R, Thakrar B, Froehlich E, et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drug Saf* 2003;26(11):787-801
33. Toovey S, Rayner C, Prinssen E, et al. Assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: a comprehensive review. *Drug Saf* 2008;31(12):1097-1114

これまでに製販後調査に組み入れられた、妊婦、小児、ハイリスク患者から報告された、本剤との因果関係が否定できない有害事象の一覧です。なお、調査が終了していない症例も含まれているため、今後の調査によっては内容が変更となる可能性がありますので、ご了承ください。

国内における市販後での使用経験

本剤の製造販売後調査から報告された、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の一覧を患者群毎にお示しいたします。なお、表中は件数および発現率（各発現件数/患者群）を示しています。

なお、調査が終了していない症例も含まれているため、今後の調査によっては内容が変更となる可能性がありますので、ご了承ください。

●妊婦（計11例）¹⁾

副作用はありませんでした。妊婦11例のうち、出産後の調査に協力が得られた10例について、出産後の母子状態は正常でした。

¹⁾:使用成績調査（成人）のうち妊婦11例が対象。

●小児（計1,111例）²⁾：

15歳未満の患者のうち13例14件の副作用が発現しました。

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
胃腸障害		-	3	3
	口内炎	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	嘔吐	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	下痢	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
感染症および寄生虫症		-	2	2
	感染	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	口腔ヘルペス	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		-	2	2
	咳嗽	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	鼻出血	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
精神障害		3	3	6
	幻覚	1 (0.09%)	1 (0.09%)	2 (0.18%)
	幻視	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)
	異常行動	2 (0.18%)	1 (0.09%)	3 (0.27%)
皮膚および皮下組織障害		-	1	1
	発疹	-	1 (0.09%)	1 (0.09%)

²⁾:使用成績調査（成人）のうち小児495例、リレンザ耐性インフルエンザウイルス出現に関する特定使用成績調査（成人）のうち小児17例、小児に対するリレンザの有効性・安全性に関する特定使用成績調査420例、小児に対するリレンザ耐性インフルエンザウイルス出現に関する特定使用成績調査179例から合計例数は算出した。

*:副作用名はMedDRA（ICH国際医療用語集日本語版）ver.12.0の基本語（PT）を使用

《参考：重篤な副作用の定義》

1. 副作用による死亡
2. 死亡につながるおそれのある症状 (Life-threatening)

3. 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる症状
4. 障害
5. 1~4 に準じて重篤である症状
6. 後世代における先天性の疾病または異常

●その他のハイリスク患者（計 528 例）³⁾：

インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされる因子【65 歳以上、慢性呼吸器疾患（気管支喘息、COPD を含む）、循環器系疾患（高血圧のみを除く）、糖尿病、慢性腎不全、免疫不全症】の患者において 7 例 9 件の副作用が発現しました。全て非重篤な副作用であり、重篤な副作用はありませんでした。

ハイリスク因子	副作用発現件数 (%)	副作用名 (PT) *
高齢者	4 件 (0.76%)	胸痛、低カリウム血症、嗅覚錯誤、咽喉刺激感
慢性呼吸器疾患	2 件 (0.38%)	下痢、低カリウム血症
循環器系疾患	1 件 (0.19%)	胸痛
糖尿病	2 件 (0.38%)	発疹、下痢

³⁾: 使用成績調査（成人）のうちハイリスク患者 442 例、リレンザ耐性インフルエンザウイルス出現に関する特定使用成績調査（成人）のうちハイリスク患者 16 例、有効性に関する期間限定・施設限定全例調査のうちハイリスク患者 10 例、市販後臨床試験；高齢者（65 歳以上）におけるインフルエンザウイルス感染症に対する治療効果の検討（二重盲検比較試験）20 例（安全性解析対象例数）、リレンザ予防投与における有効性および安全性に関する特定使用成績調査のうちハイリスク患者 37 例（安全性解析対象例数）から合計例数は算出した。

*: 副作用名は MedDRA（ICH 国際医療用語集日本語版）ver. 12.0 の基本語（PT）を使用

海外での使用経験

海外で実施した臨床試験および自発報告にて報告された、本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の発現状況をお示しいたします。

①海外における臨床試験結果

●妊婦、小児：

海外で実施した臨床試験（51 試験、8767 例）における、妊婦（4 例）あるいは2歳から12歳の小児患者（8 試験、922 例）において重篤な副作用の報告はありませんでした。

また、その他のハイリスク患者での重篤な副作用の一覧を以下にお示しいたします。

●その他のハイリスク患者：

インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされる因子を有する患者 2173 例【継続的な薬物療法を必要とする喘息・COPD を含む慢性呼吸器疾患*（337 例）、重度の心臓血管系疾患*（高血圧症のみに罹患している患者は除く）（167 例）、65 歳以上の高齢者（17 試験、1590 例）、免疫不全状態*（23 例）、糖尿病*（56 例）】において、3 例 6 件の重篤な副作用が発現しました。これらの重篤な副作用はすべて 65 歳以上の高齢者で発現しました。

器官別大分類	副作用名 (PT) **	重篤 (件数)
感染症および寄生虫症		2
	敗血症性ショック	1
	重複感染	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2
	結腸癌	1
	卵巣新生物	1
生殖系および乳房障害		1
	子宮腫瘍	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1
	呼吸困難	1

*: 継続的な薬物療法を必要とする喘息・COPD を含む慢性呼吸器疾患、重度の心臓血管系疾患、免疫不全状態、糖尿病の症例数および重篤な副作用は特定の 10 試験から算出したものです。

**：副作用名は MedDRA（ICH 国際医療用語集日本語版）ver. 12.0 の基本語（PT）を使用

《参考：重篤な副作用の定義》

1. 副作用による死亡
2. 死亡につながるおそれのある症状（Life-threatening）
3. 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる症状
4. 障害
5. 1~4 に準じて重篤である症状
6. 後世代における先天性の疾病または異常

②海外における自発報告^{注)}からの情報

注)：本情報は自発報告であるため、以下の点についてご留意下さい。

- 多くの場合、自発報告の情報は完全なものではありません。
- リレンザが投与された患者の正確な人数は不明です。
- 自発報告では、有害事象と薬剤との関連性は報告されないことが多く、関連性が報告されない場合、もしくは、「不明」と報告された場合には、規制当局への報告上、「関連有り」として取り扱っております。必ずしも薬剤との関連性がない有害事象も「関連有り」と扱われるため、表中の副作用数は増加する傾向になります。

●妊婦

2009年10月8日までに、妊婦において64件の副作用が報告されました。副作用の一覧を以下にお示しいたします。

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		2	0	2
	リンパ球減少症	1	0	1
	好中球減少症	1	0	1
全身障害および投与局所 様態		1	5	6
	歩行不能	0	1	1
	胸部不快感	0	1	1
	薬効欠如	1	0	1
	疲労	0	1	1
	製品品質の問題	0	1	1
	発熱	0	1	1
免疫系障害		0	1	1
	薬物過敏症	0	1	1
感染症および寄生虫症		2	0	2
	ニューモシステ イスジロヴェシ 肺炎	1	0	1
	ウイルス性肺炎	1	0	1
傷害、中毒および処置合 併症		1	16	17
	医療機器閉塞	0	1	1
	妊娠時の薬物曝 露	1	13	14
	誤った投与経路	0	1	1
	過少量投与	0	1	1
筋骨格系および結合組織 障害		0	4	4
	筋肉痛	0	1	1
	頸部痛	0	1	1
	四肢痛	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	重感	0	1	1
神経系障害		0	1	1
	浮動性めまい	0	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態		6	8	14
	自然流産	5	0	5
	分娩	0	1	1
	子宮内胎児死亡	1	0	1
	妊娠	0	7	7
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	6	8
	気管支痙攣	0	2	2
	咳嗽	0	1	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	呼吸窮迫	1	0	1
	呼吸不全	1	0	1
	喘鳴	0	2	2
皮膚および皮下組織障害		0	8	8
	アレルギー性皮膚炎	0	1	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	発疹	0	3	3
	紅斑性皮疹	0	1	1
	全身性皮疹	0	1	1
	そう痒性皮疹	0	1	1

*:副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

●小児

2009年10月8日までに、2歳から12歳の小児において発現した34件の副作用が報告されました。副作用の一覧を以下にお示しいたします。

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
心臓障害		0	1	1
	動悸	0	1	1
眼障害		2	0	2
	眼球回旋	1	0	1
	眼瞼浮腫	1	0	1
胃腸障害		0	2	2
	嚥下障害	0	1	1
	口唇腫脹	0	1	1
全身障害および投与局所様態		2	3	5
	胸痛	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	歩行障害	0	1	1
	末梢性浮腫	1	0	1
	疼痛	0	1	1
	治療効果減弱	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症		0	1	1
	挫傷	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害		0	1	1
	筋痙縮	0	1	1
神経系障害		4	6	10
	痙攣	2	0	2
	泣き	0	1	1
	浮動性めまい	0	2	2
	ジスキネジー	0	1	1
	頭痛	0	1	1
	意識消失	1	0	1
	片頭痛	1	0	1
	振戦	0	1	1
精神障害		3	2	5
	錯乱状態	1	0	1
	失見当識	0	1	1
	幻覚	0	1	1
	幻視	1	0	1
	凝視	1	0	1
皮膚および皮下組織障害		1	6	7
	そう痒症	0	2	2
	発疹	0	1	1
	蕁麻疹	1	3	4

*:副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

●ハイリスク患者

2009年10月8日までに、インフルエンザ感染症が重症化しやすいとされる因子を有する患者【継続的な薬物療法を必要とする喘息・COPDを含む慢性呼吸器疾患(287件)、重度の心臓血管系疾患(高血圧症のみに罹患している患者は除く)(129件)、65歳以上の高齢者(290件)、免疫不全状態(63件)、糖尿病(62件)】で、831件の副作用が報告されました。

以下にハイリスク因子毎の副作用発現状況をお示しいたします。

1)慢性呼吸器疾患**

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		1	0	1
	白血球増加症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
心臓障害		6	1	7
	心房粗動	1	0	1
	心停止	1	0	1
	心障害	1	0	1
	チアノーゼ	1	0	1
	心筋梗塞	1	0	1
	動悸	0	1	1
	心室性期外収縮	1	0	1
眼障害		0	5	5
	眼瞼紅斑	0	1	1
	眼痛	0	1	1
	眼部腫脹	0	1	1
	眼瞼浮腫	0	1	1
	視力障害	0	1	1
胃腸障害		1	8	9
	嚥下障害	0	1	1
	胃腸障害	0	1	1
	口唇腫脹	0	1	1
	嚥下痛	0	1	1
	口腔浮腫	0	1	1
	口腔粘膜びらん	0	1	1
	口内炎	0	1	1
	嘔吐	1	1	2
全身障害および投与局所 様態		16	25	41
	無力症	2	1	3
	胸部不快感	1	6	7
	胸痛	1	3	4
	悪寒	0	1	1
	状態悪化	1	0	1
	死亡	3	0	3
	薬効欠如	1	1	2
	薬物相互作用	1	0	1
	顔面浮腫	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	疲労	0	1	1
	異常感	0	2	2
	全身性浮腫	0	1	1
	インフルエンザ 様疾患	1	0	1
	倦怠感	1	0	1
	末梢性浮腫	0	1	1
	疼痛	1	1	2
	製品品質の問題	1	2	3
	製品の異味	0	1	1
	発熱	2	1	3
	腫脹	0	1	1
	評価不能の事象	0	1	1
免疫系障害		2	2	4
	過敏症	2	2	4
感染症および寄生虫症		12	1	13
	気管支炎	3	0	3
	腸球菌感染	1	0	1
	インフルエンザ	1	0	1
	迷路炎	0	1	1
	喉頭炎	1	0	1
	大葉性肺炎	1	0	1
	肺炎	4	0	4
	シェードモナス 性敗血症	1	0	1
傷害、中毒および処置合 併症		2	4	6
	肺虚脱	1	0	1
	挫傷	0	1	1
	妊娠時の薬物曝 露	0	1	1
	投薬過誤	0	1	1
	軟部組織損傷	1	0	1
	過少量投与	0	1	1
臨床検査		5	5	10
	活性化部分トコ	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	ンボプラスチン 時間延長			
	C-反応性蛋白 増加	0	1	1
	心拍数増加	1	0	1
	酸素飽和度低下	0	1	1
	最大呼息流量率 減少	1	0	1
	PO2低下	1	0	1
	肺機能検査値低 下	1	2	3
	体重増加	0	1	1
代謝および栄養障害		0	2	2
	食欲減退	0	1	1
	低血糖症	0	1	1
筋骨格系および結合組織 障害		0	5	5
	関節痛	0	3	3
	筋痙縮	0	1	1
	四肢痛	0	1	1
良性、悪性および詳細不 明の新生物（嚢胞および ポリープを含む）		1	0	1
	扁平上皮癌	1	0	1
神経系障害		11	17	28
	脳血管発作	1	0	1
	昏睡	1	0	1
	痙攣	2	0	2
	泣き	1	0	1
	意識レベルの低 下	0	1	1
	浮動性めまい	2	4	6
	味覚異常	0	2	2
	ジスキネジー	0	1	1
	頭痛	0	4	4
	思考散乱	1	1	2
	意識消失	3	0	3

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	嗅覚錯誤	0	1	1
	傾眠	0	1	1
	振戦	0	1	1
	刺激無反応	0	1	1
精神障害		1	7	8
	不安	0	1	1
	抑うつ気分	0	1	1
	うつ病	0	1	1
	失見当識	0	1	1
	幻覚	0	1	1
	不眠症	0	1	1
	気分変化	1	0	1
	緊張	0	1	1
生殖系および乳房障害		0	1	1
	性器びらん	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		80	46	126
	線維化性胞隔炎	1	0	1
	誤嚥	2	0	2
	喘息	7	8	15
	気管支反応性亢進	1	0	1
	気管支痙攣	16	9	25
	息詰まり	0	1	1
	慢性閉塞性肺疾患	2	0	2
	咳嗽	6	5	11
	発声障害	1	1	2
	呼吸困難	15	14	29
	労作性呼吸困難	1	0	1
	肺気腫	1	0	1
	喀血	1	0	1
	低換気	1	0	1
	低酸素症	3	0	3
	上気道分泌増加	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	高粘稠性気管支分泌物	0	1	1
	喉頭浮腫	1	0	1
	肺硬化	1	0	1
	肺浸潤	1	0	1
	鼻閉	0	1	1
	鼻部不快感	0	1	1
	閉塞性気道障害	1	0	1
	咽頭紅斑	0	1	1
	胸水	1	0	1
	湿性咳嗽	3	0	3
	肺線維症	1	0	1
	ラ音	3	0	3
	呼吸停止	2	0	2
	呼吸障害	1	2	3
	呼吸窮迫	1	0	1
	呼吸不全	1	0	1
	喘鳴	4	2	6
皮膚および皮下組織障害		4	14	18
	血管浮腫	1	1	2
	水疱	0	1	1
	水疱性皮膚炎	2	0	2
	紅斑	0	1	1
	全身紅斑	0	1	1
	リニア I g A 病	0	1	1
	そう痒症	0	1	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	発疹	0	1	1
	紅斑性皮疹	0	1	1
	丘疹	0	1	1
	顔面腫脹	0	1	1
	蕁麻疹	1	3	4
社会環境		0	1	1
	日常生活動作障害者	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血管障害		2	1	3
	潮紅	0	1	1
	高血圧	1	0	1
	低血圧	1	0	1

*: 副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

** : 合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

2) 重度の心臓血管系疾患 (高血圧症のみに罹患している患者は除く) **

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		1	0	1
	白血球増加症	1	0	1
心臓障害		14	2	16
	不整脈	1	0	1
	心房細動	2	0	2
	心房粗動	1	0	1
	第二度房室ブロック	1	0	1
	心停止	2	0	2
	チアノーゼ	1	0	1
	心筋梗塞	3	0	3
	動悸	0	1	1
	頻脈	1	1	2
	心室細動	1	0	1
	心室性頻脈	1	0	1
耳および迷路障害		0	1	1
	耳痛	0	1	1
眼障害		1	0	1
	眼の障害	1	0	1
胃腸障害		9	1	10
	嚥下障害	1	0	1
	舌炎	1	0	1
	舌痛	1	0	1
	悪心	1	0	1
	口腔粘膜紅斑	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	舌腫脹	1	1	2
	舌苔	1	0	1
	舌潰瘍	1	0	1
	嘔吐	1	0	1
全身障害および投与局所 様態		7	4	11
	胸痛	0	1	1
	薬効欠如	1	0	1
	薬物相互作用	3	1	4
	熱感	0	1	1
	不明確な障害	1	0	1
	末梢性浮腫	1	0	1
	発熱	1	1	2
免疫系障害		2	1	3
	アナフィラキシー ショック	1	0	1
	過敏症	1	1	2
感染症および寄生虫症		4	4	8
	菌血症	1	0	1
	気管支炎	0	1	1
	耳感染	0	1	1
	口腔カンジダ症	1	0	1
	咽頭炎	0	1	1
	肺炎	1	0	1
	副鼻腔炎	0	1	1
	ブドウ球菌感染	1	0	1
傷害、中毒および処置合 併症		1	0	1
	顔面骨骨折	1	0	1
臨床検査		14	2	16
	血中クレアチン ホスホキナーゼ 増加	2	0	2
	血中ブドウ糖増 加	1	0	1
	血中乳酸脱水素 酵素増加	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	胸部X線異常	1	0	1
	心電図異常	1	0	1
	心拍数増加	0	1	1
	I N R 増加	4	0	4
	血中ミオグロビン増加	1	0	1
	酸素飽和度低下	1	0	1
	プロトロンビン時間延長	1	0	1
	プロトロンビン時間短縮	0	1	1
	体重減少	1	0	1
代謝および栄養障害		1	1	2
	脱水	1	0	1
	低血糖症	0	1	1
神経系障害		9	6	15
	健忘	1	0	1
	脳血管発作	1	0	1
	痙攣	1	0	1
	浮動性めまい	1	1	2
	蟻走感	0	1	1
	頭痛	0	1	1
	意識消失	2	1	3
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1	1
	失神	2	1	3
	振戦	1	0	1
精神障害		0	2	2
	不眠症	0	2	2
腎および尿路障害		1	0	1
	急性腎不全	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		27	6	33
	気管支痙攣	5	0	5
	慢性閉塞性肺疾患	1	0	1
	咳嗽	1	1	2

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	呼吸困難	8	3	11
	鼻出血	1	0	1
	低酸素症	2	0	2
	肺障害	1	0	1
	鼻閉	0	1	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	肺胞出血	1	0	1
	呼吸停止	1	0	1
	呼吸窮迫	3	0	3
	低音性連続性ラ音	1	0	1
	喘鳴	2	0	2
皮膚および皮下組織障害		1	4	5
	点状出血	1	0	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	全身性皮疹	0	1	1
	蕁麻疹	0	2	2
血管障害		2	1	3
	循環虚脱	1	0	1
	潮紅	0	1	1
	ショック	1	0	1

*: 副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

** : 合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

3) 高齢者 (65 歳以上)

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		4	0	4
	白血球減少症	1	0	1
	好中球減少症	1	0	1
	血小板減少症	1	0	1
	血小板減少性紫斑病	1	0	1
心臓障害		14	2	16
	不整脈	1	1	2

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	心房細動	1	0	1
	心停止	2	0	2
	チアノーゼ	2	0	2
	心筋梗塞	4	0	4
	動悸	0	1	1
	頻脈	1	0	1
	心室性期外収縮	1	0	1
	心室細動	1	0	1
	心室性頻脈	1	0	1
眼障害		1	2	3
	眼の障害	1	0	1
	霧視	0	1	1
	視力障害	0	1	1
胃腸障害		11	14	25
	下痢	0	3	3
	嚥下障害	1	0	1
	消化器痛	0	1	1
	歯肉炎	0	1	1
	舌炎	1	0	1
	舌痛	1	0	1
	口唇浮腫	0	1	1
	口唇腫脹	0	1	1
	悪心	3	3	6
	口腔粘膜紅斑	1	0	1
	口内炎	0	1	1
	舌腫脹	1	0	1
	舌水疱形成	0	1	1
	舌潰瘍	1	0	1
	嘔吐	2	2	4
全身障害および投与局所 様態		23	27	50
	歩行不能	1	0	1
	無力症	3	2	5
	胸部不快感	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	胸痛	0	3	3
	状態悪化	1	0	1
	死亡	2	0	2
	薬効欠如	2	5	7
	薬物相互作用	2	0	2
	異常感	1	2	3
	歩行障害	0	1	1
	不明確な障害	1	1	2
	インフルエンザ 様疾患	1	0	1
	倦怠感	1	2	3
	末梢性浮腫	1	0	1
	製品品質の問題	1	5	6
	製品の異味	0	1	1
	発熱	6	4	10
免疫系障害		2	0	2
	過敏症	2	0	2
感染症および寄生虫症		13	9	22
	菌血症	1	0	1
	細菌感染	1	0	1
	気管支炎	1	2	3
	耳感染	0	1	1
	腸球菌感染	1	0	1
	感染	0	1	1
	インフルエンザ	1	0	1
	喉頭炎	1	0	1
	ウイルス性髄膜 炎	1	0	1
	鼻咽頭炎	0	1	1
	口腔カンジダ症	1	0	1
	肺炎	3	2	5
	シュードモナス 性敗血症	1	0	1
	気道感染	0	1	1
	鼻炎	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	水痘	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症		1	2	3
	挫傷	0	1	1
	過量投与	0	1	1
	交通事故	1	0	1
臨床検査		11	5	16
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	0	2
	血中ブドウ糖増加	1	0	1
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	1
	血圧上昇	0	1	1
	胸部X線異常	1	0	1
	心電図異常	1	0	1
	心拍数増加	0	1	1
	心拍数不整	0	1	1
	I NR 増加	2	0	2
	血中ミオグロビン増加	1	0	1
	プロトロンビン時間短縮	0	1	1
	肺機能検査値低下	0	1	1
	体重減少	1	0	1
代謝および栄養障害		1	0	1
	脱水	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害		1	3	4
	運動性低下	0	1	1
	筋力低下	1	0	1
	筋骨格痛	0	1	1
	四肢痛	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)		1	0	1
	扁平上皮癌	1	0	1
神経系障害		14	13	27
	味覚消失	0	2	2
	健忘	1	0	1
	無嗅覚	1	1	2
	脳血管発作	1	0	1
	痙攣	1	0	1
	浮動性めまい	2	5	7
	構語障害	1	0	1
	味覚異常	0	2	2
	頭痛	2	1	3
	思考散乱	1	0	1
	意識消失	2	1	3
	失神	2	0	2
	振戦	0	1	1
精神障害		1	7	8
	異常な夢	0	1	1
	不安	0	1	1
	失見当識	1	0	1
	摂食障害	0	1	1
	不眠症	0	3	3
	落ち着きのなさ	0	1	1
腎および尿路障害		0	1	1
	尿閉	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		44	42	86
	線維化性胞隔炎	1	0	1
	誤嚥	1	0	1
	喘息	2	2	4
	喘息クリーゼ	0	1	1
	気管支痙攣	8	2	10
	息詰まり	0	2	2

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	慢性閉塞性肺疾患	1	0	1
	咳嗽	4	4	8
	発声障害	0	1	1
	呼吸困難	9	16	25
	鼻出血	1	0	1
	低換気	1	0	1
	低酸素症	2	0	2
	上気道分泌増加	0	1	1
	喉頭痙攣	1	0	1
	肺硬化	1	0	1
	肺浸潤	1	0	1
	鼻閉	0	2	2
	鼻潰瘍	0	1	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	湿性咳嗽	1	0	1
	肺胞出血	1	0	1
	肺線維症	1	0	1
	ラ音	2	0	2
	呼吸異常	0	1	1
	呼吸停止	1	0	1
	呼吸障害	0	1	1
	呼吸窮迫	2	1	3
	呼吸不全	1	0	1
	低音性連続性ラ音	1	1	2
	咽喉絞扼感	0	1	1
	喘鳴	1	4	5
	皮膚および皮下組織障害	4	15	19
	血管浮腫	1	1	2
	ざ瘡様皮膚炎	0	1	1
	紅斑	0	2	2
	多汗症	0	2	2
	点状出血	1	0	1
	そう痒症	1	3	4

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	発疹	0	3	3
	斑状皮疹	0	1	1
	小水疱性皮疹	0	1	1
	皮膚変色	1	0	1
	蕁麻疹	0	1	1
血管障害		1	1	2
	高血圧	0	1	1
	蒼白	1	0	1

*: 副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

4) 免疫不全状態**

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
心臓障害		2	0	2
	チアノーゼ	1	0	1
	心室性期外収縮	1	0	1
眼障害		2	0	2
	眼部腫脹	2	0	2
胃腸障害		3	0	3
	嚥下障害	1	0	1
	口唇腫脹	1	0	1
	食道障害	1	0	1
全身障害および投与局所 様態		6	3	9
	歩行不能	1	0	1
	状態悪化	1	0	1
	死亡	1	0	1
	疲労	0	1	1
	倦怠感	1	0	1
	有害事象なし	0	1	1
	発熱	2	0	2
	予想外の治療反応	0	1	1
免疫系障害		1	0	1
	過敏症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
感染症および寄生虫症		4	1	5
	気管支炎	1	0	1
	喉頭炎	1	0	1
	肺炎	1	0	1
	中毒性ショック 症候群	0	1	1
	水痘	1	0	1
傷害、中毒および処置合併症		0	1	1
	熱傷	0	1	1
臨床検査		1	0	1
	活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	1	0	1
神経系障害		3	3	6
	味覚消失	0	1	1
	無嗅覚	0	1	1
	失声症	1	0	1
	脳血管発作	1	0	1
	感覚鈍麻	0	1	1
	意識消失	1	0	1
精神障害		0	3	3
	パニック発作	0	1	1
	落ち着きのなさ	0	1	1
	睡眠障害	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		25	2	27
	急性呼吸窮迫症 候群	1	0	1
	誤嚥	1	0	1
	喘息	1	0	1
	気管支痙攣	4	0	4
	咳嗽	3	0	3
	発声障害	1	0	1
	呼吸困難	7	1	8
	低酸素症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	肺硬化	1	0	1
	肺浸潤	1	0	1
	口腔咽頭痛	0	1	1
	咽頭浮腫	1	0	1
	ラ音	2	0	2
	咽喉絞扼感	1	0	1
皮膚および皮下組織障害		4	0	4
	口周囲浮腫	1	0	1
	そう痒症	1	0	1
	発疹	1	0	1
	中毒性表皮壊死 融解症	1	0	1

*: 副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

** : 合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

5) 糖尿病**

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
血液およびリンパ系障害		2	0	2
	播種性血管内凝固	1	0	1
	白血球増加症	1	0	1
心臓障害		10	0	10
	冠動脈硬化症	1	0	1
	心房細動	1	0	1
	心停止	3	0	3
	心障害	1	0	1
	心筋梗塞	1	0	1
	頻脈	1	0	1
	心室細動	1	0	1
	心室性頻脈	1	0	1
全身障害および投与局所 様態		4	2	6
	胸痛	0	1	1
	死亡	2	0	2
	薬物相互作用	0	1	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	多臓器不全	1	0	1
	発熱	1	0	1
肝胆道系障害		1	0	1
	肝不全	1	0	1
免疫系障害		1	1	2
	過敏症	1	1	2
感染症および寄生虫症		5	1	6
	菌血症	1	0	1
	気管支炎	1	1	2
	喉頭炎	1	0	1
	肺炎	2	0	2
臨床検査		4	0	4
	血中ビリルビン増加	1	0	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0	1
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0	1
	トランスアミナーゼ上昇	1	0	1
代謝および栄養障害		1	1	2
	糖尿病	1	0	1
	低血糖症	0	1	1
神経系障害		0	1	1
	意識消失	0	1	1
腎および尿路障害		1	0	1
	腎不全	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		11	13	24
	喘息	0	1	1
	気管支痙攣	1	3	4
	咳嗽	3	2	5
	咽喉乾燥	0	1	1
	呼吸困難	3	3	6
	低酸素症	1	0	1

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
	上気道分泌増加	1	0	1
	喉頭浮腫	1	0	1
	呼吸停止	1	0	1
	呼吸窮迫	0	1	1
	低音性連続性ラ音	0	1	1
	咽喉刺激感	0	1	1
皮膚および皮下組織障害		1	2	3
	点状出血	1	0	1
	全身性そう痒症	0	1	1
	全身性皮疹	0	1	1

*: 副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

** : 合併症、既往歴、併用被疑薬、併用薬剤を検索し、経過中の関連用語を確認することにより該当症例を抽出した。

「リレンザ安全性情報」:「透析患者等の腎機能が特に低下している患者に対する安全性情報」
として情報提供されている資料

透析患者等の腎機能が特に低下している患者に関する安全性情報

①腎機能障害患者における薬物動態

国内外において、透析患者等の腎機能が特に低下している者（以下、腎機能障害患者）においてリレンザを吸入投与したときの血中濃度の関係（薬物動態）を測定した臨床試験および製造販売後調査はありませんでした。

以下に、腎機能障害患者でこれまでに報告された、リレンザと因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）の一覧をそれぞれお示しいたします。

②国内の腎機能障害患者における副作用発現状況

本剤の国内での承認（1999年12月）以降に収集された自発報告^{注1}において、透析患者での副作用の報告はありませんでした。また、腎機能障害患者での副作用の報告は3例7件で、このうち、小児患者における副作用の報告は、2例4件でした。

なお、腎機能障害（ネフローゼ）を有する妊婦への投与が1例ありましたが、副作用は認められませんでした。また、使用成績調査で透析患者への投与が1例ありましたが副作用の発現は認められませんでした。

● 国内の腎機能障害患者における副作用の内訳

腎機能障害の内訳は、ネフローゼ症候群2例（小児1例）、腎移植後の慢性腎不全1例（小児1例）でした。

器官別大分類	副作用名 (PT)	重篤 (件数)	非重篤 (件数)	合計 (件数)
全身障害および投与局所様態		-	1	1
	顔面浮腫	-	1	1
感染症および寄生虫症		1	-	1
	胃腸炎	1	-	1
臨床検査		1	-	1
	薬物濃度増加	1**	-	1
神経系障害		1	-	1
	意識レベルの低下	1**	-	1
精神障害		-	1	1
	感情不安定	-	1**	1
腎および尿路障害		2	-	2
	腎機能障害	1**	-	1
	ネフローゼ症候群	1	-	1

*:副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

** :小児での発現

③海外の腎機能障害患者における副作用発現状況

本剤の海外での承認（1999年2月）以降に収集された自発報告^{注)}において、透析患者での副作用の報告は1例2件でした。

● 海外の透析患者における副作用の内訳

器官別大分類	副作用名 (PT) *	重篤 (件数)	合計 (件数)
感染症および寄生虫症		2	2
	敗血症性ショック	1	1
	重複感染	1	1

*:副作用名は MedDRA (ICH 国際医療用語集日本語版) ver. 12.0 の基本語 (PT) を使用

注): 本情報は自発報告であるため、以下の点についてご留意下さい。

- 多くの場合、自発報告の情報は完全なものではありません。
- リンザが投与された患者の正確な人数は不明です。
- 自発報告では、有害事象と薬剤との関連性は報告されないことが多く、関連性が報告されない場合、もしくは、「不明」と報告された場合には、規制当局への報告上、「関連有り」として取り扱っております。必ずしも薬剤との関連性がない有害事象も「関連有り」と扱われるため、表中の副作用数は増加する傾向になります。

《参考：重篤な副作用の定義》

1. 副作用による死亡
2. 死亡につながるおそれのある症状 (Life-threatening)
3. 治療のために入院又は入院期間の延長が必要となる症状
4. 障害
5. 1~4 に準じて重篤である症状
6. 後世代における先天性の疾病または異常