

【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。

薬効分類 抗インフルエンザウイルス剤 日本標準品分類番号 87625 承認番号 21200AMY00238 販売開始年月 2001年2月
販売名 タミフル カプセル75 Tamiflu 製造販売会社 中外製薬株式会社 効能追加年月 2004年7月
一般名 オセルタミビルリン酸塩 (Oseltamivir Phosphate) カプセル 薬価基準 記載 (治療:2001年2月) (健保等一部限定適用) 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

組成・性状
販売名 タミフルカプセル75
有効成分・含有量 オセルタミビルリン酸塩98.5mg (オセルタミビルとして75mg)
添加物 内容物:部分アルファ化デンプン、ポリビニルピロリドン、クロスカルメロースナトリウム、タルク、フマル酸ステアリン酸ナトリウム
カプセル:ゼラチン、黒酸化鉄、酸化チタン、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム
色 剤形 外形 長さ 平均重量
キャップ ボディ 硬カプセル (2号) R0CBE 75mg 約17.8mm 約230mg
淡黄色 明るい灰色

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

用法用量
1. 治療に用いる場合
通常、成人及び体重37.5kg以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日2回、5日間経口投与する。
2. 予防に用いる場合
通常、成人及び13歳以上の小児にはオセルタミビルとして1回75mgを1日1回、7-10日間経口投与する。
＜参考＞

対象	治療	予防
成人及び体重37.5kg以上の小児	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
成人及び13歳以上の小児	1回75mg 1日2回	1回75mg 1日1回
投与方法	5日間経口投与	7-10日間経口投与

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

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(7.1%)、嘔吐(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たことがあるので、観察を十分に行い、尋常性麻疹、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の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮剥離症候群(Lyell症候群)(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮剥離症候群(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。
(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	頻度不明	0.5%以上
皮膚	発疹、麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹、皮下出血	
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、便秘、血便、メラナ、吐血、消化性潰瘍	
精神神経系	興奮、振戦、しびれ、嗜眠	
循環器	上室性頻脈、心室期外収縮、心電図異常(ST上昇)、動悸	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇
腎臓		蛋白尿、蛋白性
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)、結膜炎	
その他	疲労、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血	血中プロテアゼ増加、背部痛、胸痛

ドライシロップ剤

頻度不明	5%以上	5%未満
皮膚	発疹、麻疹、紅斑(多形紅斑を含む)、痒疹、皮下出血	
消化器	口唇炎、口内炎(潰瘍性を含む)、嘔吐(24.3%)、下痢(20.0%)、嘔気、腹痛、嘔吐	
精神神経系	嗜眠	
循環器	上室性頻脈、心室期外収縮、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) 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う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)の低下で、種々の基礎疾患を有することが多いため、状態を観察しながら投与すること(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、「薬物動態」の項参照)。
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験(ラット)で胎盤過渡性が報告されている。〕
(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。〕
6. 小児等への投与
(1) 1歳未満の小児(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、国外での健康増進を対象としたカプセル剤による第Ⅰ相臨床試験において、1回200mg以上の投与により嘔気、嘔吐、めまい(浮動性眩暈)が報告されている。
8. 適用上の注意
薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕
9. その他の注意
(1) 国内で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、糖尿病が増加したとの報告が認められた。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て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呼吸器疾患患者を対象とした第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使用した経験はない。
(6) 国外で実施されたカプセル剤による第Ⅲ相予防試験において、6週間を超えて投与した経験はない。
(7) 幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、オセルタミビル投与量は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。
(8) 幼若ラットの単回経口投与トキシコキネティクス試験において、薬性が認められなかった用量におけるオセルタミビル/血漿/尿中のAUC比は、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。

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。
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。

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること
●薬物動態、その他の詳細については、製品添付文書をご参照ください。 http://www.chugai-pharm.co.jp
2009年9月改訂

警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

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	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、サッカリンナトリウム水和物、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、デキストリン、中鎖脂肪酸トリグリセリド、香料
性状	本品は白色～淡黄色の顆粒又は塊のある顆粒である。本品10gに水40mLを加え約15秒間激しく振り混ぜるとき、白色～淡黄色の均一な懸濁液である。

用法・用量

通常、成人にはオセルトミビルとして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炎、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(痛痒性を含む)、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	目の異常(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(痛痒性を含む)、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	目の異常(視野障害、霧視、複視、眼痛等)、結膜炎		
その他	耳の障害(灼熱感、耳痛等)、発熱、低体温、浮腫、不正子宮出血		鼻出血

注2) 国内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>

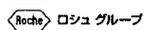
中外製薬株式会社 ホームページ
<http://www.chugai-pharm.co.jp/>

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