



平成21年11月11日

各 医 師 会

感染症危機管理担当理事 殿

福 岡 県 医 師 会
感染症危機管理担当理事
原 口 宏 之
(公 印 省 略)

新型インフルエンザに係るタミフル等に関するQ&Aについて

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の入手が困難となること
が懸念されていることから、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部より、「新
型インフルエンザに係るタミフル等に関するQ&A」が取りまとめられた旨、日本医
師会より別添のとおり通知がありましたのでご連絡いたします。

つきましては、貴会におかれましても本件についてご了知いただき、会員各位への
周知方よろしくお願い申し上げます。

また、中外製薬より、「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」（冊子）等を、各医療機関、調剤薬局に配布する旨連絡がありまし
たので、ご参考までにお送りいたします。

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 毛利康茂
新型インフルエンザ対策委員会
会長 丸山 泉

(地Ⅲ169F)

平成21年11月9日

都道府県医師会

感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長

飯 沼 雅 朗

新型インフルエンザに係るタミフル等に関するQ&Aについて

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

タミフルドライシロップの入手が困難な場合の取扱いにつきましては、5月26日付厚生労働省保険局医療課事務連絡「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」にて周知され、現在も同様の取扱いで行うこととされております。

今般、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の入手が困難となることが懸念されていることから、別添のとおり、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部より、各都道府県等衛生主管部（局）宛、新型インフルエンザに係るタミフル等に関するQ&Aについて事務連絡がなされ、本会に対しても、情報提供がありました。

つきましては、貴会におかれましても、本件についてご了知いただき、貴会管下郡市区医師会、関係医療機関に対し、周知方よろしくご高配のほどお願い申し上げます。

事 務 連 絡

平成 21 年 11 月 6 日

各 $\left(\begin{array}{l} \text{都道府県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特別区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）御中

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に係るタミフル等に関する Q & A について

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の入手が困難となることが懸念されています。

タミフルドライシロップの入手が困難な場合の取扱いについては、5 月 26 日付け保険局医療課事務連絡「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」にて周知されているところですが、現在も同様の取扱いで行うこととしており、その取扱い及び薬局に係る Q & A を別添にまとめたので貴職におかれましては、貴管内の医療機関、薬局等に対して周知いただきますようお願い申し上げます。なお、医薬食品局総務課及び保険局医療課と協議済みであることを申し添えます。

(別添)

問1 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、当該薬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。

問2 問1のようにタミフルカプセル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、保険薬局は自家製剤加算を算定できるのか。また、入院中の患者に対して同様の調剤をした上で投薬を行った場合には、保険医療機関は院内製剤加算を算定できるのか。

(答) タミフルドライシロップ3%が入手困難な場合であれば、それぞれ算定できる。

問3 新型インフルエンザに係る医療提供体制の確保の一環として、薬局が夜間・休日営業の地域輪番・当番制に参加する場合に、薬事法に基づく営業時間の変更の届出は必要か。

(答) 薬局の営業時間変更に係る都道府県知事への届出は、「通常の営業日及び営業時間」について求めているものであり、新型インフルエンザに係る体制確保の一環として夜間・休日営業の地域輪番・当番の体制をとる場合においては、変更届の提出は行わなくても差し支えない。

なお、各薬事担当部局においては、新型インフルエンザに係る医療提供体制に関する担当部局や地域薬剤師会等から輪番・当番体制に関する情報を得るなど、その把握に努められたい。

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出来ます。可能な限り発病早期からの治療開始が最も重要です。

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年9月18日 事務連絡

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

新型インフルエンザの診断と治療について

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

記

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

【日本感染症学会の提言】

平成21年9月15日

日本感染症学会提言

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

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

● 妊婦の方への投与について

添付文書では妊婦、産婦、授乳婦等へのオセルタミビルリン酸塩(タミフル)投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与していますが、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する新型インフルエンザ(H1N1)感染に対する対応Q&A」

(医療関係者対象 9月7日)

日本産科婦人科学会 平成21年9月28日

日本産婦人科医会 平成21年9月15日

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

A1: 妊婦は重症化しやすく、また死亡率が高いことが強く示唆されています。

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

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

守る」ことである。以上のようなことを説明し、ワクチン接種の必要性について理解して頂きます。ワクチンの安全性に関しては以下を参照して下さい

(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)。

Q3: インフルエンザ様症状が出現した場合の対応については？

A3: 発熱があり、周囲の状況からインフルエンザが疑われる場合には、「できるだけ早い(可能であれば、症状出現後48時間以内)タミフル服用開始が重症化防止に有効である」ことを伝えます。受診する病院に関しては、あらかじめ決めておくよう指導します。妊婦から妊婦への感染防止という観点から妊婦が多数いる場所(例えば産科診療施設)への直接受診は避けるよう指導します。これはあくまでも感染妊婦と健康な妊婦や褥婦との接触を避ける意味であり、「接触が避けられる環境」下での産科施設での感染妊婦の診療は差し支えありません。妊婦には一般病院を受診する際にも事前に電話するよう指導します。また、マスク着用の上、受診することを勧めます。一般病院へのアクセスが種々の理由により時間がかかる、あるいは困難と判断された場合にはかかりつけ産婦人科医が対応します。当然ですが、産科的問題(切迫流・早産様症状、破水、陣痛発来、分娩など)に関しては、新型インフルエンザが疑われる場合であっても、重症でない限り、かかりつけ産婦人科施設が対応します。ただし、院内感染防止対策に関しては最大限の努力を払い、感染妊婦と職員あるいは健康な妊婦・褥婦間に濃厚接触があったと考えられる場合は、濃厚接触者に対して速やかにタミフル、あるいはリレンザの予防投与を考慮します。

A型インフルエンザ感染が確認されたら、ただちにタミフルを投与します。妊婦には、「発症後48時間以内のタミフル服用開始(確認検査結果を待たず)が重症化防止に重要」と伝えます。新型インフルエンザであっても簡易検査でしばしばA型陰性の結果となることに注意が必要です。基礎疾患があり、インフルエンザが疑われる患者には簡易検査の結果いかんにかかわらずタミフルを投与すべきとの意見もあります。妊婦は基礎疾患がある患者と同等以上に重症化ハイリスク群と考えられていますので、周囲の状況や患者症状からインフルエンザが疑われる場合には簡易検査結果いかんにかかわらず同意後、躊躇なくタミフルを投与します。

Q4: インフルエンザ重症例とはどういう症例をさすのでしょうか？

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

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

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

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

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

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

A7: 米国疾病予防局の推奨

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

1. タミフルの場合

予防投与: 75mg 錠 1日1錠(計75mg) 10日間

治療のための投与: 75mg 錠 1日2回(計150mg) 5日間

2. リレンザの場合

予防投与: 10mgを1日1回吸入(計10mg) 10日間

治療のための投与: 10mgを1日2回吸入(計20mg) 5日間

Q8: 予防投与した場合、健康保険は適応されるのでしょうか?

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

Q9: 分娩前後に発症した場合は?

A9: タミフル(75mg 錠を1日2回、5日間)による治療をただちに開始します。また、母親が分娩前7日以内あるいは分娩後に発症した場合、母児は可能なかぎり別室とし、児も感染している可能性があるため、厳重に経過観察します。児が感染した場合、想定される症状としては「活気不良、哺乳不良、多呼吸・酸素飽和度の低下などの呼吸障害、無呼吸発作、発熱、咳・鼻汁・鼻閉などの上気道症状、易刺激性」があるので、これらの有無に注意します。これらが出現した場合には直ちに簡易検査を行います。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ことが必要です。

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

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

【オセルタミビルリン酸塩(タミフル)を服用した妊婦関連の論文】

I. 「オセルタミビルリン酸塩服薬妊婦の妊娠転帰に関する症例集積調査」

虎の門病院 産婦人科・薬剤部 林 昌洋 他 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。今回の調査は対照群のない症例集積検討で限りはあるが、一般集団を大きく上回る流産、先天異常の好発はみられなかった。

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/ブリスター) 1回10mg(2ブリスター)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>.

【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 オセルタミビルリン酸塩の薬理作用および体内動態
 梶 幸宏 ほか：化学療法の領域 17: 103, 2001

A. 透析患者における薬物動態

クレアチニンクリアランス5mL/分未満の末期腎障害を有する患者24例(血液透析患者12例、腹膜透析患者12例)に対しタミフルカプセル75を単回投与し、それぞれ血液透析及び腹膜透析を実施したときの薬物動態を検討した。血液透析患者は透析48時間前に服薬し、服薬後48-52時間に初回透析を実施、採血は2回目の透析直前(92時間)まで行われた。一方、腹膜透析患者は1日4回、投薬後5、10、15及び24時間に透析液を交換し、採血は投与後72時間まで行われた。

(1) 腹膜透析

腹膜透析患者群におけるRo64-0802(タミフル活性体)のCmaxの平均は1,885ng/mL、AUC₀₋₉₆の平均は108,998ng・h/mLで、それぞれ腎機能正常患者における蓄積定常時Cmax(348ng/mL)、AUC₀₋₉₆(21,752ng・h/mL)の5倍であった。

投与5日後の予測値によるRo64-0802血漿中濃度は314ng/mLであり、タミフルに感受性の低いインフルエンザウイルス野生株B/MemphisのIC₉₈(100ng/mL)に比較して、高い血漿中濃度を維持していた(図1)。

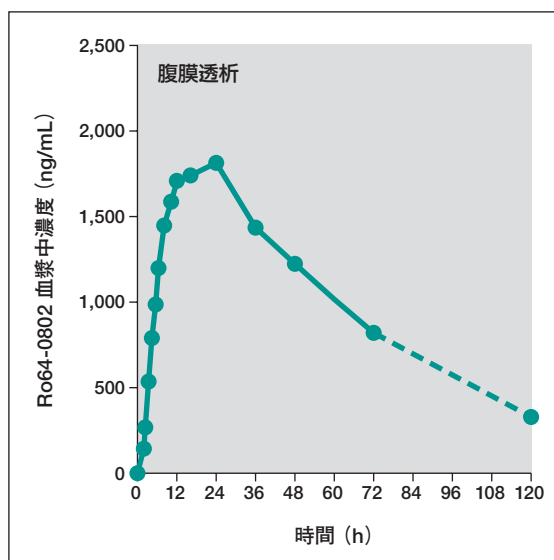
(2) 血液透析

血液透析患者群におけるRo64-0802(タミフル活性体)のCmaxの平均は2,131ng/mL、AUC₀₋₉₂の平均は106,314ng・h/mLで、腎機能正常患者の蓄積定常時のCmax(348ng/mL)の6倍、AUC₀₋₉₆(21,752ng・h/mL)の5倍であり、高度腎機能障害患者に対する反復投与による蓄積時のAUC₀₋₉₆* (129,258ng・h/mL: 投与6日目)よりも低かった。タミフルカプセル75単回投与後2回目の透析(投与後92-96時間)を経た、5日後(投与後120時間)におけるRo64-0802血漿中濃度の予測値は155ng/mLであり、タミフルに感受性の低いインフルエンザウイルス野生株B/MemphisのIC₉₈(100ng/mL)に比較して、十分高い血漿中濃度を維持していた(図2)。

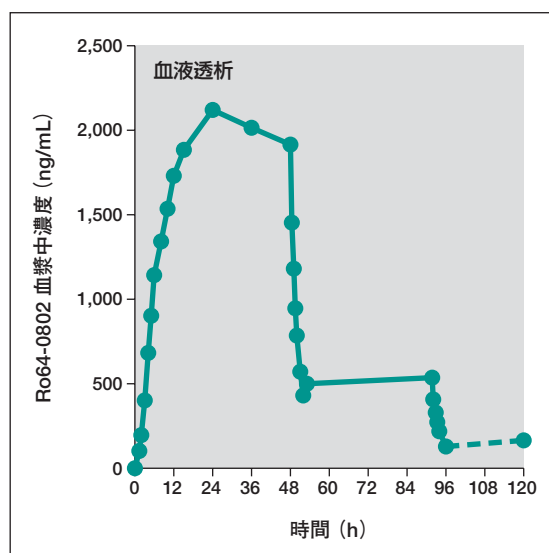
透析を必要とする末期腎障害を有する患者では、タミフルカプセル75単回投与により通常の腎機能を有する患者に比べ有意に高いRo64-0802血漿中濃度を示したものの、本試験において報告された有害事象から、実質的に安全である投与量の範囲内であると考えられた。また、血液透析(48時間間隔で2回実施)あるいは腹膜透析(1日4回実施)を実施する末期腎障害を有する患者に対し、タミフル75単回投与は5日間にわたりインフルエンザウイルスに効果を示す薬剤濃度を維持するものと考えられた。

*：腎機能障害者における体内動態試験結果について、1回投与量を75mgに換算した値。

〈図1〉腹膜透析被験者におけるRo64-0802平均血漿中濃度 (n=12)



〈図2〉血液透析被験者におけるRo64-0802平均血漿中濃度 (n=12)



●10歳代への投与について

合併症や既往歴等からハイリスク者と判断されれば10歳代であってもオセルタミビルリン酸塩(タミフル)が処方可能です。患者さんや家族の方に対して注意事項を十分に説明することが重要です。

【添付文書の記載】

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては、本剤の必要性を慎重に検討すること(<効能・効果に関連する使用上の注意>の項参照)。
2. 10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えること。
また、小児・未成年者については、万が一の事故を防止するための予防的な対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるので、上記と同様の説明を行うこと。
3. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年8月28日の事務連絡

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

「新型インフルエンザ患者数の増加に向けた医療提供体制の確保等について」 より抜粋

抗インフルエンザウイルス薬の選択

我が国の備蓄を含めた抗インフルエンザウイルス薬の供給量はタミフルが中心であり、リレンザの供給量はタミフルに比較して限定的であること。今回の新型インフルエンザの感染者は若年者に多い傾向があるが、10代の患者についても、合併症・既往歴等からインフルエンザ重症化リスクの高い患者に対し、タミフルを慎重に投与することは妨げられておらず、今回の新型インフルエンザウイルスはタミフル感受性であることやリレンザの備蓄量等も勘案して、抗インフルエンザウイルス薬の効率的な使用を考慮すること。

●タミフルドライシロップ3%が入手困難な場合の 脱カプセル対応について

厚生労働省はタミフルドライシロップ3%が入手困難な場合はタミフルカプセル75を脱カプセルし、ドライシロップ3%の用法・用量に従って投与した場合に限り薬剤料の算定も可能としています。

また、実際の調剤方法の例を日本病院薬剤師会が提示しています。

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年5月26日 事務連絡

厚生労働省保険局医療課

「新型インフルエンザに関連する診療報酬の取扱いについて」 より抜粋

【問3】 新型インフルエンザの流行によりタミフルドライシロップ3%(成分名: オセルタミビルリン酸塩)の入手が困難な場合において、当該製剤の投与対象となる患者に対して、タミフルカプセル75mgを脱カプセルし、賦形剤を加えて調剤した上で交付した場合、薬剤料の算定は可能か。

【答】 新型インフルエンザの流行によりタミフルドライシロップ3%が入手困難な場合であって、当該製剤の投与が必要な患者に対して、タミフルカプセル75mgを脱カプセルし調剤したものをタミフルドライシロップ3%の用法・用量に従い投与した場合に限り、薬剤料の算定は可能である。

この場合、脱カプセルしたタミフルカプセル75mgに係る薬剤料については、オセルタミビルの実際の投与量に相当する分(例えば、5日間でオセルタミビルとして合計262.5mg投与する場合は、タミフルカプセル75mgの3.5カプセル分)を請求するものとし、院内処方の場合には、医科レセプトの摘要欄に、院外処方の場合には調剤レセプトの摘要欄に、それぞれ「タミフルドライシロップ不足のため」等のやむを得ない事情を記載すること。

なお、タミフルドライシロップ3%の使用を優先することは当然であるが、その入手が困難であり、かつ、医療上その投与が必要と判断される状況においては、タミフルカプセル75mgを脱カプセルしてタミフルドライシロップ3%の用法・用量に従い投与することについて、本剤の服用方法や米国においても同様の方法が推奨されていることに鑑み、有効性・安全性上、ドライシロップ3%と異なるような特段の問題は生じないと考えている旨を医薬食品局審査管理課に確認済みであることを申し添える。

【日本病院薬剤師会の提言】

平成21年5月27日

日本病院薬剤師会

「新型インフルエンザの治療・予防投薬における

タミフルドライシロップが不足した場合の対応について」 より抜粋

タミフルカプセルを脱カプセルした場合、オセルタミビルは大変苦いので小さな子供に飲ませるには工夫が必要であり、乳糖や砂糖を加える、あるいはジュースにとかして飲ませるなどの説明を十分に親などにする必要があります。オセルタミビルは、薬物の代謝酵素であるチトクロームP450 (CYP)で代謝されませんし、CYPの活性にも影響を与えませんので用時にジュースなどに懸濁させて飲ませることも可能です。

調剤方法の参考例

タミフルカプセル75mg (1カプセル中オセルタミビルとして75mg含有。全量は165mg)4カプセル(300mg含有)からカプセルを外し、タミフルドライシロップ3%と同一含量になるよう乳糖で賦形し、1g中にオセルタミビルとして30mg含有する散剤を予製する。

体重に準じて2mg/kgになるよう分包する。

(仮に30mg/gの散剤10gを予製する場合(幼少児には1回2mg/kg体重、1日2回投与するので、15kgの患児の5日分に相当)は、タミフルカプセル75、4カプセルを外し、カプセル中の散剤に全量が10gとなるよう乳糖で賦形する。この散剤を1g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(%) = [(各測定時点の風袋込質量 - 開始時の風袋込質量) - (各測定時点の風袋ブランクの質量の平均値 - 開始時の風袋ブランクの質量の平均値)] ÷ 開始時の保存試料の質量 × 100
 開始時の保存試料の質量 = 開始時の風袋込質量 - 開始時の風袋ブランクの質量の平均値

3) オセルタミビル含量

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

(4) 結果

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

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

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

平均値±標準偏差

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

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

平均値±標準偏差

●ファクシミリ等による処方せんの送付及び その応需等に関するQ&A

【厚生労働省の事務連絡】

平成21年10月2日 事務連絡

厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

平成 21 年 11 月

お得意様各位

中外製薬株式会社

タミフルドライシロップ 3 % について

謹啓

時下、益々ご隆盛のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品に対し格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

現在、弊社では、新型インフルエンザによる患者数の増大を勘案した量として、平成 22 年 3 月までに新たに約 1,200 万人分のタミフル製品（タミフルカプセル 75 及びタミフルドライシロップ 3 %）を供給すべく、フル生産体制で臨んでいます。加えて、製品の偏在化等が生じないように、医薬品卸店各位とも協力の上、適正な流通に努めております。

今般、国内における新型インフルエンザは本格的な流行期となり、特に感染患者として 10 歳未満の小児を中心に全国的に拡大し、これらの感染患者はタミフルドライシロップ 3 %の投与対象であることから大幅に需要が増大しています。一方、このタミフルドライシロップ 3 %は、国内生産で月間最大供給能力 50 万人分を確保しているものの、今後、供給可能量を上回る需要が予測されます。

つきましては、タミフルドライシロップ 3 %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かれましては、タミフルカプセル 75 を脱カプセルしてタミフルドライシロップ 3 %の用法・用量に従い投与していただきたいと存じます。

なお、このことにつきましては、平成 21 年 11 月 6 日付厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務連絡「新型インフルエンザに係るタミフルに関する Q&A について」（別添）にて周知されております。

何卒、ご理解とご協力を賜りますよう重ねてお願い申し上げます。

謹白