

※※2009年10月改訂(第12版)(二:改訂箇所)
 ※2008年1月改訂(第11版)

抗インフルエンザウイルス剤

日本標準商品分類番号
 87625

※※規制区分:
 処方せん医薬品
 (注意一医師等の処方せん
 により使用すること)

リレンザ®
RELENZA®

ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー

承認番号	21100AMY00288
薬価収載	2001年2月 (健保等一部限定適用)
販売開始	2000年12月
効能追加	2007年1月
国際誕生	1999年2月

貯法:室温保存
 使用期限:包装に表示

【警告】

1. 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
2. インフルエンザウイルス感染症の予防の基本はワクチン療法であり、本剤の予防使用はワクチン療法に置き換わるものではない。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

※※【組成・性状】

成分・含量	1ブリスター中にザナミビル水和物をザナミビルとして5mg含有する。
添加物	乳糖水和物 ^{*)}
性状	両面アルミニウムのブリスター包装で、その内容物は白色の粉末である。

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

【効能・効果】

A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療及びその予防

効能・効果に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合には、抗ウイルス薬の投与が全てのA型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療には必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
2. 本剤を治療に用いる場合、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。
3. 本剤を予防に用いる場合には、原則として、インフルエンザウイルス感染症を発生している患者の同居家族又は共同生活者である下記の者を対象とする。
 (1)高齢者(65歳以上)
 (2)慢性心疾患患者
 (3)代謝性疾患患者(糖尿病等)
 (4)腎機能障害患者
4. 本剤はC型インフルエンザウイルス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(「1. 重要な基本的注意(4)」参照)。

【用法・用量】

1. 治療に用いる場合
 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日2回、5日間、専用の吸入器を用いて吸入する。
2. 予防に用いる場合
 通常、成人及び小児には、ザナミビルとして1回10mg(5mgブリスターを2ブリスター)を、1日1回、10日間、専用の吸入器を用いて吸入する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を治療に用いる場合、発症後、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい(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. 本剤を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1.5日以内に投与を開始すること(接触後36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)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. 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対し、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること(「1. 重要な基本的注意(3)」参照)。

【使用上の注意】

※※1. 重要な基本的注意

- (1) 因果関係は不明であるものの、本剤の使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方が一事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。なお、インフルエンザ症等によっても、同様の症状が現れるとの報告があるため、上記と同様の説明を行うこと。
- (2) 高齢者、糖尿病を含む慢性代謝性疾患、高血圧を除く循環器疾患あるいは免疫低下状態の患者等に対する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。これら患者へ投与する場合には、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。
- (3) 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に対する使用経験が少ない(「臨床成績」の項参照)。
 軽度又は中等度の喘息患者(ただし、急性のインフルエンザ様症状を有さない症例)を対象とした海外の臨床薬理試験において、13例中1例に気管支痙攣が認められた。
 インフルエンザウイルス感染症により気道過敏性が亢進することがあり、本剤投与後に気管支痙攣や呼吸機能の低下がみられたという報告がある(呼吸器疾患の既往歴がない患者においても同様な報告がある)。このような症状があらわれた場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 また、気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患等の慢性呼吸器疾患のある患者に本剤を投与する場合には本剤投与後に気管支痙攣が起こる可能性があることを患者に説明することとし、必要時に使用できるよう短時間作用発現型気管支拡張剤を患者に所持させること。
 なお、慢性呼吸器疾患の治療に用いる吸入薬(短時間作用発現型気管支拡張剤等)を併用する場合には、本剤を投与する前に使用するよう指導すること。

- (4) 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。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」参照)。
- (5) 本剤投与後に失神やショック症状があらわれたとの報告がある。この失神やショック症状はインフルエンザウイルス感染症に伴う発熱、脱水等の全身状態の悪化に加え、本剤を強く吸入したこと、または長く息を止めたことが誘因となった可能性がある。患者には使用説明書に記載されている吸入法を十分に理解させ、くつろいだ状態(例えば座位等)で吸入するよう指導すること。また、このような症状があらわれた場合には、患者に仰臥位をとり安静に保つとともに、補液を行うなど適切な処置を行うこと。

※※2. 副作用
 治療:

<成人>
 国内臨床試験において、総症例291例(40mg/日111例、吸入・鼻腔内噴霧40例を含む)中、50例(17.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。使用成績調査及び特定使用成績調査5393例中、68例(1.3%)に副作用が報告された。その主なものは下痢13例(0.24%)、発疹7例(0.13%)、悪心・嘔吐7例(0.13%)、嗅覚障害6例(0.11%)であった(再審査申請時)。また、海外において、市販後に発疹、麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫等のアレルギー反応、気管支痙攣、呼吸困難が報告された。

<小児>
 国内臨床試験において、総症例145例中、3例(2.1%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。

予防:
 国内臨床試験において、総症例161例中、2例(1.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) アナフィラキシー様症状: 口腔咽頭浮腫等のアナフィラキシー様症状(頻度不明^{*)})が起こることがあるので、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。
- 2) 気管支痙攣、呼吸困難: 気管支痙攣、呼吸困難(いずれも頻度不明^{*)})が起こることがあるので、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(「1. 重要な基本的注意(3)」参照)。
- 3) 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)もしくはtoxic epidermal necrolysis: TEN)、多形紅斑: 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・TEN)、多形紅斑(いずれも頻度不明^{*)})等の重篤な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、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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1%~1%	0.1%未満
過敏症 ^{*)} 発疹	顔面浮腫、麻疹	
精神神経系	頭痛、手指のしびれ感、不眠症	
消化器	下痢、悪心・嘔吐、咽喉乾燥、口渇、口内炎、舌あられ、食欲不振、胃部不快感	
呼吸器	咳、喘鳴、鼻出血、鼻漏、痰	
感覚器	嗅覚障害	耳鳴
循環器	動悸	
全身症状	発汗、発熱、頭痛、背痛	

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
 注2) 海外での頻度: 0.01%未満
 注3) このような場合には投与を中止すること。

<海外臨床試験>

国内臨床試験でみられず海外臨床試験でみられた主な副作用は以下の通りであり、発現頻度はいずれも1%未満であった。
 失神、視力障害、喘息、気道出血、味覚障害、うつ状態、激越

3. 高齢者への投与
 高齢者に対する国内での使用経験は少ない。
4. 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、ウサギ)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。[授乳婦に対する安全性は確立していない。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。]
5. 小児等への投与
 (1) 小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること(「適用上の注意」の項参照)。
 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

6. 適用上の注意

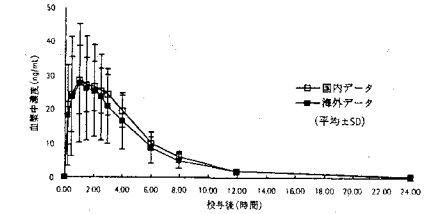
- (1) 本剤は専用の吸入器を用いて、口腔内への吸入投与にのみ使用すること。
- (2) 患者又は保護者には添付の専用吸入器(ディスクヘラ^{*)})及び使用説明書を渡し、プラセボによるデモンストラーションも含めて使用方法を指導すること。なお、小児に対しては、本剤を適切に吸入投与できると判断された場合にのみ投与すること(「小児等への投与」の項参照)。
- (3) ザナミビル水和物は吸湿性が高いので、ブリスターは吸入の直前に穴をあけること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

国内及び海外の健康成人に10mgを単回吸入投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示した。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
国内データ(n=12)	29.77±9.74	1.67±0.83	166.78±39.07	2.56±0.56
海外データ(n=12)	28.96±17.47	1.25±0.50	149.48±79.10	2.48±0.28

また、国内の健康成人に20mg^{*)}を1日2回6日間反復吸入投与、海外の健康成人に10mgを1日4回6日間反復投与したとき、蓄積性は認められなかった。
 (注)本剤の承認用量は1回10mgである。

有害事象の発現率は、ザナミビル群で39% (60/154)、プラセボ群で43% (72/167)であった。最も多くみられた事象は「喘息症状の悪化/喘息症状の増加」であり、ザナミビル群で7% (11/154)、プラセボ群で14% (24/167)であった。

いずれかの群で5例以上発現した有害事象
(海外治療試験：ハイリスク患者)

有害事象	プラセボ群 n=167	ザナミビル20mg/日群 n=154
有害事象発現例数	72 (43%)	60 (39%)
喘息症状の悪化/喘息症状の増加	24 (14%)	11 (7%)
気管支炎	11 (7%)	7 (5%)
嘔吐	5 (3%)	5 (3%)
めまい	3 (2%)	5 (3%)
肺炎	1 (1%)	6 (4%)
下気道感染症	5 (3%)	0
咳	6 (4%)	0

また、ハイリスク患者のうち慢性呼吸器疾患を有している集団(ザナミビル群109例、プラセボ群113例)での有害事象の発現率は、ザナミビル群で41% (45/109)、プラセボ群で45% (51/113)、65歳以上の高齢者の集団(ザナミビル群36例、プラセボ群40例)においては、ザナミビル群で39% (14/36)、プラセボ群で45% (18/40)と、いずれの集団においてもザナミビル群はプラセボ群を上回らなかった。

- (3) 海外における小児を対象とした臨床試験成績⁹⁾
5~12歳までの小児を対象とした治療投与試験を、成人を対象とした治療投与試験と同様の用法・用量(ザナミビル20mg/日吸入、5日間投与)で実施した。主要評価項目であるインフルエンザ主要症状の軽減(体温(耳内)37.8℃未満、咳「なし」又は「軽度」、筋肉痛・関節痛、咽頭痛、熱感・悪寒及び頭痛「なし」少々症状があるが気にならない状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義)までに要した日数(中央値)は、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団において、ザナミビル投与群がプラセボ投与群に比し有意に短かった(p<0.001)。

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
(海外治療試験：小児)

解析集団	ザナミビル 20mg/日群	プラセボ群	日数の差	P値 (95%信頼区間)
インフルエンザウイルスの感染が確認された症例	40日(n=164)	5.25日(n=182)	1.25日	<0.001 (0.5, 2.0)

2. 海外予防試験成績
(1) 家族内における感染予防(海外)

家族内においてインフルエンザ感染症患者が確認されたから、家族全員(5歳以上)をザナミビル10mg/日1回又はプラセボ1日1回、10日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザウイルス感染が確認された患者が1例以上認められた家族の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス感染症患者が1例以上認められた家族の割合(海外予防試験)

試験	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	P値
NAI3001	4% (7/169家族)	19% (32/168家族)	<0.001
NAI3003	4% (10/245家族)	19% (46/242家族)	<0.001

- (2) 同一地域に居住している被験者における感染予防(海外)
インフルエンザ感染症の発生が認められている地域を対象に、ザナミビル10mg/日1回又はプラセボ1日1回、28日間吸入のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、インフルエンザ様症状の発現(口腔体温37.8℃以上又は発熱感、咳、頭痛、咽頭痛、筋肉痛のうち2つ以上の症状の発現)及びインフルエンザ感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザウイルス感染症患者の割合(海外予防試験)

試験*	ザナミビル 10mg/日群	プラセボ群	P値
NAI3005	2.0% (11/553)	6.1% (34/554)	<0.001
NAI3004	0.2% (4/1678)	1.4% (23/1685)	<0.001

*NAI3005：共通の大学に属する18歳以上の者を対象とした試験。

NAI3004：共通のコミュニティーに属する高齢者(65歳以上)、糖尿病を有する患者、慢性呼吸器疾患又は慢性心疾患患者等のハイリスク患者を対象とした試験。

- (3) 介護施設内における感染予防(海外)
インフルエンザ感染症の発生が認められている介護施設の入所者を対象に、ザナミビル10mg/日1回又は対照群1日1回、14日間投与のいずれかに割り付け、予防効果を比較した。その結果、新たな症状又は症候を発生し、インフルエンザ感染が確認された患者の割合は、以下のとおりであった。

インフルエンザ感染症患者の割合(海外予防試験)

試験	ザナミビル 10mg/日群	対照群*	P値
NAI3003	4% (7/184)	8% (16/191)	0.085
NAI3004	6% (15/240)	9% (23/249)	0.355

*NAI3003：A型インフルエンザに対してリマントジン、B型インフルエンザに対してプラセボを投与。
NAI3004：A型インフルエンザ及びB型インフルエンザのいずれに対してもプラセボを投与。

<本邦にて実施された市販後調査成績>
インフルエンザウイルス感染症に対する本剤の有効性を確認するために、インフルエンザ迅速診断キットの検査結果が陽性であった15歳以上の成人患者を対象とした市販後調査を実施した。その結果、本剤投与群及びリネコセルタミビル投与群における有効性に関する以下の各評価項目の中央値に差はみられなかった。

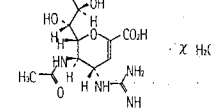
- (1) インフルエンザ主要症状が軽減するまでの所要日数
インフルエンザ主要症状(さむけ・発汗、頭痛、のどの痛み、筋肉又は関節の痛み、咳)が軽減するまでの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=421)、リネコセルタミビル投与群(n=341)とも3日であった。
- (2) 解熱までの所要日数
解熱(体温37.0℃未満)までの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=387)、リネコセルタミビル投与群(n=312)ともに2日であった。
- (3) インフルエンザ主要症状軽減及び解熱までの所要日数
インフルエンザ主要症状の軽減及び解熱までの所要日数(中央値)は、本剤投与群(n=359)、リネコセルタミビル投与群(n=288)ともに3日であった。

【薬効薬理】

1. in vitroでの有効性
A型あるいはB型インフルエンザウイルスを感染させたMadin Darbyイヌ腎臓細胞に対して、ザナミビルは用量依存的な抗ウイルス作用を示し、そのIC₅₀値はA型に対して0.004 μM~16 μM、B型に対して0.005 μM~13 μM、IC₉₀値はA型に対して0.065 μM~>100 μM、B型に対して0.065 μM~8.6 μMであった。
2. 動物モデルでの有効性
A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたマウスに対し、ザナミビルの鼻腔内投与はマウス肺中のウイルス力価を用量依存的に低下させた¹⁾。また、A型あるいはB型インフルエンザウイルスを鼻腔内に接種し感染させたフェレットに対して、ザナミビルの鼻腔内投与は鼻腔内洗浄液中のウイルス力価を用量依存的に低下させ、発熱を抑制した²⁾。
3. 作用機序
ザナミビルは、インフルエンザウイルス表面に存在する酵素ノイラミニダーゼの選択的な阻害薬であり、A型インフルエンザウイルスで知られている全てのサブタイプのノイラミニダーゼ及びB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼを阻害した³⁾。ウイルスノイラミニダーゼは新しく産生されたウイルスが感染細胞から遊離するのに必要であり、さらに、ウイルスが粘膜を通して気道の上皮細胞に接近するのに必要である可能性がある。ザナミビルは細胞外から作用し、この酵素を阻害することで気道の上皮細胞から感染性のインフルエンザウイルスが遊離するのを阻害し、A型及びB型インフルエンザウイルスの感染の拡大を阻止すると考えられる。
4. 耐性
急性インフルエンザ感染に対するザナミビルの効果を検討した海外第II相⁹⁾及び第III相臨床試験¹⁰⁾並びに予防効果を検討した海外臨床試験¹¹⁾で、300例以上の患者から分離したインフルエンザウイルス株においてザナミビルに対する感受性の低下した株は認められなかった。これまでのところ、B型インフルエンザ感染症の免疫力の低下した小児にザナミビルを2週間投与した1症例において、ザナミビル耐性株発現の報告がある¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ザナミビル水和物(Zanamivir Hydrate)
化学名：(+)-(4S,5R,6R)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1R,2R)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylic acid hydrate
分子式：C₁₂H₂₀N₄O₇ · X H₂O
構造式：



性状：白色の粉末である。
水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)、アセトニトリル又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
0.0075mol/l硫酸溶液にやや溶けにくい。
放 吸湿性である。

分配係数(logP)：ザナミビルは両性イオンを形成するため、分配係数の測定は不可能だった。

【取扱い上の注意】

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。

【承認条件】

- 1) 本剤を使用する患者に対しては、吸入器具の取扱いについて、プラセボを使用したデモンストラーション等の服薬指導を含めて、医療従事者が十分な情報伝達を行えるよう必要な措置を講じること。
- 2) 海外で実施中のハイリスク患者を対象とした臨床試験の成績は、随時、規制当局に報告すること。
- 3) 海外で実施中の本剤の耐性化の調査結果は、随時、規制当局に報告すること。
- 4) 海外において、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意の変更が行われた場合には、速やかに規制当局に報告した上、医療現場に適切な情報伝達を行うこと。

【包装】

リレンザ：(4リスター×5)×1

※【主要文献】

- 1) Cass L.M.R., et al. : Clin Pharmacokinet, **36** (Suppl.1), 1-11 (1999)
- 2) Daniel, M.J., et al. : Clin Pharmacokinet, **36** (Suppl.1), 41-50 (1999)
- 3) Hedrick J.A., et al. : Pediatric Infect Dis J, **19**, 410-417 (2000)
- 4) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **38**, 2270-2275 (1994)
- 5) Ryan D.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **39**, 2583-2584 (1995)
- 6) von Itzstein, M., et al. : Nature, **363**, 418-423 (1993)
- 7) Woods J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **37**, 1473-1479 (1993)
- 8) Gubareva L.V., et al. : Virology, **212**, 323-330 (1995)
- 9) Barnett J.M., et al. : Antimicrob Agents Chemother, **44**, 78-87 (2000)
- 10) Boivin G., et al. : J Infect Dis, **181**, 1471-1474 (2000)
- 11) Hayden F.G., et al. : N Eng J Med, **343**, 1282-1289 (2000)
- 12) Gubareva L.V., et al. : J Infect Dis, **178**, 1257-1262 (1998)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
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)

gsk GlaxoSmithKline

※製造販売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
http://www.glaxosmithkline.co.jp

貯法: 室温保存
使用期限: 包装に表示の使用期限内に使用すること
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

精神活動改善剤
パーキンソン症候群治療剤
抗A型インフルエンザウイルス剤
*処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

シンメトレル錠50mg
シンメトレル錠100mg
シンメトレル細粒10%
Symmetrel®
アママンタジン塩酸塩製剤

承認番号, 錠50mg, 錠100mg, 細粒10%の承認番号と有効期限表



【用法及び用量に関する使用上の注意】

- 1. 本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるため、腎機能が低下している患者では、血漿中濃度が高くなり、意識障害、精神症状、痙攣、ミオクローヌ等の副作用が現れることがあるので、腎機能の程度に応じて投与期間を延長するなど、慎重に投与すること。

クレアチニンクリアランス(mL/min/1.73m²)と投与期間(100mg/回)の関係表

注) 上記は外国人における試験に基づく目安であり、本剤の国内で承認されている用法及び用量とは異なる。

- 2. 「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を投与する場合、投与期間は、臨床効果及び副作用の程度を考慮しながら慎重に決定するが、投与12週で効果が認められない場合には投与を中止すること。
- 3. 「A型インフルエンザウイルス感染症」に本剤を投与する場合
(1) 発症後に用いる場合
発症後は可能な限り速やかに投与を開始すること(発症後48時間以降に開始しても十分な効果が得られないとされている)。また、耐性ウイルスの発現を防ぐため、必要最小限の期間(最長でも1週間)の投与にとどめること。

【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現れることがあり、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。){禁忌}、【用法及び用量に関する使用上の注意】、【薬物動態】の項参照)
- (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。){警告}の項参照)
- (6) 閉塞性隅角緑内障の患者(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(15歳以上の高齢者への投与)の項参照)
- 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
原因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出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万一の事故を防止するための予防的対応として、本剤による治療が開始された後は、①異常行動の発現のおそれがあること、②自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行うこと。
なお、インフルエンザ脳症等によっても、同様の症状があらわれるとの報告があるため、上記と同様の説明を行うこと。

- (2) 「パーキンソン症候群又は脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に本剤を用いる場合
本剤の投与を急に中止した場合、パーキンソン症状の悪化、悪性症候群、カクトニー(緊張病)、錯乱、失見当識、精神状態の

- 悪化、せん妄があらわれることがあるので、本剤の投与を中止する場合には、徐々に減量すること。){4. 副作用(1)}の項参照)
- (3) 本剤増量により特に中枢神経系の副作用(睡眠障害、幻覚等)の発現頻度が高くなる傾向があるので注意すること。){4. 副作用(2)}の項参照)
- (4) めまい、あらつらさ、立ちくらみ、霧視があらわれることがあるので、自動車の運転、機械の操作、高所作業等危険を伴う作業に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用
*併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等、臨床症状・措置方法、機序・危険因子の相互作用表

- 4. 副作用
脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善における副作用調査
総症例6,813例中396例(5.8%)に760件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器78件(1.1%)、精神/神経系201件(3.0%)、78件(1.1%)、皮膚15件(0.2%)、全身症状9件(0.1%)、泌尿器系20件(0.3%)、心・血管系9件(0.1%)等であった。

投与量別(1日平均投与量)副作用発現頻度は150mg以下5,511例中271例(4.9%)、151mg以上841例中105例(12.5%)であった。(承認時まで及び再審査終了時までの集計)
パーキンソン症候群における副作用調査
総症例2,278例中534例(23.4%)に959件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系292件(12.8%)、精神/神経系370件(16.2%)、皮膚23件(1.0%)、全身症状71件(3.1%)、泌尿器系7件(0.3%)、心・血管系22件(1.0%)、筋骨格系4件(0.2%)、呼吸器系2件(0.1%)、感覚器系11件(0.5%)、その他33件(1.4%)であった。
(承認時まで及び新薬開発中の副作用頻度のまとめの集計)
A型インフルエンザウイルス感染症における副作用調査
総症例数3,084例中74例(2.4%)に112件の副作用が認められ、器官別の発現頻度は、消化器系27例(0.9%)、中枢・末梢神経系21例(0.7%)、精神/神経系21例(0.7%)、肝臓・胆管系障害6例(0.2%)、一般的な全身障害4例(0.1%)、泌尿器系障害3例(0.1%)等であった。(再審査終了時までの集計)

- (1) 重大な副作用
*1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%未満): 急激な減量又は中止により、高熱、意識障害、高度の筋硬直、不随意運動、ショック状態等があらわれることがあるので、このような場合には再投与後、漸減し、体冷却、水分補給等の適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)の上昇がみられることが多く、またミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
なお、投与継続中にも同様の症状があらわれることがある。
- 2) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮剥離症(Lyell症候群)(頻度不明): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮剥離症(Lyell症候群)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。
- 3) 視力低下を伴うびまん性表在性角膜炎、角膜上皮浮腫様症状(頻度不明): 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。

【警告】

- 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(効能又は効果に関連する使用上の注意)の項参照)
1) 効能は、医師が特に必要と判断した場合にはのみ投与すること。
2) 本剤を治療に用いる場合は、本剤の必要性を慎重に検討すること。
3) 本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮すること。
4) 本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果が無い。
5) インフルエンザの予防や治療に短期投与中の患者で自殺企図の報告があるので、精神障害のある患者又は中枢神経系に作用する薬剤を投与中の患者では治療上の有益性が危険性を上回ることを判断される場合のみ投与すること。
- 2. てんかん又はその既往歴のある患者及び痙攣素因のある患者では、発作を誘発又は悪化させることがあるので、患者を注意深く観察し、異常が認められた場合には減量する等の適切な措置を講ずること。
- 3. 本剤には、催奇形性が疑われる事例報告があり、また、動物実験には、発育阻害の報告があるため、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。

【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、ミオクローヌ等の副作用が現れることがある。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。){4. 副作用}、【薬物動態】の項参照)
- 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

成分・含量、添加物、性状、外形、識別コード、大きさ(約)の表

【効能又は効果】

- パーキンソン症候群
脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善
A型インフルエンザウイルス感染症
(効能又は効果に関連する使用上の注意)
「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
1. 本剤は、医師が特に必要と判断した場合にのみ投与すること。
例えば、以下の場合に投与を考慮することが望ましい。
A型インフルエンザウイルス感染症に罹患した場合に、症状も重く死亡率が高いと考えられる者(高齢者、免疫不全状態の患者等)及びそのような患者に接する医療従事者等。
- 2. 本剤を治療に用いる場合は、抗ウイルス薬の投与が全てのA型インフルエンザウイルス感染症の治療に必須ではないことを踏まえ、本剤の使用の必要性を慎重に検討すること。
- 3. 本剤を予防に用いる場合は、ワクチン療法を補完するものであることを考慮し、下記の場合にのみ用いること。
- ワクチンの入手が困難な場合
- ワクチン接種が禁忌の場合
- ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間
- 4. 本剤はA型以外のインフルエンザウイルス感染症には効果が無い。

【用法及び用量】

- パーキンソン症候群の場合
通常、成人にはアママンタジン塩酸塩として初剂量1日100mgを1~2回に分けて経口投与し、1週間後に維持量として1日200mgを2回に分けて経口投与する。
なお、症状、年齢に応じて適宜増減できるが、1日300mg 3回分経口投与までとする。
- 脳梗塞後遺症の場合
通常、成人にはアママンタジン塩酸塩として1日100~150mgを2~3回に分けて経口投与する。
なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。
A型インフルエンザウイルス感染症の場合
通常、成人にはアママンタジン塩酸塩として1日100mgを1~2回に分けて経口投与する。
なお、症状、年齢に応じて適宜増減する。ただし、高齢者及び腎障害のある患者では投与量の上限を1日100mgとすること。