

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	錠剤、細粒
規格・含量	錠50mg：1錠中 アマンタジン塩酸塩（日局）50mg含有 錠100mg：1錠中 アマンタジン塩酸塩（日局）100mg含有 細粒：1g中 アマンタジン塩酸塩（日局）100mg含有
一般名	和名：アマンタジン塩酸塩 洋名：Amantadine Hydrochloride
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	シンメトレル錠50mg・100mg 製造承認年月日：1975年4月15日 薬価基準収載年月日：1975年9月22日 発売年月日：1975年12月1日 シンメトレル細粒10% 製造承認年月日：2006年8月4日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 発売年月日：1975年12月1日
開発・製造・ 輸入・発売・ 販売会社名	製造販売元：サンファーマ株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	サンファーマ株式会社 くすり相談センター 受付時間：9時～17時30分 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） TEL：0120-22-6880 ホームページ：https://jp.sunpharma.com/

®：登録商標

本IFは2023年7月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別ごとに作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目	1	V-1 効能又は効果	8
I-1 開発の経緯	1	V-2 用法及び用量	8
I-2 製品の特徴及び有用性	1	V-3 臨床成績	9
II. 名称に関する項目	2	(1) 臨床効果	9
II-1 販売名	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
(1) 和名	2	1) 単回投与試験	10
(2) 洋名	2	2) 連続投与試験	10
(3) 名称の由来	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	10
II-2 一般名	2	(4) 検証的試験	10
(1) 和名（命名法）	2	1) 無作為化平行用量反応試験	10
(2) 洋名（命名法）	2	2) 比較試験（二重盲検等）	11
II-3 構造式又は示性式	2	3) 安全性試験	11
II-4 分子式及び分子量	2	4) 患者・病態別試験	11
II-5 化学名（命名法）	2	(5) 治療的使用	11
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	11
II-7 CAS登録番号	2	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	11
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	12
(1) 外観・性状	3	(1) 作用部位・作用機序	12
(2) 溶解性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
(3) 吸湿性	3	VII. 薬物動態に関する項目	14
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	14
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 治療上有効な血中濃度	14
(6) 分配係数	3	(2) 最高血中濃度到達時間	14
(7) その他の主な示性値	3	(3) 通常用量での血中濃度	14
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	14
III-4 有効成分の確認試験法	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	14
III-5 有効成分の定量法	3	(1) 吸収速度定数	14
IV. 製剤に関する項目	4	(2) バイオアベイラビリティ	14
IV-1 剤形	4	(3) 消失速度定数	14
(1) 剤形の区別及び性状	4	(4) クリアランス	15
(2) 製剤の物性	4	(5) 分布容積	15
(3) 識別コード	4	(6) 血漿蛋白結合率	15
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	4	VII-3 吸収	15
(5) 酸価、ヨウ素価等	4	VII-4 分布	15
IV-2 製剤の組成	4	(1) 血液－脳関門通過性	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4	(2) 胎児への移行性	15
(2) 添加物	4	(3) 乳汁中への移行性	15
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(4) 髄液への移行性	15
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	5	(5) その他の組織への移行性	15
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	6	VII-5 代謝	15
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	15
IV-7 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分	15
IV-8 溶出試験	6	子種	15
IV-9 生物学的試験法	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	15
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	6	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	15
IV-12 力価	7	VII-6 排泄	16
IV-13 容器の材質	7	(1) 排泄部位	16
IV-14 その他	7	(2) 排泄率	16
V. 治療に関する項目	8	(3) 排泄速度	16
		VII-7 透析等による除去率	16

(1) 腹膜透析	16	X. 取扱い上の注意等に関する項目	32
(2) 血液透析	16	X-1 有効期間又は使用期限	32
(3) 直接血液灌流	16	(1) 有効期間	32
		(2) 使用期限	32
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	X-2 貯法・保存条件	32
VIII-1 警告内容とその理由	17	X-3 薬剤取扱い上の注意点	32
VIII-2 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由	17	X-4 承認条件	32
VIII-3 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	18	X-5 包装	32
VIII-4 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	18	X-6 同一成分・同効薬	32
VIII-5 慎重投与内容とその理由	18	X-7 国際誕生年月日	32
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19	X-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	32
VIII-7 相互作用	20	X-9 薬価基準収載年月日	32
(1) 併用禁忌とその理由	20	X-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	32
(2) 併用注意とその理由	20	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
VIII-8 副作用	20	X-12 再審査期間	32
(1) 副作用の概要	20	X-13 長期投与の可否	32
1) 重大な副作用と初期症状	21	X-14 厚生省薬価基準収載の医薬品コード	33
2) その他の副作用	22	X-15 保健給付上の注意	33
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常（副作用として）一覧	24		
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現率	28	XI. 文献	34
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	29	XI-1 肩付きの引用文献	34
VIII-9 高齢者への投与	29	XI-2 その他の参考文献	35
VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29	XII. 参考資料	35
VIII-11 小児等への投与	30	XII-1 主な外国での発売状況	35
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
VIII-13 過量投与	30	XIII. 備考	35
VIII-14 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	30	XIII-1 その他の関連資料	35
VIII-15 その他の注意	30		
VIII-16 その他	30		
IX. 非臨床試験に関する項目	31		
IX-1 一般薬理	31		
IX-2 毒性	31		
(1) 単回投与毒性試験	31		
(2) 反復投与毒性試験	31		
(3) 生殖発生毒性試験	31		
(4) その他の特殊毒性	31		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

本剤は、A型インフルエンザウイルスに対し選択的に増殖を抑制することが発見され、1959年米国のDu Pont社において抗ウイルス剤として合成開発され、1967年より発売されている。

その後、1968年にSchwab¹⁾によりパーキンソン症候群に対して有効であることが発見され、国内では抗パーキンソン病剤として1975年に発売された。

さらに1971年Braham²⁾により、脳器質障害に伴う精神神経障害に対し有効であることが発見され、国内では最初に1976年澤田・石津ら³⁾が植物状態の患者に投与し効果がみられ、その後、体系的な臨床試験が行われ、脳梗塞に伴う意欲・自発性低下の改善効果が確認され、1987年に同効能・効果が追加承認された。なお、同効能・効果は、1999年9月の再評価結果に基づき「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に変更された。

一方で、1997年末には新型のA型インフルエンザウイルス（H5N1）の出現が報告され、A型インフルエンザの世界的な大流行が危惧された。そのため日本において、インフルエンザ対策の必要性が論じられ、1998年11月に「A型インフルエンザウイルス感染症」の効能・効果が追加承認された。

なお、2016年11月より、サンファーマ株式会社が承継、販売移管を受けた。

I-2. 製品の特徴及び有用性

パーキンソン症候群

二重盲検比較試験において、有用性が認められている。

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善

- 1) 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性の低下を改善する。
- 2) プラセボ対照比較試験において、投与後2週から効果の発現が認められた。

A型インフルエンザウイルス感染症

- 1) インフルエンザワクチンによる予防を補完するものである。
- 2) A型以外のインフルエンザ感染症には効果がない。

シンメトレルの安全性

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、消化器系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）

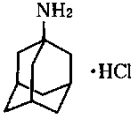
パーキンソン症候群における副作用調査

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。（承認時まで及び新開発医薬品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、消化管障害27例（0.9%）、中枢・末梢神経系障害21例（0.7%）、精神障害21例（0.7%）、肝臓・胆管系障害6例（0.2%）、一般的全身障害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）

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	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%
(2) 洋名	Symmetrel Film-coated tablet、Symmetrel Granules
(3) 名称の由来	化学構造式が左右対称 (symmetry) であることに由来している。
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	アマンタジン塩酸塩 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Amantadine (INN) Amantadine hydrochloride
II-3. 構造式又は示性式	
II-4. 分子式及び分子量	$C_{10}H_{17}N \cdot HCl$ (187.71)
II-5. 化学名 (命名法)	Tricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride 別名: 1-aminoadamantane hydrochloride
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	Exp105-1、GP-38026
II-7. CAS登録番号	768-94-5 (Amantadine) 665-66-7 (Amantadine hydrochloride)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

本品はギ酸に極めて溶けやすく、水、メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶媒	本品1gを溶かすのに必要な溶媒量 (mL)
ギ酸	0.8
水	2.6
メタノール	2.8
エタノール	3.8
エーテル	10,000以上

(測定温度20℃)

(3) 吸湿性

75%RH (25℃) で約 0.08%吸湿する。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約 310℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 10.3±0.2 (水溶液)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

- (1) 吸光度 : 207nmまでは極大吸収を示さない。
(2) pH : 水溶液 (1→5) のpHは4.0~6.0。

Ⅲ-3. 有効成分の各種条件下における安定性

- (1) 各種条件下における安定性
試験項目として外観、溶状 (1→10)、pH (1→10)、定量、赤外吸収スペクトル、類縁物質について調べた結果は下表のとおりである。

保存条件	期間	包装形態	試験結果
室温	12ヵ月	ガラス瓶密栓	変化なし
35℃	〃	〃	
45℃	6ヵ月	〃	
50℃	〃	〃	
35℃45%RH	3ヵ月	ガラス瓶開栓	
室内散光	12ヵ月	ガラス瓶密栓 (透明)	
キセノンランプ	20時間	〃	
110℃	〃	ガラス瓶密栓	

- (2) 原薬の強制分解による生成物
なし

Ⅲ-4. 有効成分の確認試験法

日局「アマンタジン塩酸塩」の確認試験による。

Ⅲ-5. 有効成分の定量法







日局「アマンタジン塩酸塩」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 製剤の区別及び性状

1) 錠 50mg、錠 100mg

シンメトレル 錠 50mg	性 状	白色のフィルムコート錠		
	外 形			
	大きさ (約)	直径 7.1mm 厚さ 3.3mm 質量 0.12g		
シンメトレル 錠 100mg	性 状	白色のフィルムコート錠		
	外 形			
	大きさ (約)	直径 8.1mm 厚さ 3.5mm 質量 0.17g		

2) 細粒 10% : 白色の細粒

(2) 製剤の物性

錠剤の崩壊時間と硬度は下表のとおりである。

	崩壊時間	硬 度
錠 50mg	約 10 分	80-90N
錠 100mg	約 10 分	100-110N

細粒の安息角、飛散性、水分は下表のとおりである。

	安息角	飛散性	水 分
細粒 10%	約 35	約 20%	約 0.6%

(3) 識別コード

シンメトレル錠 50mg : SJ211

シンメトレル錠 100mg : SJ212

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

シンメトレル錠 50mg : 1 錠中にアマンタジン塩酸塩 (日局) を50mg含有する。

シンメトレル錠 100mg : 1 錠中にアマンタジン塩酸塩 (日局) を100mg含有する。

シンメトレル細粒 10% : 1 g 中にアマンタジン塩酸塩 (日局) を100mg含有する。

(2) 添加物

シンメトレル錠50mg、シンメトレル錠100mg

添加物として8成分を含有する。

セルロース、ポビドン、第三リン酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール

シンメトレル細粒10%

添加物として2成分を含有する。

乳糖、ポビドン

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性 に対する注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下における安定性

1. 錠剤（錠50mg、錠100mg）、細粒共に試験項目として、外観、性状、確認試験（融点、薄層クロマトグラフ）、崩壊試験及び定量について調べた結果は、下表のとおりである。

	保存条件	包装形態	期間	試験結果	
錠 50mg	室温	PTP包装	36ヵ月	変化なし	
		ガラス瓶			
錠 100mg	25°C・75%RH	未包装	1ヵ月		
	室内散光	PTP包装	3ヵ月		
細粒 10%	室温	ガラス瓶	36ヵ月		変化なし
	25°C・75%RH	未包装	1ヵ月		
	室内散光	ガラス瓶	3ヵ月		

2. 無包装下での安定性試験

錠 50mg

条件	試験項目	試験開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	
25°C 75%RH シャーレ開放 (遮光)	性状	外観	白色のフィルムコート錠	変化なし	変化なし	変化なし
		色差 (ΔE)		0.40	0.67	1.14
	重量 (変化率%)	±0	+3.0	+3.6	+3.7	
	硬度 (N)	平均 84	平均 35	平均 35	平均 28	
	崩壊試験 (':分,":秒)	9'19"~10'19"	4'15"~6'38"	2'41"~4'31"	2'45"~4'47"	
	定量試験 (%)	残存率 100.0	残存率 99.8	残存率 97.7	残存率 99.3	

条件	試験項目	試験開始時	20万 Lx・hr	40万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr	
25°C 白色蛍光灯下 (1,000Lux 気密容器)	性状	外観	白色のフィルムコート錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		色差 (ΔE)		1.03	0.84	1.13	1.24
	重量 (変化率%)	±0	—	—	—	±0	
	硬度 (N)	平均 84	—	—	—	平均 86	
	崩壊試験 (':分,":秒)	9'19"~10'19"	—	—	—	9'17"~10'01"	
	定量試験 (%)	残存率 100.0	残存率 98.7	残存率 98.1	残存率 97.6	残存率 97.9	

条件	試験項目	試験開始時	1ヵ月	2ヵ月*	3ヵ月	
40°C 75%RH 遮光気密容器	性状	外観	白色のフィルムコート錠	微黄白色	—	微黄白色
		色差 (ΔE)		2.79	—	3.60
	重量 (変化率%)	±0	—	—	-0.24	
	硬度 (N)	平均 68	平均 71	—	平均 73	
	崩壊試験 (':分,":秒)	4'34"~6'52"	7'30"~11'23"	—	7'23"~11'38"	
	定量試験 (%)	残存率 100.0	—	—	残存率 101.7	

*2ヵ月経時のデータはなし

錠100mg

条件	試験項目		試験開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
25℃ 75%RH シャーレ開放 (遮光)	性状	外観	白色のフィルムコート錠	変化なし	変化なし	変化なし
		色差 (ΔE)		0.90	0.81	1.04
	重量 (変化率%)		±0	+3.0	+2.9	+3.1
	硬度 (N)		平均 101	平均 35	平均 47	平均 37
	崩壊試験 (’:分、”:秒)		9’56”~10’19”	8’58”~10’02”	8’25”~9’11”	8’17”~9’03”
定量試験 (%)		残存率 100.0	残存率 101.7	残存率 102.9	残存率 102.3	

条件	試験項目		試験開始時	20 万 Lx・hr	40 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
25℃ 白色蛍光灯下 (1,000Lux) 気密容器	性状	外観	白色のフィルムコート錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		色差 (ΔE)		1.56	1.53	1.38	1.46
	重量 (変化率%)		±0	—	—	—	-0.3
	硬度 (N)		平均 120	—	—	—	平均 117
	崩壊試験 (’:分、”:秒)		8’10”~9’06”	—	—	—	8’26”~9’30”
定量試験 (%)		残存率 100.0	残存率 100.3	残存率 100.3	残存率 99.6	残存率 99.8	

条件	試験項目		試験開始時	1 ヶ月	2 ヶ月*	3 ヶ月
40℃ 75%RH 遮光気密容器	性状	外観	白色のフィルムコート錠	微黄白色	—	微黄白色
		色差 (ΔE)		2.37	—	3.47
	重量 (変化率%)		±0	—	—	-0.06
	硬度 (N)		平均 120	平均 122	—	平均 122
	崩壊試験 (’:分、”:秒)		6’39”~9’17”	6’25”~18’34”	—	6’53”~18’16”
定量試験 (%)		残存率 100.0	—	—	残存率 100.0	

*2 ヶ月経時のデータはなし

IV-5.	調製法及び溶解後の安定性	該当しない
IV-6.	他剤との配合変化 (物理化学的变化)	シンメトレル細粒10%と配合した場合 パンピタン末 (非分包, 30℃, 92%RH) 7日後茶色、21日後濃茶色に変色
IV-7.	混入する可能性のある夾雑物	錠剤、細粒共に混入する可能性のある夾雑物はない。
IV-8.	溶出試験	試験法: 溶出試験法第2法 試験液: 水、900mL 回転数: 毎分 50 回転 規格: 50mg 錠; 30 分の溶出率 85%以上 100mg 錠; 30 分の溶出率 80%以上 細粒; 15 分の溶出率 85%以上
IV-9.	生物学的試験法	該当資料なし

IV-10.	製剤中の有効成分の確認試験法	日局「アマンタジン塩酸塩」の確認試験による。
IV-11.	製剤中の有効成分の定量法	日局「アマンタジン塩酸塩」の定量法による。
IV-12.	力価	該当資料なし
IV-13.	容器の材質	PTP : ポリ塩化ビニール、アルミ箔 バラ : 褐色ガラス瓶
IV-14.	その他	特記事項なし

V. 治療に関する項目

V-1. 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、ワクチンによる予防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ない。

（解説）

「警告」の項と同様、新型インフルエンザ対策検討会の報告^{37,38)}を踏まえ、患者の選択に関しては特に注意を喚起する必要がある。3.の項に本剤を予防に用いる際のワクチンによる予防の補完について具体的内容を記載した。また、本剤はA型インフルエンザウイルスに対しては特異的に効果を示すが、B型インフルエンザウイルスには無効とされている。³⁹⁾

V-2. 用法及び用量

- パーキンソン症候群の場合
通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として初期量1日100mgを1～2回に分割経口投与し、1週間後に維持量として1日200mgを2回に分割経口投与する。
なお、症状、年齢に応じて適宜増減できるが、1日300mgを3回分割経口投与までとする。
- 脳梗塞後遺症の場合
通常、成人にはアマンタジン塩酸塩として1日100～150mgを2～3回に分割経口投与する。
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、成人にはアマンタジン塩酸塩として1日100mgを1～2回に分割経口投与する。
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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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、ミオクロヌス等の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、慎重に投与すること。（【禁忌】、「1. 慎重投与」、「4. 副作用」、【薬物動態】の項参照）

（参考）クレアチニンクリアランスと投与間隔の目安

クレアチニンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	投与間隔 (100mg/回)
>75	12時間
35～75	1日
25～35	2日
15～25	3日

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。
 - (2) ワクチンの入手が困難な場合又はワクチン接種が禁忌の場合
地域又は施設において流行の徴候があらわれたと判断された後、速やかに投与を開始し、流行の終息後は速やかに投与を中止すること。
 - (3) ワクチン接種後抗体を獲得するまでの期間に投与する場合
抗体獲得までの期間は通常10日以上とされるが、抗体獲得後は速やかに投与を中止すること。
 - (4) 小児に対する用法及び用量は確立していないので、小児に投与する場合は医師の判断において患者の状態を十分に観察した上で、用法及び用量を決定すること。（「7. 小児等への投与」の項参照）。

(解説)

1. 「禁忌」である“透析を必要とするような重篤な腎障害のある患者”以外の腎機能の低下している患者へ投与する際にも、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ことから、腎機能の程度に応じて投与間隔を延長するなど、慎重に投与する。参考として、外国人における試験²⁷⁾に基づき、クレアチニンクリアランスを指標とした投与間隔の目安を追記した。
2. 本剤が漫然と使用されるのを防ぎ適正に使用されるよう注意を喚起した。
3. 発症後に用いる場合、海外では発症後48時間以内に投与開始するとされている。また、耐性ウイルスの発現も報告されている³⁹⁾ことから、漫然と投与されるのを防ぐため、投与量は必要最小限の期間（最長でも1週間）とした。
ワクチン接種後、抗体獲得に要する期間はワクチン接種を受けたものの免疫応答によりさまざまだが、接種後抗体ができるのは通常10日以上（ワクチンが有効になるのは通常10～14日⁴²⁾とされている。
海外では小児の用法及び用量が設定されているが³⁹⁾、国内では小児の使用経験が少ないため、注意を記載し、文献を紹介するにとどめた。^{43,44)}

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

(1) 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下等の改善

二重盲検比較試験（対照薬：プラセボ）を含む臨床試験において効果判定が行われた303例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

全般改善度

	全症例	中等度改善以上	軽度改善以上
例数	303	94	220
累積%	100	31.0	72.6

なお、プラセボを対照とした二重盲検比較試験の結果は下表のとおりである。³⁵⁾

最終全般改善度

薬剤	症例数	著明改善		中等度改善以上		軽度改善以上		不変	悪化	
シンメトレル	100	7 (7%)	P<0.1	35 (35%)	P<0.05	70 (70%)	P<0.1	28 (28%)	2 (2%)	N.S.
プラセボ	96	1 (1%)	P<0.1	19 (20%)	P<0.05	54 (56%)	P<0.1	39 (41%)	3 (3%)	N.S.

有用度

薬剤	症例数	極めて有用		有用		やや有用		無用	使用禁止	
シンメトレル	100	10 (10%)	P<0.05	37 (37%)	P<0.05	69 (69%)	P<0.05	27 (27%)	4 (4%)	N.S.
プラセボ	96	2 (2%)	P<0.05	19 (20%)	P<0.05	52 (54%)	P<0.05	39 (41%)	5 (5%)	N.S.

(2) パーキンソン症候群

二重盲検比較試験を含む臨床試験において効果判定が行われた559例についての全般改善度は下表のとおりである。また、二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

全般改善度

	全例数	中等度改善以上	軽度改善以上
例数	559	251	418
累積%	100	44.9	74.8

(3) A型インフルエンザウイルス感染症⁵⁰⁾

二重盲検比較試験（鼻腔内にInfluenza A/Bethesda/1/85を接種）において効果判定が行われた81例中評価対象は78例でA型インフルエンザウイルスの感染と発症に対するアマンタジンの予防効果は下表のとおりである。（50mg/日では効果が弱く100mg/日と200mg/日とでは効果は同等なもの低用量の方が安全性が高いことが示唆された。）

感染及び発症に対する効果

投与群	症例数	感染者数 ^{※1)}	発症者数 ^{※2)}
プラセボ群	19	18	11
50mg/日群	20	16	4
100mg/日群	20	12	3
200mg/日群 ^{※3)}	19	13	2

※1) インフルエンザウイルス感染はウイルス分離又は抗体反応により判定した。

※2) インフルエンザウイルスでの発症は発熱（37.8℃以上）及びその他の2つ以上の症状により判定した。

※3) 本剤の国内におけるA型インフルエンザウイルス感染症に対して承認された通常の成人用量は1日100mgを1～2回に分割経口投与である。。

- (2) 臨床薬理試験
 - : 忍容性試験
 - 1) 単回投与試験
 - 2) 連続投与試験
- (3) 探索的試験
 - : 用量反応探索試験
- (4) 検証的試験
 - 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし
該当資料なし
該当資料なし
該当資料なし
該当資料なし

2) 比較試験（二重盲検等）	<p>○パーキンソン症候群 パーキンソン症候群を対象に、本剤100～300mg/日を2週間投与し、trihexyphenidylを対照とした二重盲検cross-over法の試験で、本剤の有用性が認められた。⁵¹⁾</p> <p>○脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善 各種脳血管障害の意欲・自発性低下例を対象に、本剤100～150mg/日を8週間投与し、プラセボを対照とした多施設二重盲検試験において、本剤の有用性が認められた。³⁵⁾</p> <p>○A型インフルエンザウイルス感染症 インフルエンザA2感染例及びインフルエンザA香港型感染例を対象に、成人及び年長児（16歳以上）にはアマンタジン塩酸塩100mg（カプセル）を1日2回、小児に対してはアマンタジン塩酸塩（シロップ）1回25～75mgを1日2回、7日間投与し、プラセボを対照とした二重盲検試験で、本剤の有用性が認められた。^{43, 44)}</p> <p>注）本剤の国内におけるA型インフルエンザウイルス感染症に対して承認されている通常の成人用量は1日100mgを1～2回に分割経口投与である。また、本剤の国内における剤形はフィルムコート錠である。</p>
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	なし
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アダマンタン誘導体

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. 精神活動改善作用

高次中枢神経機能低下に対する薬物の改善効果を、前臨床的に評価する有効な方法は現在のところまだ開発されておらず、アマンタジン塩酸塩に関してもその作用機序は十分に解明されていないが、動物試験及び臨床薬理試験において、本剤は各種動物の脳内ドパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン作動神経系に影響を及ぼすことにより、高次中枢神経系に対する機能改善作用を示す結果が得られている。

2. 抗パーキンソン作用

アマンタジン塩酸塩のパーキンソン症候群に対する作用機序はまだ十分に解明されていない点もあるが、動物実験（ラット）においてドパミンの放出促進作用・再取り込み抑制作用・合成促進作用が認められている。これらの作用によりドパミン作動ニューロンの活性が高められ、機能的にアセチルコリン作動系が、カテコールアミン作動系に対して過剰な状態にあるパーキンソン症候群に対して、主としてドパミン作動神経系の活動を亢進することにより効果を示すものと考えられている。

3. A型インフルエンザウイルスに対する作用

アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 精神活動改善作用

1) 脳振盪マウスの自発運動に及ぼす影響

頭頂部に物理的衝撃を与えたマウスにおいて、昏睡状態回復後の自発運動量を測定した試験では、12.5mg/kg（腹腔内）で自発運動の有意な増加がみられている。

2) 条件回避反応抑制に対する拮抗作用¹⁵⁾

ラットにおけるクロルプロマジン、ハロペリドール及びテトラベナジンによる条件回避反応の抑制作用に対し、10及び20mg/kg（腹腔内）で拮抗し、アマンタジン塩酸塩とドパミン及びノルアドレナリン作動性神経系との関連性が示唆されている。

3) THCによるカタレプシー及びmuricideの抑制作用¹⁶⁾

THC（テトラヒドロカンナビノール）によるラットのカタレプシー及びmuricideに対し、0.5mg/kg（腹腔内）で有意な抑制作用を示す。その強さはそれぞれイミプラミンの40倍及び8.8倍、レボドパの400倍及び225.5倍で、アマンタジン塩酸塩が少量でセロトニン作動神経系の活動亢進を起こすことが示唆されている。

4) ヒト脳波に及ぼす影響¹⁷⁾

多発梗塞性認知症患者に100mg/日、2週間経口投与後の脳波変化をみた試験においてα波の出現量の増加、θ波及びδ波の出現量の減少がみられている。

2. 抗パーキンソン作用

1) カテコールアミン放出促進作用¹⁸⁾

レセルピン及びニアラミドで前処理したラットから虹彩を摘出し、³H-NA（ノルアドレナリン） 10^{-6} Mを添加し30分間プレインキュベートした後、アマンタジン塩酸塩を含む緩衝液で30分間表面灌流を行った結果、アマンタジン塩酸塩 10^{-5} Mの濃度で虹彩からの³H-NAの放出増加がみられている。また、無処置のラットから摘出した虹彩及び新線状体を用い、³H-NA、³H-DA（ドパミン）を添加した同様な実験でも、アマンタジン塩酸塩 10^{-5} Mの濃度で放射活性の増加がみられている。

2) ドパミン取り込み抑制作用¹⁹⁾

ラット脳から摘出した基底核（線状体、尾状核、被殻）をホモジネートし、冷却遠心分離し、抽出した顆粒分画溶液にアマンタジン塩酸塩を添加しインキュベートした後、³H-ドパミン30mMを添加した結果、アマンタジン塩酸塩 3.8×10^{-6} Mの濃度で、ドパミン取り込み50%抑制がみられている。

3) ドパミン合成促進作用²⁰⁾

アマンタジン塩酸塩40mg/kgをラットに皮下注射し、2時間後に線状体切片を摘出し³H-チロシンを加えて15分間インキュベートした結果、生理食塩水を投与した対照群に比べ、溶媒中の³H-ドパミンの量は45%と有意に増加し、線状体切片の組織では19%の増加、また、チロシンからドーパへの移行は³H-H₂O量が40%と有意な増加がみられ、ドパミン合成における活性化作用が確認されている。

3. A型インフルエンザウイルスに対する作用⁴⁸⁾

アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

すなわち、インフルエンザウイルス増殖サイクルの過程でウイルス粒子が細胞表面に吸着してエンドサイトーシスで酸性のエンドソームに取り込まれると、M₂イオンチャンネルが活性化されるが、アマンタジン塩酸塩はM₂チャンネルを阻害する。（アフリカツメガエル卵母細胞 *in vitro*）

本剤はA型インフルエンザウイルスには有効であるが、B型インフルエンザウイルスには無効とされている。

アマンタジン塩酸塩の作用は抗血清のようなウイルスの不活性化ではない。またウイルスの宿主細胞への吸着阻害、ウイルス粒子の完成及び放出の抑制、ウイルスノイラミニダーゼ阻害によるものでもない。

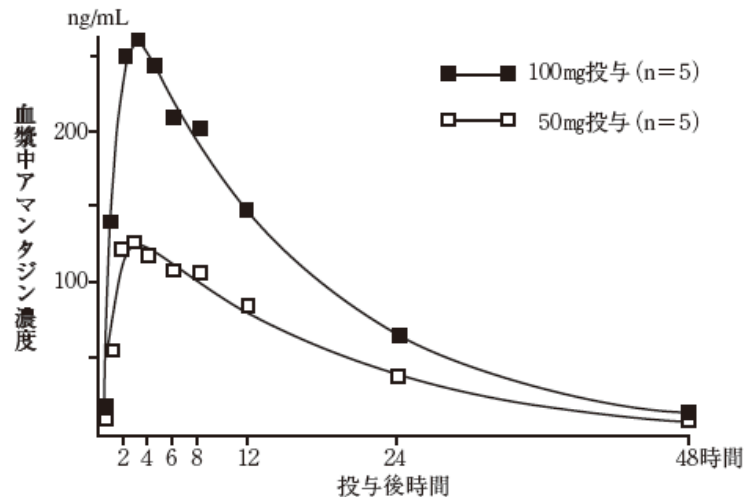
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

健康成人男子にシンメトレル錠1錠（50mg）及び2錠（100mg）を早朝空腹時にそれぞれ1回経口投与した場合の血漿中濃度の推移は次のとおりであった。²¹⁾

	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
錠 50mg	3.3	124.8	2,601	12.3
錠 100mg	3.0	256.0	4,520	10.3

(n=5) Tmax：最高血漿中濃度到達時間 Cmax：最高血漿中濃度
AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積 T_{1/2}：血中半減期



シンメトレル錠1錠（50mg）又は2錠（100mg）を1回投与後の血漿中濃度の推移（n=5）

(1) 治療上有効な血中濃度

- パーキンソン症候群：該当資料なし
- 脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善：該当資料なし
- A型インフルエンザウイルス感染症：

健康成人に、本剤1日50mg、200mg、300mg又はプラセボを投与し、血漿中濃度が定常状態に達した後、A型インフルエンザウイルス懸濁液を鼻腔内に滴下し、鼻及び喉からのウイルスの回収の有無を調べた試験で、予防に有効な本剤のトラフ濃度は300ng/mL付近と考えられる。⁵²⁾

(2) 最高血中濃度到達時間

約2～3時間²¹⁾（本項の図を参照）

(3) 通常用量での血中濃度

本項の図を参照。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

血漿中濃度と副作用の相関を示す十分なデータはないが、1,000ng/mL以上で精神症状などの中毒症状発現の報告がみられる。⁵³⁾

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

アマンタジン塩酸塩50mg及び100mgを、健康人5名に早朝空腹時に1回経口投与したときの薬物動態は、下表のとおりであった。²¹⁾

	錠 50mg	錠 100mg
吸収速度定数：ka (hr ⁻¹)	1.089	1.213
消失速度定数：ke (hr ⁻¹)	0.056	0.067
分布容積：Vd (L)	341	330

(1) 吸収速度定数

上表

(2) バイオアベイラビリティ

（参考）外国人のデータ²⁶⁾
86±9%

(3) 消失速度定数

上表

(4) クリアランス

健康成人男子5名にシンメトレル錠1錠（50mg）及び2錠（100mg）を早朝空腹時に1回経口投与した場合、クレアチニン値及び各種クリアランス値は下表のとおりである。²¹⁾

	平均血漿 クレアチニン (mg/dL)	クレアチニン クリアランス (mL/min)	アマンタジン塩酸塩 腎クリアランス (mL/min)	総クリア ランス (L/hr)
50mg 投与	0.95±0.02	106.2±2.7	236.7±36.5	19.3±1.5
100mg 投与	0.91±0.03	111.1±3.7	268.6±40.5	22.3±3.0

(5) 分布容積

VII-2. (4) の表を参照。

(6) 血漿蛋白結合率

(参考) 外国人のデータ²²⁾
約67% (限外ろ過)

VII-3. 吸収

吸収部位：消化管
吸 収 率：80～100% (参考) 外国人のデータ

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(参考) 外国人のデータ²³⁾
通過する

(2) 胎児への移行性

(参考) 外国人のデータ¹³⁾
移行する

(3) 乳汁中への移行性

(参考) 外国人のデータ²⁴⁾
極微量のアマンタジンが母乳中から検出され、これは授乳した新生児に、嘔吐、尿閉、発疹を引き起こすことがある。

(4) 髄液への移行性

(参考) 外国人のデータ²⁵⁾
移行する。
自殺目的にアマンタジン2.8g服用した患者の脳脊髄液濃度は血漿中濃度の52%であった。

(5) その他の組織への移行性

(参考) 動物データ²⁶⁾
マウスにアマンタジン塩酸塩 25mg/kg 1 回経口投与後、肺及び心臓での濃度は血中濃度より高かった。

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考) 外国人のデータ⁴⁹⁾
ヒトでの尿中代謝物はN-アセチル体が5～15%に認められたが、約80%は未変化体であった。

(2) 代謝に関与する酵素
(CYP450等)の分子種
とその比率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及
びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物活性の有無及び
比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的
パラメータ

該当資料なし

VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位	主に尿中 ²¹⁾
(2) 排泄率	健康成人5名にアマンタジン塩酸塩50mg及び100mgを早朝空腹時に1回経口投与した場合、投与後約24時間で投与量の約60%が、48時間までに約70%が未変化体で尿中に排泄される。 ²¹⁾ また、アマンタジン塩酸塩100mgを経口投与し、投与後72時間までの糞中回収は少量(1mg以下)であった。 ²⁷⁾
(3) 排泄速度	上記「VII-6. (2) 排泄率」の項参照
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	(参考) 外国人のデータ ²⁸⁾ パーキンソン患者(76歳、男性)にアマンタジン塩酸塩100mg/日、トリヘキシフェニジル6mg/日、レボドパ4mg/日を投与中に急性腎不全(BUN102mg/dL、Cr8.2mg/dL)がみられ、アマンタジンの毒性が疑われ薬剤の投与を中止した。投与中止後、5日目のアマンタジンの血中濃度は1.5 μ g/mLであり、腹膜透析48時間を行った結果、血中濃度は0.9 μ g/mLに減少し、腎不全の回復がみられた。
(2) 血液透析	(参考) 外国人のデータ ²⁹⁾ 腎不全の透析施行患者10名に対し、アマンタジン塩酸塩300mg/日を経口投与した結果、4時間の透析で投与量の5%以下しか除去されなかった。
(3) 直接血液灌流	慢性透析患者(82歳、男性)。パーキンソン症候群にアマンタジン塩酸塩150mg/日投与中、アマンタジン中毒発現。投与中止するも症状改善なく、血液直接吸着(DHP)施行。2回目のDHP施行前後の血中濃度はそれぞれ1,700ng/mL、1,300ng/mLと23.5%低下し、諸症状の軽減がみられ、次に血液濾過(HF)を7回施行し(最終410ng/mL)、中毒症状が完全に消失した。 ³⁶⁾

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

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) 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。
 - 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、ワクチンによる予防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ない。
 - 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と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じること。
3. 本剤には、催奇形性が疑われる症例報告があり、また、動物実験による催奇形性の報告があるので、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。

（解説）

1. 新型インフルエンザ対策検討会（平成9年10月24日）の報告^{37,38)}を踏まえ、本剤はA型インフルエンザウイルス感染症に対する化学療法剤のひとつとしてワクチンによる予防を補完するものと位置づけられ、有効性及び安全性の観点から、患者の選択に関しては特に注意を喚起する必要がある。
パーキンソン病患者の自殺企図の危険性については、「その他の注意」の項に既に記載しているが、米国（PDR³⁹⁾）では、アマンタジン塩酸塩製剤の使用上の注意の「警告」の項に投与中の自殺企図の記載があり、インフルエンザの治療又は予防に用いた例についても記されている。なお、本剤は精神疾患や薬物乱用の既往のある患者では精神症状を悪化させる可能性が指摘されている。
2. てんかん及び痙攣素因のある患者に対する注意事項は、「慎重投与」の項に記載していたが、PDR³⁹⁾で「警告」の項に記載があること、及び効能追加（A型インフルエンザウイルス感染症）に伴い一般に広く使用される可能性があることから、「警告」の項に移行した。本剤は薬理学的に、中枢神経系に影響を及ぼして中枢興奮作用を有するので、中枢神経系の異常興奮であるてんかん発作や痙攣素因を有する患者に投与する際には、十分な注意が必要である。
なお、A型インフルエンザ感染症に対する使用においても、てんかん又は痙攣素因のある小児及び成人に本剤を投与し、発作の誘発又は悪化を起こした報告がある。⁴⁰⁾
3. 本剤には催奇形性が疑われる報告があり⁴¹⁾、従来「禁忌」の項に記載していたが、効能追加（A型インフルエンザウイルス感染症）に伴い、妊娠可能な婦人に用いられる機会が増加すると考えられるため、「警告」の項に移行した。

VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由

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。〕（「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

（解説）

1. 本剤は大部分が未変化体として尿中から排泄されるため、腎機能が低下している患者では本剤の蓄積による意識障害（昏睡を含む）、精神症状（幻覚、妄想、せん妄、錯乱等）、痙攣、ミオクロヌス等の副作用が報告されている。^{7,28)}本剤は血液透析によって少量しか除去できないため²⁹⁾、特に、透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者では、これらの副作用が顕著にあらわれ、重篤な副作用の症例が集積されていることから更に注意を喚起するため禁忌とした。「V-2. 用法及び用量、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII-8. 重大な副作用」、「VIII-13. 過量投与」の項参照。
2. 本剤は、動物実験で催奇形性が認められており、また海外で催奇形性が疑われる症

VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	<p>例があること、母乳中への移行が認められていることから投与禁忌とした。「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には投与を避けていただくようお願いする。</p>
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	「V-2. 用法及び用量」の項参照。
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(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。〕</p> <p>(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】、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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）</p> <p>(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。〕</p> <p>(7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> </div>
	<p>(解説)</p> <p>(1) 本剤の副作用に下肢浮腫があり、また心不全の発現や悪化が報告⁶⁾されており、うっ血性心疾患の症状が悪化するおそれが考えられる。 心不全の徴候のない、肥大型心筋症を合併した患者のフリードライヒ運動失調症に対し本剤300mg/日を投与開始したところ、2週間後に発作性の呼吸困難、空咳、疲労感がみられた。心電図は心房細動を示し、低拍出量症候群と診断された。³³⁾ パーキンソン病患者に本剤を投与する際、浮腫の副作用が比較的多く報告されており、末梢性浮腫のある患者への投与は症状の悪化が考えられる。また、浮腫の発現機序として、総水分量、ナトリウムなどの電解質に変化がみられないことから、血管の透過性が変化し体液が末梢へ移行する為ではないかと考えられている。</p> <p>(2) 本剤は大部分が未変化体として尿中から排泄されるため、腎障害のある患者では、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、慎重に投与すること。「VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由」、「V-2. 用法及び用量、〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉」、「VII. 薬物動態」の項参照。</p> <p>(3) 一般的に肝障害時には薬物の代謝機能が低下し副作用が現れやすい。また、肝障害のある患者に本剤を投与し、肝機能悪化がみられ投与を中止した報告⁸⁾がある。</p> <p>(4) 本剤の副作用にめまい・ふらつき・立ちくらみ、血圧低下等が報告されており、このような症状を起こしやすい低血圧患者への投与は、症状を悪化させることが考えられる。</p> <p>(5) 精神疾患のある患者では、本剤の中樞興奮作用によって幻覚、妄想、錯乱等の症状が増悪する可能性が考えられる。統合失調症等の精神疾患のある患者30例（31～70歳）に本剤100mgを14日間投与し、患者の精神症状をBPRS（簡易精神病評価スケール）の指標で測定したところ、本剤投与13日後の測定では、投与前に比べ著しいスコアの増加がみられた（平均28%、範囲0～38%）。統合失調症患者では、その増加はもっとも著しく、妄想、不安等の症状がみられた。³⁴⁾</p> <p>(6) 本剤には抗コリン作用があるとされており、閉塞隅角緑内障患者に投与すると、眼圧上昇を起こし症状が悪化するおそれがある。⁵⁴⁾</p> <p>(7) 「VIII-1. 高齢者への投与」の項参照。</p>

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。
- (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、カタトニー（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、ふらつき、立ちくらみ、霧視等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。

（解説）

- (1) オセルタミビルリン酸塩の服用と異常な行動等の副作用との関係について結論の取りまとめを行う薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会による検討で、本剤についても、添付文書の「使用上の注意」に「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の注意を記載し、インフルエンザに罹患した小児・未成年者の異常行動発現のおそれについて医療関係者、患者・家族等に対し注意喚起を図ることが適当であるとされ、記載した。
- (2) 海外でパーキンソン症候群に対して本剤が長期間投与され、急に投与を中止した場合に、パーキンソン症状の悪化、悪性症候群、カタトニー（緊張病）、錯乱、失見当識、精神状態の悪化、せん妄があらわれたとの報告がある。
パーキンソン病は病理学的には、進行性に神経細胞が死滅、脱落していく変性疾患であるため、抗パーキンソン剤での治療中であっても病巣は徐々に悪化していることになる。従って、急に投与を中止すると、治療初期の症状と比べて進行し悪化した症状があらわれることになる。
特に長期療法時には症状の進行状態によっては急激な投与中止が、重症のリバウンド現象につながるおそれがある。従って、万一突然の中止によりこの様なリバウンド現象が起こった場合には、直ちに本剤の再投与を行う。
- (3) 「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」の効能における再審査時の安全性データ解析結果に基づき追記した。投与量別（1日平均投与量）副作用発現頻度は150mg以下4.9%（5,511例中271例）、151mg以上12.5%（841例中105例）であった。「VIII-8. 副作用（3）基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等患者背景別の副作用発現率」の項参照。
- (4) 記載どおり。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

なし

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗パーキンソン剤 レボドパ 抗コリン剤 トリヘキシフェニジル ピペリデン 等 プラミベキソール タリベキソール ドロキシドパ 中枢興奮剤 メタンフェタミン アルコール カフェイン 等 食欲抑制剤 マジンドール	幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されることがあるので用量に注意すること。	いずれも中枢神経系刺激作用を有するため。
抗パーキンソン剤 プラミベキソール	ジスキネジー、幻覚等の副作用が増強することがある。	併用により双方あるいはいずれかの薬剤の腎尿細管分泌が減少し、腎クリアランスが低下することがある。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド トリクロルメチアジド インダパミド 等 カリウム保持性利尿剤 トリアムテレン スピロラクトン エプレレノン 等	本剤の作用が増強され、錯乱、幻覚、失調、ミオクロス等の副作用があらわれたとの報告があるので用量に注意すること。	本剤の腎排泄が低下し血中濃度の上昇を起こすため。
NMDA受容体拮抗剤 メマンチン デキストロメトルファン ケタミン 等	相互に作用を増強させるおそれがある。	両薬剤ともNMDA受容体拮抗作用を有するため。

(解説)

- ・抗パーキンソン剤：抗パーキンソン剤は幻覚、睡眠障害等々の副作用が知られており、また本剤もドパミン機能を賦活させて副作用として幻覚、睡眠障害等を起こすことがあるため、併用により副作用が増強すると考えられる。患者の状態に注意して用量調節を行い、副作用（幻覚、睡眠障害等）がみられた場合には減量または併用を中止する。
- ・中枢興奮剤：両剤とも中枢興奮作用を有するため、併用により幻覚等の副作用が増強すると考えられる。患者の状態に注意し、副作用（幻覚、睡眠障害等）が認められた場合には減量又は併用を中止する。
- ・食欲抑制剤：USP-DIには中枢神経系食欲抑制剤の一般的な相互作用として記載されている。⁵⁵⁾ 機序としては両剤とも中枢神経刺激作用を有するため、併用により幻覚、睡眠障害等の副作用が増強されるおそれがあるとされている。患者の状態に注意し、副作用（幻覚、睡眠障害等）が認められた場合には減量又は併用を中止する。
- ・抗パーキンソン剤：記載どおり。
- ・チアジド系利尿剤、カリウム保持性利尿剤：本剤とチアジド系利尿剤及びカリウム保持性利尿剤の合剤の併用により、錯乱、幻覚、失調、ミオクロス等の副作用があらわれたとの報告がある。¹²⁾
- ・NMDA受容体拮抗剤：記載どおり。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

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、消化器系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。

(承認時まで及び新開発医薬品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、消化管障害27例(0.9%)、中枢・末梢神経系障害21例(0.7%)、精神障害21例(0.7%)、肝臓・胆管系障害6例(0.2%)、一般的全身障害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) 重大な副作用と初期症状

- 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、ショック症状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) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson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。
- 4) 心不全 (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。
- 5) 肝機能障害 (頻度不明) : AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP上昇等の肝機能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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害 (頻度不明) : 腎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。なお、腎機能が低下している患者では、本剤の排泄遅延が起りやすい。(「1. 慎重投与 (2)」の項参照)
- 7) 意識障害 (昏睡を含む) (頻度不明)、精神症状 (幻覚、妄想、せん妄 : 5%未満、錯乱 : 0.1%未満等)、痙攣 (0.1%未満)、ミオクロヌス (頻度不明) : 意識障害 (昏睡を含む)、精神症状 (幻覚、妄想、せん妄、錯乱等)、痙攣、ミオクロヌスがみられることがある。このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎機能が低下している患者においてあらわれやすいので注意すること。
- 8) 横紋筋融解症 (頻度不明) : 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(解説)

- 1) 悪性症候群は抗パーキンソン病薬の中断や急速な減量が誘因となる。drug holiday が盛んに行われた時期には多数の症例が悪性症候群を発症した。しかし最近では、治療薬の急激な中断がなくても、感染症、脱水、著明な wearing off などが誘因因子となることが知られている。本剤の減量、中止、または投与中に発熱、意識障

害、筋固縮等の悪性症候群疑う症状が認められた場合、十分な輸液を行い電解質異常の是正、高熱に対しては冷却を行いながら、中等度から重症例にはダントロレン、プロモクリプチンを用いる等、適切な処置を行う。

- 2) 皮膚粘膜眼症候群は、発熱（38℃以上）を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。中毒性表皮壊死融解症は、広範囲な紅斑と、全身の10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認める。どちらも一般に医薬品により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、種々の説が唱えられており、未だ統一された見解はない。まず被疑薬を中止し、熱傷に準じた治療、補液・栄養管理、感染防止、嚴重な眼科的管理をする。
- 3) びまん性表在性角膜炎とは、非常に微細な角膜上皮の脱落が多発する状態を言い、一般的に結膜異物、コンタクトレンズの長期間装着等により発症する。予後は良いが、強い疼痛を伴う疾患を示す場合と、はやり目（流行性角膜炎）の発症後、角膜上皮下に小点状の混濁が生じ、視力障害の原因にもなる点状表層角膜炎を示す場合がある。本剤による報告は、後者の点状表層角膜炎に近いと考えられているが、発生機序は不明である。
角膜病変は原因を取り去ると回復も速やかであるが、薬剤の投与を継続することにより重篤な転帰（視力障害等）をとる可能性もあるため、これらの症状が発現した場合は、本剤を速やかに中止し、眼科専門医による診断と処置が大切である。
- 4) 「VIII-5. 慎重投与内容とその理由（1）」の項参照。
- 5) 一般に薬剤性肝障害の発症機序としては、薬物あるいは代謝物が肝細胞に直接作用する中毒性肝障害と、薬物あるいは代謝物が肝細胞と結合し、薬物と肝ミクロソーム蛋白によるハプテンキャリアを形成して抗原性を獲得するなどのアレルギー性肝障害がある。本剤による肝障害の文献上の報告は少なく、国内でのアレルギー性肝障害の報告⁵⁶⁾、小児のインフルエンザウイルス感染症への使用例（解熱剤併用）で著明な肝機能障害を認めた報告⁵⁷⁾等がある。
- 6) 「VIII-2. 禁忌内容（原則禁忌を含む）とその理由1」、「VIII-5. 慎重投与内容とその理由（2）」、「VII. 薬物動態」の項参照。
- 7) 意識障害に合併して、幻覚、せん妄、妄想、錯乱等の精神症状、痙攣がみられている⁵⁸⁾。これらの症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置が必要である。
- 8) 横紋筋融解症の報告が集積されたことから追記した。筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症は骨格筋細胞の融解、壊死により筋成分が血中へ流出した病態で、流出した大量のミオグロビンにより尿管に負荷がかかる結果、急性腎不全を併発することもある。

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
精神神経系	—	睡眠障害、眠気、不安、気分高揚、激越、失調、興奮、めまい、頭痛・頭重、神経過敏、集中力障害、不随意運動（振戦、ジスキネジー等）	欲動亢進、言語障害、歩行障害の悪化、抑うつ、失見当識、躁状態、悪夢
眼	—	視調節障害（霧視等）	—
消化器	—	便秘、下痢、食欲不振、悪心・嘔吐	腹痛
自律神経系	—	口渇、立ちくらみ（起立性低血圧）	排尿障害
循環器	—	血圧低下	動悸
過敏症	多形滲出性紅斑	発疹	—
皮膚	—	—	光線過敏症
肝臓	—	AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇	—
腎臓	—	—	BUN、クレアチニンの上昇
その他	低体温、尿失禁	脱力感・けん怠感、発汗、網状皮斑	下肢浮腫、胸痛、白血球減少

注) 副作用の頻度については国内における市販後2002年11月までの集計結果に基づき分類した。

(解説)

精神神経系：本剤による精神症状については以下のように要約されている。⁵⁹⁾

- 1) 比較的高率 (5~38%) に精神症状が出現する。
- 2) 日本人では投与量が 300mg/日以上になると出現率が高くなる。
- 3) 投与開始後 1~2 週間以内に症状が発現し、中止後 1 週間程で軽快する。
- 4) 高齢者や身体的合併症 (腎疾患、脳の器質的な病変など) のある場合に出現しやすい (「VIII-5. 慎重投与内容とその理由」、 「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照)。
- 5) 抗コリン剤を併用している症例に多い。
- 6) 幻覚は幻視が圧倒的に多く、他の感覚器官の幻覚は少ない。小動物や人物が幻覚の対象となり、時には人の気配を感じ、その存在を確信するといった体験もある。妄想的発展をすることは少ない。
- 7) その他の症状として不眠、不安、焦燥感、知覚の変容、意識障害などがみられる。

眼：視調節障害は一般的に抗コリン作用に基づく副作用と考えられるが、本剤については抗コリン作用を示すという報告と、示さないという報告があり一定しない。

消化器：ドパミンは末梢では腸管に抑制性に働くと言われている。便秘、下痢、腹痛等の消化器症状は、軽度であれば継続中に消失する場合もあるが、整腸剤や消化剤等で処置する場合もある。

自律神経系：口渇、排尿障害は一般的に抗コリン作用に基づく副作用と考えられるが、本剤については抗コリン作用を示すという報告と、示さないという報告があり一定しない。口渇を訴えた場合には、飲料水 (または水) を与えるなどする。排障害では、投与中止により消失をみている。

循環器：血圧低下については、本剤のドパミン (DA) 増強作用が影響していると考えられる。交感神経末端より放出される DA は、シナプス前 DA-2 受容体に働き、ノルアドレナリン放出抑制、末梢血管床の DA-1 受容体を介する血管拡張作用等による降圧作用が考えられるが、治療薬として大量投与した場合は、血管床の α 受容体が優位となり、血圧上昇をきたすことが報告されている。¹⁰⁾

過敏症：発疹等の過敏症は通常、原因薬剤の投与中止にて比較的早期に消退傾向に向かうことが多いが、症状の程度により抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤等を投与する。

皮膚：パーキンソン病患者 (60 歳、女性) に対し、本剤 100mg を含む数種薬剤の投与開始 3 ヶ月後、日光のあたる部分に発疹が発現した。光線のみに対するアレルギー反応はみられず、パッチテスト等の結果より本剤による光線過敏症と診断され、本剤中止 2 週間で発疹は消失した症例報告がある。¹¹⁾

肝臓：一般に薬剤性肝障害は、中毒性とアレルギー性に大別されるが、多くはアレルギー性機序により生じるとされている。通常、原因薬剤の中止により好転することが多いが、処置としては安静、肝庇護剤等の投与を行なう。承認時までの調査及び承認時以降の調査の集計では、1,2175 例中約 0.1~0.2% に AST (GOT)、ALT (GOP)、ALP の上昇がみられているが軽度上昇例が多く、本剤投与中止後正常に復している。

腎臓：承認時までの調査及び承認時以降の調査の集計では、血中クレアチニン上昇 0.03%、BUN 上昇 0.07% が報告されている。¹⁰⁾

その他：下肢浮腫の発現機序としては、総水分量や Na 等の電解質に変化がみられないことから、血管壁の透過性が変化し、体液が末梢へ移行することによるとの説がある。また、網状皮斑は真皮と皮下脂肪組織の境界部にある小血管において、静脈側の緊張低下と動脈側の緊張亢進により生じる淡紅色の網の目状の紅斑である。本剤による網状皮斑は浮腫と同時に発現する場合が多く、本剤減量や利尿剤の投与により消失している。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

パーキンソン症候群

	承認時迄の調査	承認時以降の調査*	計
調査症例数	634	1,644	2,278
副作用発現症例数	237	297	534
副作用発現件数	538	421	959
副作用発現症例率	37.4%	18.1%	23.4%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
精神神経系	212(33.4)	158(9.6)	370(16.2)
幻覚	45(7.1)	44(2.7)	89(3.9)
睡眠障害(不眠)	56(8.8)	42(2.6)	98(4.3)
頭痛・頭重	30(4.7)	7(0.4)	37(1.6)
不隠・焦燥	10(1.6)	7(0.4)	17(0.7)
錯視	8(1.3)	2(0.1)	10(0.4)
寝言	8(1.3)	3(0.2)	11(0.5)
錯乱	7(1.1)	1(0.1)	8(0.4)
妄想	5(0.8)	8(0.5)	13(0.6)
不安・興奮	5(0.8)	4(0.2)	9(0.4)
抑うつ	4(0.6)	2(0.1)	6(0.3)
不随意運動	6(0.9)		6(0.3)
悪夢	4(0.6)	2(0.1)	6(0.3)
多弁	3(0.5)		3(0.1)
失見当識	3(0.5)	1(0.1)	4(0.2)
歩行障害(増強)	2(0.3)	8(0.5)	10(0.4)
口唇異常運動	2(0.3)		2(0.1)
記憶障害	2(0.3)		2(0.1)
痙攣	2(0.3)	2(0.1)	4(0.2)
精神症状悪化	1(0.2)		1(0.04)
せん妄	1(0.2)	2(0.1)	3(0.1)
独言	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
嚥下困難	1(0.2)		1(0.04)
アカシジア	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
躁状態悪化	1(0.2)		1(0.04)
徘徊	1(0.2)		1(0.04)
もうろう状態	1(0.2)		1(0.04)
眠気	8(1.3)	5(0.3)	13(0.6)
振戦増強	1(0.2)	3(0.2)	4(0.2)
突進症状	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
初期動作遅延	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
ころびやすい	1(0.2)		1(0.04)
昏迷	1(0.2)		1(0.04)
その他の精神症状	4(0.6)	7(0.4)	11(0.5)
発語困難		5(0.3)	5(0.2)
筋硬直		3(0.2)	3(0.1)
めまい・ふらつき	26(4.1)	33(2.0)	59(2.6)
立ちくらみ			
発汗	13(2.1)		13(0.6)
流涎	1(0.2)	5(0.3)	6(0.3)
感覚器系	9(1.4)	2(0.5)	11(0.5)
耳なり	1(0.2)		1(0.04)
視力障害	7(1.1)	1(0.1)	8(0.4)
流涙		1(0.1)	1(0.04)
結膜充血	1(0.2)		1(0.04)

*昭和50年4月から昭和53年9月

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
消化器系	154(24.3)	138(8.4)	292(12.8)
便秘	29(4.6)	20(1.2)	49(2.2)
食欲不振	28(4.4)	29(1.8)	57(2.5)
悪心・嘔吐	18(2.8)	34(2.1)	52(2.3)
胃障害	7(1.1)	7(0.4)	14(0.6)
下痢	5(0.8)	1(0.1)	6(0.3)
胃重・胃不快感	4(0.6)	6(0.4)	10(0.4)
胃痛	3(0.5)		3(0.1)
胸やけ	3(0.5)	4(0.2)	7(0.3)
腹痛	3(0.5)	5(0.3)	8(0.4)
口臭	5(0.8)		5(0.2)
腹部膨満感		3(0.2)	3(0.1)
口渇	53(8.4)	46(2.8)	99(4.3)
皮膚	14(2.2)	9(0.5)	23(1.0)
網状皮斑	12(1.9)	4(0.2)	16(0.7)
発疹	1(0.2)	5(0.3)	6(0.3)
下肢皮膚の光沢	1(0.2)		1(0.04)
循環器系	16(2.5)	6(0.4)	22(1.0)
血圧下降	11(1.7)	3(0.2)	14(0.6)
動悸・心悸亢進	4(0.6)	1(0.1)	5(0.2)
不整脈(心房細動)	1(0.2)	2(0.1)	3(0.1)
泌尿器系	4(0.6)	3(0.2)	7(0.3)
排尿障害	2(0.3)	2(0.1)	4(0.2)
尿閉	1(0.2)	1(0.1)	2(0.1)
尿の黒色変化	1(0.2)		1(0.04)
筋・骨格系	3(0.5)	1(0.1)	4(0.2)
関節の痛み・鈍痛感	3(0.5)	1(0.1)	4(0.2)
呼吸器系	2(0.3)		2(0.1)
上気道炎	1(0.2)		1(0.04)
肺炎	1(0.2)		1(0.04)
全身症状	38(6.0)	33(2.0)	71(3.1)
脱力感	7(1.1)	6(0.4)	13(0.6)
倦怠感	2(0.3)	11(0.7)	13(0.6)
浮腫	22(3.5)	11(0.7)	33(1.4)
体重減少	10(1.6)	3(0.2)	13(0.6)
胸部圧迫感	3(0.5)	2(0.1)	5(0.2)
その他	21(3.3)	12(0.7)	33(1.4)
口中苦味	2(0.3)	6(0.4)	8(0.4)
頭部充血感	8(1.3)	1(0.1)	9(0.4)
口内炎	2(0.3)		2(0.1)
舌あれ	1(0.2)		1(0.04)
頭蓋骨異常音	1(0.2)		1(0.04)
胸痛	7(1.1)	1(0.1)	8(0.4)
口角炎		1(0.1)	1(0.04)
肛門が開く感じ		1(0.1)	1(0.04)
口があれ		1(0.1)	1(0.04)
胸のつかえ感		1(0.1)	1(0.04)

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善

*昭和62年10月2日から平成3年10月1日

	承認時までの調査	使用成績調査の累計*	計
調査施設数	141	723	864
調査症例数	672	6,141	6,813
副作用発現症例数	122	274	396
副作用発現件数	355	405	760
副作用発現症例率	18.15%	4.46%	5.81%

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	69 (10.27)	132 (2.15)	201 (2.95)
精神障害			
自発性欠如		1 (0.02)	1 (0.01)
無感情 (無気力)		1 (0.02)	1 (0.01)
感情不安定	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
傾眠		1 (0.02)	1 (0.01)
眠気	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
幻覚	20 (2.98)	27 (0.44)	47 (0.69)
幻視		15 (0.24)	15 (0.22)
幻聴		1 (0.02)	1 (0.01)
攻撃性		1 (0.02)	1 (0.01)
失見当識		1 (0.02)	1 (0.01)
精神錯乱		1 (0.02)	1 (0.01)
錯視		1 (0.02)	1 (0.01)
自殺企図		1 (0.02)	1 (0.01)
いらいら感		1 (0.02)	1 (0.01)
興奮	35 (5.21)	18 (0.29)	53 (0.78)
焦燥感	35 (5.21)	5 (0.08)	40 (0.59)
易怒性		2 (0.03)	2 (0.03)
睡眠障害		1 (0.02)	1 (0.01)
せん妄	10 (1.49)	25 (0.41)	35 (0.51)
躁状態		1 (0.02)	1 (0.01)
多弁	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
痴呆		1 (0.02)	1 (0.01)
不安	25 (3.72)		25 (0.37)
不隠	34 (5.06)	16 (0.26)	50 (0.73)
不眠 (症)	30 (4.46)	27 (0.44)	57 (0.84)
夜間覚醒		1 (0.02)	1 (0.01)
妄想	12 (1.79)	11 (0.18)	23 (0.34)
抑うつ	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
独語	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
徘徊癖		3 (0.05)	3 (0.04)
精神症状		3 (0.05)	3 (0.04)
異常言動		1 (0.02)	1 (0.01)
かえって意欲低下		1 (0.02)	1 (0.01)
異常行動		1 (0.02)	1 (0.01)
拒否的行動		1 (0.02)	1 (0.01)
作話		1 (0.02)	1 (0.01)
神経障害	34 (5.06)	44 (0.72)	78 (1.14)
寡動 (症)		1 (0.02)	1 (0.01)
精神運動興奮		1 (0.02)	1 (0.01)
多動		4 (0.07)	4 (0.06)
不随意運動	4 (0.60)	3 (0.05)	7 (0.10)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
	3 (0.45)	1 (0.02)	4 (0.06)
痙攣	3 (0.45)	1 (0.02)	4 (0.06)
てんかん		2 (0.03)	2 (0.03)
てんかん様発作		1 (0.02)	1 (0.01)
痙攣発作	1 (0.15)	3 (0.05)	4 (0.06)
言語障害	3 (0.45)	1 (0.02)	4 (0.06)
構音障害		1 (0.02)	1 (0.01)
ろれつがまわらない		1 (0.02)	1 (0.01)
振戦		7 (0.11)	7 (0.10)
四肢振戦	1 (0.15)		1 (0.01)
手指振戦	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
ふるえ		3 (0.05)	3 (0.04)
パーキンソン症候群		1 (0.02)	1 (0.01)
頭痛	11 (1.64)	3 (0.05)	14 (0.21)
頭重 (感)	13 (1.93)	1 (0.02)	14 (0.21)
歩行困難		2 (0.03)	5 (0.07)
歩行障害	2 (0.30)	3 (0.05)	3 (0.04)
めまい	10 (1.49)	5 (0.08)	15 (0.22)
立ちくらみ	8 (1.19)		8 (0.12)
ふらつき (感)	8 (1.19)	3 (0.05)	11 (0.16)
口唇異常運動	1 (0.15)		1 (0.01)
身体動揺感		1 (0.02)	1 (0.01)
落ち着きない		1 (0.02)	1 (0.01)
舌のピリピリ感		1 (0.02)	1 (0.01)
感覚器系	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
眼痛		1 (0.02)	1 (0.01)
目がかすむ	1 (0.15)		1 (0.01)
耳鳴	1 (0.15)		1 (0.01)
味覚低下		1 (0.02)	1 (0.01)
消化器系	41 (6.10)	37 (0.60)	78 (1.14)
胃潰瘍		1 (0.02)	1 (0.01)
嚥下困難		1 (0.02)	1 (0.01)
嘔気		5 (0.08)	5 (0.07)
悪心	8 (1.19)	3 (0.05)	11 (0.16)
むかつき		1 (0.02)	1 (0.01)
嘔吐	10 (1.49)	4 (0.07)	14 (0.21)
下痢	2 (0.30)	1 (0.02)	3 (0.04)
口渇	6 (0.89)	8 (0.13)	14 (0.21)
胸やけ		1 (0.02)	1 (0.01)
食欲不振	19 (2.83)	6 (0.10)	25 (0.37)
食思不振		2 (0.03)	2 (0.03)
食欲減退		1 (0.02)	1 (0.01)
舌炎		1 (0.02)	1 (0.01)
胃不快感		2 (0.03)	2 (0.03)
腹部不快感		1 (0.02)	1 (0.01)
便失禁		1 (0.02)	1 (0.01)
便秘	16 (2.38)	4 (0.07)	20 (0.29)
歯痛		1 (0.02)	1 (0.01)
腸管麻痺	1 (0.15)		1 (0.01)
胃腸障害	6 (0.89)		6 (0.09)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚	8 (1.19)	7 (0.11)	15 (0.22)
湿疹		1 (0.02)	1 (0.01)
蕁麻疹様発疹		1 (0.02)	1 (0.01)
皮膚そう痒症		1 (0.02)	1 (0.01)
発汗	4 (0.60)		4 (0.06)
発疹	4 (0.60)	2 (0.03)	6 (0.09)
皮疹		1 (0.02)	1 (0.01)
薬疹		1 (0.02)	1 (0.01)
肝・胆管系		29 (0.47)	29 (0.43)
肝機能異常		1 (0.02)	1 (0.01)
肝機能障害		5 (0.08)	5 (0.07)
肝障害		2 (0.03)	2 (0.03)
GOT上昇		12 (0.20)	12 (0.18)
GPT上昇		17 (0.28)	17 (0.25)
肝酵素上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
γ-GTP上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
代謝系		24 (0.39)	24 (0.35)
Al-P上昇		21 (0.34)	21 (0.31)
血清カリウム上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
血清コレステロール上昇		1 (0.02)	1 (0.01)
トリグリセライド上昇		2 (0.03)	2 (0.03)
循環器系	2 (0.30)	7 (0.11)	9 (0.13)
高血圧		1 (0.02)	1 (0.01)
起立性低血圧		1 (0.02)	1 (0.01)
血圧降下	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)
心悸亢進		1 (0.02)	1 (0.01)
動悸		1 (0.02)	1 (0.01)
頻脈		1 (0.02)	1 (0.01)
網状皮斑	1 (0.15)	1 (0.02)	2 (0.03)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
血液		16 (0.26)	16 (0.23)
貧血		1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球減少		5 (0.08)	5 (0.07)
ヘモグロビン減少		5 (0.08)	5 (0.07)
白血球減少 (症)		1 (0.02)	1 (0.01)
白血球増多 (症)		3 (0.05)	3 (0.04)
血小板増加		4 (0.07)	4 (0.06)
血小板減少 (症)		2 (0.03)	2 (0.03)
鼻出血	1 (0.15)		1 (0.01)
泌尿器系	1 (0.15)	19 (0.31)	20 (0.29)
血中Cr上昇		4 (0.07)	4 (0.06)
蛋白尿		1 (0.02)	1 (0.01)
尿失禁		1 (0.02)	1 (0.01)
尿閉		2 (0.03)	2 (0.03)
排尿困難		1 (0.02)	1 (0.01)
排尿障害	1 (0.15)	2 (0.03)	3 (0.04)
BUN上昇		9 (0.15)	9 (0.13)
頻尿		2 (0.03)	2 (0.03)
全身症状	1 (0.15)	8 (0.13)	9 (0.13)
胸部不快感		1 (0.02)	1 (0.01)
微熱		1 (0.02)	1 (0.01)
□怠 (感)		3 (0.05)	3 (0.04)
むかつき感		1 (0.02)	1 (0.01)
ほてり		1 (0.02)	1 (0.01)
浮腫	1 (0.15)		1 (0.01)
下肢浮腫		1 (0.02)	1 (0.01)
その他		1 (0.02)	1 (0.01)
アフタ性口内炎		1 (0.02)	1 (0.01)

A型インフルエンザウイルス感染症

平成10年12月1日より平成12年5月31日

	使用成績調査
調査施設数	425
調査症例数	3,084
副作用の発現症例数	74
副作用の発現件数	112
副作用の発現症例率	2.40%

副作用の種類	発現頻度 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	2(0.06)
薬疹	1(0.03)
紅斑性発疹	1(0.03)
中枢・末梢神経系障害	21(0.68)
振戦	3(0.10)
ふるえ	1(0.03)
頭痛	1(0.03)
しびれ(感)*	1(0.03)
めまい	12(0.39)
立ちくらみ	1(0.03)
ふらつき(感)	3(0.10)
ふらふら(感)	1(0.03)
悪性症候群	1(0.03)
自律神経系障害	1(0.03)
口渇	1(0.03)
精神障害	21(0.68)
眠気	1(0.03)
幻視	1(0.03)
興奮	4(0.13)
せん妄	1(0.03)
不穏	2(0.06)
睡眠困難	1(0.03)
不眠(症)	17(0.55)
消化管障害	27(0.88)
嘔気	3(0.10)
悪心	5(0.16)
嘔吐	5(0.16)
下痢	13(0.42)
口内炎*	1(0.03)
食欲亢進*	2(0.06)

*使用上の注意に記載のない副作用

副作用の種類	発現頻度 (%)
食欲不振	1(0.03)
食思不振	1(0.03)
食欲減退	2(0.06)
腹痛	2(0.06)
胃不快感	1(0.03)
胃痛	1(0.03)
肝臓・胆管系障害	6(0.19)
肝機能障害	2(0.06)
肝機能障害の増悪	1(0.03)
肝障害	3(0.10)
代謝・栄養障害	1(0.03)
低カリウム血症*	1(0.03)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	1(0.03)
心筋梗塞*	1(0.03)
心拍数・心リズム障害	2(0.06)
動悸	2(0.06)
呼吸器系障害	2(0.06)
咳嗽*	1(0.03)
肺炎*	1(0.03)
泌尿器系障害	3(0.10)
腎機能障害	1(0.03)
腎機能悪化	1(0.03)
排尿回数減少	1(0.03)
一般的全身障害	4(0.13)
悪寒*	1(0.03)
倦怠(感)	1(0.03)
筋力低下*	1(0.03)
脱力(感)	1(0.03)
抵抗機構障害	2(0.06)
単純疱疹*	2(0.06)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善に対する使用成績調査（昭和62年10月2日～平成3年10月1日）で収集した6,141例での患者背景別副作用発現状況は、以下のとおりである。

副作用発現症例率は4.46%（274/6,141）であり、副作用器官別では、精神障害132例（2.15%）が全副作用の44%を占め、次いで中枢末梢神経系障害44例（0.72%）が16%、消化器系障害37例（0.60%）が14%を占めた。以下、肝臓・胆管系29例（0.47%）、代謝系24例（0.39%）等の順であった。なお、肝臓・胆管系、代謝系は承認時までの調査では見られなかった副作用である。

- (1) 性別：男女間で副作用発現頻度、副作用器官別発現頻度共に有意差は認められなかった。
- (2) 年齢：各年齢別では発現頻度に有意差はないが、成人（64歳未満）と高齢者（65歳以上）の比較では、高齢者（4.82%）が成人（3.33%）より高く、また副作用器官別発現頻度では精神障害が高齢者で高かった。
- (3) 投与対象疾患：脳梗塞後遺症とその他の疾患では、副作用発現頻度、副作用器官別共に、有意差は認められなかった。
- (4) 重症度・罹病期間：投与前重症度別では重症群（6.67%）が他の群より高かった。また、罹病期間別では副作用発現頻度に有意差は認められなかった。
- (5) 合併症・過敏性素因：合併症を有する症例での副作用発現頻度（5.30%）は、合併症の無い症例（2.73%）より発現頻度が高く、合併症の内訳は不整脈（9.43%）、腎疾患（14.29%）で高かった。過敏性素因を有する症例（10.59%）での発現頻度は、過敏性素因無しの症例（4.10%）より高く、特に皮膚において高かった。
- (6) 1日投与量：成人では、各投与群での副作用発現頻度及び副作用器官別で有意差はなかった。高齢者群では、151mg以上の投与群で副作用発現頻度が高く、副作用器官別では精神障害が高く、また、201mg以上の投与群で泌尿器系の副作用発現頻度が高かった。

		対象例数	副作用発現例数 (%)
1 日 投 与 量 mg	成人	～50	93 3 (3.23)
		51～100	513 23 (4.48)
		101～150	805 16 (1.99)
		151～200	117 6 (5.13)
		201～300	37 4 (10.81)
		300～	23 0 (0.00)
	高齢者	～50	264 12 (4.55)
		51～100	1,762 79 (4.48)
		101～150	1,901 80 (4.21)
		151～200	273 22 (8.06)
		201～300	108 17 (15.74)
		300～	39 0 (0.00)

- (7) 投与期間：総投与期間別では、4週までに副作用症例の約半数（53.8%）を占めている。また、副作用期間別発現頻度では、精神障害や中枢末梢神経障害が、2～6週までの比較的早期に発現し、肝臓・胆管系は、6週以後に発現した症例が多かった。

		対象例数	副作用発現例数 (%)
総 投 与 期 間	～2週	5,793	84 (1.45)
	3～4週	5,741	62 (1.08)
	5～6週	5,563	36 (0.65)
	7～8週	5,053	23 (0.46)
	9～10週	4,560	17 (0.37)
	11～12週	3,570	6 (0.17)
	13～24週	3,014	21 (0.70)
	25週～1年	1,366	5 (0.37)
	1年～	364	1 (0.27)
	不明	337	18 (4.75)

- (8) 併用薬：他剤併用例での副作用発現頻度は（4.64%）、単独投与例（2.65%）で有意差はみられなかった。併用薬は脳血管拡張剤が多かった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の患者には投与しないこと。ときに、発疹等の過敏症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

VIII-9. 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。〕（「1. 慎重投与（2）」の項参照）
- (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。〕

（解説）

脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下がみられる高齢者に対しては、副作用の発現率等から1回投与量は50mg以下、1日投与量は150mg以下が望ましいと考えられる。また、インフルエンザウイルス感染症に本剤を投与後、副作用が発現した症例を検討したところ、高齢者の中でも特に高年齢、低体重の症例に興奮、幻覚等の精神症状がみられた。高齢者では腎機能が低下していることが多く、本剤は主に未変化体のまま腎から排泄されるため、本剤の血中濃度が高く維持されるおそれがある。また、低体重の高齢者では体重あたりの投与量が多くなりやすいと考えられる。高齢者では、できる限り少量から投与を開始するのが望ましい。

VIII-10. 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⁴¹⁾、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。〕

（解説）

- (1) 妊娠の経験のあるパーキンソン病患者18例の調査において、本剤単独又は他剤と併用した4例に、それぞれ流産、胎状奇胎、妊娠初期の出血、及び子癩前症と新生児の鼠径ヘルニアを認めた。⁴¹⁾
パーキンソン症候群の妊娠初期3ヵ月の患者（29才）に対し、本剤100mg/日を経口投与した例で、新生児に複合心血管系障害が報告されている。¹³⁾
動物実験は、「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照。
- (2) 「VII-4. (3) 乳汁中への移行性」の項参照。

VIII-11. 小児等への投与	<p>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^{39, 43, 44}）。</p> <p>(解説) 本剤のA型インフルエンザウイルス感染症の効能追加申請時に臨床試験を実施していないため、国内における小児の用法・用量は設定されていない。</p>
VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響	特になし
VIII-13. 過量投与	<p>徴候、症状：神経筋障害（反射亢進、運動不穏、痙攣、ジストニー姿勢、捻転痙攣等の錐体外路症状、瞳孔散大、嚥下障害、ミオクロヌス等）と急性精神病徴候（錯乱、見当識障害、幻視、せん妄、攻撃性、意識レベルの低下、昏睡等）が急性中毒の顕著な特徴である。そのほか肺浮腫、呼吸窮迫、洞性頻脈、不整脈、高血圧、悪心、嘔吐、尿閉等がみられることがある。また、心停止及び心突然死が報告されている。</p> <p>処置：特異的な解毒薬は知られていない。また、本剤は血液透析によって少量しか除去されない。²⁹⁾ 必要に応じて次のような処置が行われる。¹⁴⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。 ○強制利尿及び尿の酸性化。 ○痙攣、過度の運動不穏に対しては抗痙攣剤投与（ジアゼパム静注等）。 ○尿閉にはカテーテル挿入。 ○血圧、心拍数、心電図、呼吸、体温をモニターし、必要に応じて低血圧、不整脈等に対する処置を行う。 <p>(参考) アマンタジン中毒に対する処置の報告、「VII-7. (3) 直接血液還流」の項参照。</p>
VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	<p>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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p>
VIII-15. その他の注意	<p>(1) パーキンソン症候群の患者では、抑うつ症状を認める場合があり、自殺企図の危険が伴うため注意すること。また、自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向の認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。</p> <p>(2) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。</p> <p>(解説)</p> <p>(1) パーキンソン病には種々の精神症状が合併しやすく、ことにうつ症状はその代表格とされている。報告によって差はあるものの、パーキンソン病におけるうつ状態の発生頻度は、一般的に40%前後といわれている。症状は軽度の抑うつ感情、意思や思考の抑制、心気念慮や身体症状がみられることが多く、自責感、苦悶、日内気分変動等はあまりみられない。</p> <p>一方、うつ病患者では自殺企図の危険性が高いことは広く知られている。本剤服用中のパーキンソン病患者においても、自殺を企てた症例が国内外を通じ報告されていることから、本剤を長期投薬する際には患者の精神症状に注意し、うつ状態（特に自殺傾向）が認められる場合には、本剤過量服用による自殺行為を防ぐため、1回分の処方日数を最小限にとどめることが望ましい。</p> <p>(2) A型インフルエンザウイルス感染症効能追加承認に伴い追記した。インフルエンザウイルスは変異を起こしやすく、本剤の治療的投与においても、薬剤耐性を示すA型インフルエンザウイルス株があることが報告されている。^{46, 47)}</p>
VIII-16. その他	なし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理作用

アマンタジン塩酸塩は、実験動物での皮下又は腹腔内投与では、10mg/kg以上で興奮症状と脳波の覚醒化、16mg/kg以上で痙攣の増強、64mg/kg以上でレセルピンの作用の増強、125mg/kgで尿量の増加などを示した。

静脈内投与では、4～8mg/kg以上で血圧の上昇又は下降、心拍数の増加、心室性期外収縮、呼吸亢進、16mg/kg以上でアドレナリン及びノルアドレナリンの作用の増強、交感神経節遮断作用等を、また、2mg以上の直接投与で冠血管拡張作用を示した。しかし、これらの作用量は投与経路の差を考慮すると、臨床1回常用量（100mg内服）よりもかなり大量であるので、臨床常用量で上記のいずれかの薬理作用と直接結びつくような副作用を示すものとは考えられないが、これら一連の中樞興奮作用に関しては、一応の考慮がなされるべきであろう。

なお、アマンタジン塩酸塩は点眼をした場合には10%以上の濃度で、また皮下投与した場合には5%以上の濃度で局所刺激作用がみられている。³⁰⁾

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) は下表のとおりである。

動物種	ラット		
	マウス	雌	雄
性	雌	雌	雄
投与経路 経口	700	890	1,275

症状としては、全例ともに興奮についで振戦、痙攣がみられ死に至ったが、生存例では、いずれも正常に復しているようにみえた。³¹⁾

(2) 反復投与毒性試験

ラットにアマンタジン塩酸塩を、1ヵ月間（100、200及び250mg/kg）及び6ヵ月間（50、100及び150mg/kg）経口投与した実験で、150～250mg/kg投与群で体重増加度の減少と中枢神経興奮症状の増大がみられている。

血液、尿の生化学的検査及び病理組織学的諸検査では、薬物によると思われる異常は認められていない。³¹⁾

ラットにアマンタジン塩酸塩16、80及び100～160mg/kgを、約2年間経口投与した実験で、100～160mg/kg投与群で体重増加度の減少と中枢神経興奮症状の増大がみられている。病理組織学的諸検査、血液学的検査、血液の生化学的検査、尿検査、眼科的検査では薬物によると思われる異常は認められていない。³¹⁾

(3) 生殖発生毒性試験

アマンタジン塩酸塩をラットに37、50及び100mg/kg、ウサギに100mg/kgをそれぞれ器官形成期に経口投与した実験で、ラットの50mg/kg以上の投与群に胎仔毒性及び催奇形作用が認められている。なお、ウサギでは異常は認められていない。³²⁾

(4) その他の特殊毒性

変異原性試験：アマンタジン塩酸塩の変異原性試験として細菌を用いる復帰変異試験（*E. coli*のWP2hcr-、*S. typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1538及びTA1537の株にS9 Mixを添加した系と添加しない系）及びDNA修復試験（rec-assay、*B. subtilis*のH17、M45）を行った結果、いずれの試験においてもアマンタジン塩酸塩は変異原性を示さなかった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限													
	(1) 有効期間	該当しない												
	(2) 使用期限	錠剤、細粒とも3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）												
X-2.	貯法・保存条件	室温保存												
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること。												
X-4.	承認条件	A型インフルエンザウイルス感染症の効能又は効果について、使用上の注意に記載された内容に基づき本剤が適正に使用されるよう、その内容を医療関係者に対し周知徹底すること。												
X-5.	包装	錠 50mg : PTP 100錠 (10×10) 、PTP 500錠 (10×50) 、バラ 500錠 錠100mg : PTP 100錠 (10×10) 細粒10% : 100g												
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：アマンタジン塩酸塩錠「日医工」等 同効薬：○パーキンソン症候群：プロモクリプチンメシル酸塩等 ○脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善：ニセルゴリン等 ○A型インフルエンザウイルス感染症：オセルタミビルリン酸塩等												
X-7.	国際誕生年月日	1966年10月												
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th>製品名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シンメトレル錠50mg</td> <td>1975年4月15日</td> <td>15400AMZ00298000</td> </tr> <tr> <td>シンメトレル錠100mg</td> <td>1975年4月15日</td> <td>15400AMZ00299000</td> </tr> <tr> <td>シンメトレル細粒10%</td> <td>2006年8月4日（販売名変更による）</td> <td>21800AMX10629000</td> </tr> </tbody> </table>	製品名	製造販売承認年月日	承認番号	シンメトレル錠50mg	1975年4月15日	15400AMZ00298000	シンメトレル錠100mg	1975年4月15日	15400AMZ00299000	シンメトレル細粒10%	2006年8月4日（販売名変更による）	21800AMX10629000
製品名	製造販売承認年月日	承認番号												
シンメトレル錠50mg	1975年4月15日	15400AMZ00298000												
シンメトレル錠100mg	1975年4月15日	15400AMZ00299000												
シンメトレル細粒10%	2006年8月4日（販売名変更による）	21800AMX10629000												
		注) シンメトレル細粒（旧販売名）の製造販売承認年月日：1975年4月15日												
X-9.	薬価基準収載年月日	シンメトレル錠50mg・100mg : 1975年9月22日 シンメトレル細粒10%（新販売名）：2006年12月8日 注) シンメトレル細粒（旧販売名）：1975年9月22日												
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	1987年10月2日：「脳梗塞に伴う意欲・自発性低下の改善」の追加 1998年11月27日：「A型インフルエンザウイルス感染症」の追加												
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	○脳梗塞に伴う意欲・自発性低下の改善 再審査結果通知：1993年9月8日 承認事項に変更なし 再評価結果通知：1999年9月14日 効能又は効果を「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」に改めた。 用法・用量を「脳梗塞後遺症の場合」に改めた。 ○A型インフルエンザウイルス感染症 再審査結果通知：2004年9月9日 承認事項に変更なし												
X-12.	再審査期間	A型インフルエンザウイルス感染症：4年（1998年11月27日～2002年11月26日）												
X-13.	長期投与の可否	投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。												

X-14.	厚生省薬価基準記載の 医薬品コード	シンメトレル錠50mg : 1161001F1050 シンメトレル錠100mg : 1161001F2057 シンメトレル細粒10% : 1161001C1089
X-15.	保険給付上の注意	なし

X I . 文 献

XI-1. 肩付きの引用文献

	社内文献No.
1) Schwab R. S. et al. : JAMA 208(7), 1168, 1969	SYMI00050
2) Braham J. : Brit. Med. J. 4, 212, 1971	SYMI00130
3) 澤田藤一郎ほか : 臨床と研究 54(1), 190, 1977	SYMJ00054
4) 竹尾生気ほか : 基礎と臨床 7(9), 2119, 1973	SYMJ00014
5) 藤田雄三郎ほか : 基礎と臨床 7(6), 1494, 1973	SYMJ00018
6) Walker J. E. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 13(1), 28, 1972	SYMM00381
7) Armbruster K. F. W. et al. : Nephron 13(2), 183, 1974	SYMM00570
8) Trovato G. M. et al. : Curr. Ther. Res. 31(4), 625, 1982	SYMM00905
9) Vale J. A. : Lancet 8010, 548, 1977	SYMM00718
10) 吉村 学ほか : 循環器科 20(5), 361, 1986	SYMS00172
11) Van Ketel W. G. : Dermatologica 148(2), 124, 1974	SYMM00552
12) Wilson T. W. : Canad. Med. Ass. J. 129(9), 974, 1983	SYMM00942
13) Nora J. J. et al. : Lancet 7935, 607, 1975	SYMM00638
14) 「日本チバガイギー医薬品過量使用時の症状と処置」 日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集、1987, p. 21	SYMS00532
15) 栗原久ほか : 日本薬理学雑誌 83(2), 147, 1984	SYMJ00138
16) 藤原道弘ほか : 日本薬理学雑誌 85(4), 259, 1985	SYMJ00170
17) 平沢秀人ほか : 臨床精神医学 13(1), 81, 1984	SYMJ00137
18) Farnebo L. O. et al. : Eur. J. Pharmacol. 16(1), 27, 1971	SYMM00335
19) Heimans R. L. H. et al. : J. Pharm. Pharmac. 24(11), 875, 1972	SYMM00463
20) Scatton B. et al. : Eur. J. Pharmacol. 13(1), 131, 1970	SYMI00038
21) 小林清隆ほか : 薬理と治療 12(1), 195, 1984	SYMJ00139
22) Liu P. et al. : Clin. Neuropharmacol. 7(2), 149, 1984	SYMM00966
23) Kornhuber J. et al. : Neuropharmacology 34(7), 713, 1995	SYMM01477
24) O'Brien T. E. : Amer. J. Hosp. Pharm. 31, 844, 1974	SYMFO0044
25) Fahn S. et al. : Arch. Neurol. 25, 45, 1971	SYMM00357
26) Bleidner W. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 150, 484, 1965	SYMI00055
27) Wu M. J. et al. : Clin. Nephrol. 17(1), 19, 1982	SYMFO0045
28) Ing T. S. et al. : Canad. Med. Ass. J. 120(6), 695, 1979	SYMM00801
29) Horadam V. W. et al. : Ann. Intern. Med. 94(4/1), 454, 1981	SYMM00881
30) 人見正博ほか : 現代の臨床 3(12), 744, 1969	SYMJ00002
31) Vernier V. G. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 15, 642, 1969	SYMI00131
32) Lamar J. K. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol. 17, 272, 1970	SYMI00163
33) Mariani C. : Neurology 40(1), 194, 1990	SYMM01167
34) Wilcox J. A. et al. : Neuropsychobiology 23(3), 144, 1990	SYMM01228
35) 新 城之介ほか : 臨床評価 12(2), 321, 1984	SYMJ00145
36) 長屋豊彦ほか : 日本農村医学会雑誌 47(3), 289, 1998	SYMJ00526
37) 新型インフルエンザ対策検討会からの報告書から [上] 日本医事新報 No. 3837, p. 93 (1997年11月8日)	SYMS00555
38) 新型インフルエンザ対策検討会からの報告書から [下] 日本医事新報 No. 3838, p. 75 (1997年11月15日)	SYMS00556
39) Physician's Desk Reference (PDR) 52, 918, 1998	SYMS00553
40) Atkins W. L. et al. : Arch. Intern. Med. 146(9), 1751, 1986	SYMM01033
41) Golbe L. I. : Neurology 37(7), 1245, 1987	SYMM01060
42) 菅谷憲夫 : 日本医事新報 No. 3804, 106, 1997	SYMJ00500
43) 北本治ほか : 日本医事新報 No. 2329, 9, 1968	SYMJ00001
44) 北本治ほか : 日本医事新報 No. 2396, 15, 1970	SYMJ00005
45) Bennet W. M. et al. : Amer. J. Kid. Dis. 3(3), 155, 1983	SYMS00457
46) 菅谷憲夫 : 日本医事新報 No. 3940, 109, 1999	SYMJ00563
47) Hayden F. C. et al. : Curr. Topics Microbiol. Immunol. 176, 119, 1992	SYMM01377
48) Pinto L. H. et al. : Cell. 69(3), 517, 1992	SYMS00554
49) Koppel C. et al. : Biomedical Mass Spectrometry 12(9), 499, 1985	SYMFO0046
50) Reuman D. R. et al. : Antiviral Reseach 11(1), 27, 1989	SYMM01134
51) 塩沢瞭一ほか : 神経研究の進歩 18(5), 949, 1974	SYMJ00034
52) Aoki F. Y. : Clin. Pharmacol. Ther. 128(2), 128, 1985	SYMM00987
53) Aoki F. Y. : Clin. Pharmacokinet. 14(1), 35, 1988	SYMM01088
54) 原田ほか : 第59回日本臨床眼科学会407, 2005	SYMJ01376

55) Drug Interaction for the Health Care Professional (USP-DI) 19Ed., Vol. 1, 452-459, 3040-3041, 1999	SYMS00795
56) 三條伸夫ほか：神経治療11(3), 289-291, 1994	SYMJ00395
57) 矢野道広ほか：日本小児科学会 第77回秋田地方会抄録 2000	SYMJ00731
58) 渋谷英樹ほか：第453回日本内科学会関東地方会 24, 1997	SYMJ00454
59) 田崎博一ほか：青森県立中央病院医誌 27(2), 186-191, 1982	SYMJ00120

XI-2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2013年3月現在、Symmetrelはオーストラリア、スイス、香港、シンガポールなどを含め10数カ国で承認、発売されているが、いずれも抗パーキンソン剤又は抗A型インフルエンザウイルス剤として承認されたものである（「脳梗塞後遺症に伴う意欲・自発性低下の改善」の効能・効果は日本のみでの承認である）。

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料

特になし

製造販売元：**サンファーマ株式会社**
東京都港区芝公園 1-7-6