

インフルエンザ症状の軽減に要した日数(中央値)
の解析結果(海外治療試験:成人)

| 実施地域 | 南半球 | 欧州 | 北米 |
|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 無作為化症例数 | 455例 | 356例 | 777例 |
| 治験計画書から逸脱した症例数 | 64例 (14%) | 18例 (5%) | 90例 (12%) |
| 投与された全例* | P6.5日 Z5.0日 p=0.011 455例 | P7.5日 Z5.0日 p<0.001 356例 | P6.0日 Z5.5日 p=0.228 777例 |
| インフルエンザウイルスの感染が確認された集団 | P6.0日 Z4.5日 p=0.004 321例 | P7.5日 Z5.0日 p<0.001 277例 | P6.0日 Z5.0日 p=0.078 569例 |

*P: プラセボ, Z: ザナミビル20mg/日

1) 主要評価項目の結果

ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さを、投与された全例の集団、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団について二重盲検法によりプラセボを対照として比較した。なお、発熱がなくなり(口腔内体温37.8℃未満かつ発熱感無)、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳が「軽症」又は「症状無」の状態が24時間以上持続した場合を軽減と定義した。その結果、南半球、欧州の試験ではザナミビル群はプラセボ群に比し有意に速く軽減がみられたが、北米の試験では群間に統計的な有意差はみられなかった。

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:成人)

| 解析集団/実施地域 | 軽減に要した日数の中央値 | |
|------------------------|--------------|--------------|
| | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 |
| 投与された全例 | | |
| 南半球 | 5.0日 (n=227) | 6.5日 (n=228) |
| 欧州 | 5.0日 (n=174) | 7.5日 (n=182) |
| 北米 | 5.5日 (n=412) | 6.0日 (n=365) |
| インフルエンザウイルスの感染が確認された集団 | | |
| 南半球 | 4.5日 (n=161) | 6.0日 (n=160) |
| 欧州 | 5.0日 (n=136) | 7.5日 (n=141) |
| 北米 | 5.0日 (n=312) | 6.0日 (n=257) |

上記、南半球、欧州及び北米の試験において、A型あるいはB型インフルエンザの感染が確認された患者における発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳症状の軽減に要した日数(中央値)を以下に示した。なお、B型インフルエンザウイルス感染症に対する効果を確認するには十分な症例数が収集されなかった。

ウイルス型別の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:成人)

| インフルエンザウイルスの型 | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 | 日数の差 |
|---------------|--------------|--------------|------|
| A型 | 5.0日 (n=544) | 6.5日 (n=493) | 1.5日 |
| B型 | 4.5日 (n=63) | 6.5日 (n=64) | 2.0日 |

2) 副次的な評価項目の結果

インフルエンザウイルスの感染が確認された症例を対象に、ザナミビル20mg/日吸入における症状の軽減の速さをプラセボを対照とし、インフルエンザにおける一般的な症状である咳と発熱の軽減及び二次的な合併症(気管支炎、肺炎及び副鼻腔炎等)の併発率について以下に示した。

咳と発熱の軽減に要した日数(中央値)及び合併症の併発率
(海外治療試験:成人)

| 実施地域 | 咳の軽減日 | | 発熱の軽減日 | | 合併症併発率* | |
|------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 |
| 南半球 | 3.0日 | 3.8日 | 1.0日 | 1.5日 | 24% | 30% |
| 欧州 | 3.0日 | 4.0日 | 1.5日 | 2.0日 | 24% | 33% |
| 北米 | 3.0日 | 4.5日 | 1.5日 | 1.5日 | 15% | 22% |

*呼吸器系、循環器系、耳鼻咽喉頭部位の感染及びその他の合併症の併発率

3) その他の知見

本臨床成績の層別解析では、試験開始時に発熱が比較的高い患者(耳内あるいは口腔内体温で38.3℃以上)、あるいは症状の程度が重度の患者で治療の有益性がより高くなる可能性のあることが示された。

(2) 海外におけるハイリスク患者を対象とした臨床試験成績

1) 海外における慢性呼吸器疾患(喘息/慢性閉塞性肺疾患)を基礎疾患に持つ患者での臨床試験成績

南半球、欧州及び北米にて、気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患(以下COPD)を基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象とした試験が実施された。発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減するのに要した日数を指標として、ザナミビル(20mg/日吸入)の有効性を、プラセボを対照として評価した。評価には、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例と試験薬が割り付けられた全例を用いた。その結果、試験薬が割り付けられた全例では、ザナミビル群はプラセボ群に比し軽減までの所要日数を1.0日短縮していたが、統計学的有意差は検出されなかった。なお、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例でザナミビル群はプラセボ群に比し、1.5日(p=0.009)の有意な短縮がみられた。

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:慢性呼吸器疾患を有する患者)

| 解析集団 | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 | 日数の差 | P値 |
|------------------------|--------------|-------------|------|-------|
| 試験薬を割り付けた全例 | 6.0日(n=262) | 7.0日(n=263) | 1.0日 | 0.123 |
| インフルエンザウイルスの感染が確認された集団 | 5.5日(n=160) | 7.0日(n=153) | 1.5日 | 0.009 |

有害事象の発現率は、投与中においてプラセボ群42%(111/263)、ザナミビル群38%(99/261)、投与後においてプラセボ群35%(92/263)、ザナミビル群43%(112/261)といずれも両群で同程度であった。薬剤に関連すると判定された有害事象は、投与中においてプラセボ群9%(23/263)、ザナミビル群9%(23/261)であり、投与後においてプラセボ群2%(6/263)、ザナミビル群1%未満(2/261)であった。

主な有害事象は喘息、副鼻腔炎、気管支炎であり、両群間に差は認められなかった。

肺機能に対するザナミビルの影響を喘息又はCOPDを基礎疾患にもつインフルエンザウイルス感染患者を対象にプラセボを対照として評価した。肺機能の指標として、試験期間中の朝と夜の最大呼気流量(PEFR)の変化量(患者測定)と1秒量(FEV1.0)(1日目、6日目、28日目に医療機関にて測定)を用いた。ザナミビル吸入中の最大呼気流量(PEFR)の平均値は、プラセボに比し良好に推移し、投与開始後6日目及び28日目で肺機能が投与開始前より1秒量(FEV1.0)あるいは最大呼気流量(PEFR)が20%を超えて低下した患者の頻度はザナミビル群とプラセボ群間に差はみられなかった。

2) 海外におけるハイリスク患者での臨床試験成績

ハイリスクと定義されている患者(65歳以上、慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心循環器系疾患、糖尿病、免疫不全状態のいずれかに該当)の集団を、南半球、欧州及び北米の臨床第Ⅲ相試験(3試験)、欧州及び北米で実施された小児臨床試験、南半球での臨床第Ⅱ相試験、予防検討のための家族内予防試験(予防試験に組み入れの後インフルエンザに罹患した患者)から抽出し、ザナミビル20mg/日吸入投与群について、投与された全例及びインフルエンザウイルスの感染が確認された症例につきプラセボを対照として比較した。ザナミビル群の発熱、頭痛、筋肉痛、咽頭痛及び咳の5症状の全ての症状が軽減に要する日数は、プラセボ群に比し、投与された全例で1.5日(p=0.046)、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例で2.5日(p=0.015)の有意な短縮がみられた。

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:ハイリスク患者)

| 解析集団 | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 | 日数の差 | P値 |
|------------------------|--------------|-------------|------|-------|
| 投与された全例 | 5.5日(n=154) | 7.0日(n=167) | 1.5日 | 0.046 |
| インフルエンザウイルスの感染が確認された集団 | 5.0日(n=105) | 7.5日(n=122) | 2.5日 | 0.015 |

また、抗生物質による治療を必要とする二次的な合併症の発現率は、投与された全例では、ザナミビル群で16%(24/154)に対し、プラセボ群では25%(41/167)、インフルエンザウイルスの感染が確認された集団では、ザナミビル群で13%(14/105)に対しプラセボ群では24%(29/122)であり、ザナミビル群における発現率は有意に低かった(投与された全例p=0.042、インフルエンザウイルスの感染が確認された症例p=0.045)。

抗生物質による治療を必要とする合併症の発現率
(海外治療試験:ハイリスク患者)

| 解析集団 | ザナミビル20mg/日群 | プラセボ群 | 相対リスク | P値 |
|------------------------|--------------|-------------|-------|-------|
| 投与された全例 | 16%(24/154) | 25%(41/167) | 0.63 | 0.042 |
| インフルエンザウイルスの感染が確認された集団 | 13%(14/105) | 24%(29/122) | 0.57 | 0.045 |

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³⁾

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/少々症状あるが気にならない」の状態が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 (%未満区間) |
|------------------------|------------------|--------------|-------|---------------------|
| インフルエンザウイルスの感染が確認された症例 | 4.0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てから、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 |
|----------|------------------|----------------|--------|
| NAI30010 | 4% (7/169家族) | 19% (32/168家族) | <0.001 |
| NAI30031 | 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 |
|----------|------------------|----------------|--------|
| NAIA3005 | 2.0% (11/553) | 6.1% (34/554) | <0.001 |
| NAI30034 | 0.2% (4/1678) | 1.4% (23/1685) | <0.001 |

*NAIA3005：共通の大学に属する18歳以上の者を対象とした試験。

NAI30034：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現し、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 |
|----------|------------------|-------------|-------|
| NAIA3003 | 4% (7/184) | 8% (16/191) | 0.085 |
| NAIA3004 | 6% (15/240) | 9% (23/249) | 0.355 |

*NAIA3003：A型インフルエンザに対してリマンタジン、B型インフルエンザに対してプラセボを投与。

NAIA3004：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、本剤投与群及びリン酸オ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)、リン酸オセルタミビル投与群(n=341)ともに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)、リン酸オ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)、リン酸オ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0.004μM~16μM、B型に対して0.005μM~1.3μM、IC₅₀値はA型に対して0.065μM~>100μM、B型に対して0.065μM~8.6μM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⁹⁾。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⁹⁾。

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⁹⁾、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⁹⁾。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過して気道の上皮細胞に接近するのにも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⁾。

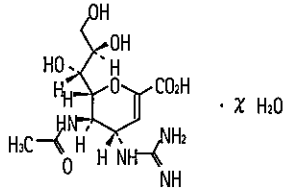
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ザナミビル水和物 (Zanamivir Hydrate)

化学名：(+)-(4*S*,5*R*,6*R*)-5-acetylamino-4-guanidino-6-[(1*R*,2*R*)-1,2,3-trihydroxypropyl]-5,6-dihydro-4*H*-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レ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ブリスター×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. : Pediatr 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)

 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>

®登録商標

**2009年6月改訂 (第14版 薬事法改正に伴う
 「指定医薬品」の規制区分の廃止)
 * 2008年10月改訂



日本標準商品分類番号 87117、871161、87625

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®
 アマンタジン塩酸塩製剤

| | | | |
|-------|-------------------------|--------|----------|
| 承認番号 | 錠50mg：15400AMZ00298000 | | |
| | 錠100mg：15400AMZ00299000 | | |
| | 細粒10%：21800AMX10629000 | | |
| | 錠50mg | 錠100mg | 細粒10% |
| 薬価収載 | 1975年9月 | | 2006年12月 |
| 販売開始 | 1975年12月 | | |
| 効能追加 | 1998年11月 | | |
| 再評価結果 | 1999年9月 | | |
| 国際誕生 | 1965年12月 | | |
| 再審査結果 | 2004年9月 | | |

NOVARTIS

【警告】

- 「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。
- 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。
- 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。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 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)
- 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)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| | | | | |
|-------------|--------|---|--|--|
| シンメトレル錠50mg | 成分・含量 | 1錠中アマンタジン塩酸塩 (日局) 50mg | | |
| | 添加物 | 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 | | |
| | 性状 | 白色のフィルムコート錠 | | |
| | 外形 | | | |
| | 識別コード | CG 211 | | |
| | 大きさ(約) | 直径7.1mm 厚さ3.3mm 質量0.12g | | |

| | | | | |
|--------------|--------|---|--|--|
| シンメトレル錠100mg | 成分・含量 | 1錠中アマンタジン塩酸塩 (日局) 100mg | | |
| | 添加物 | 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 | | |
| | 性状 | 白色のフィルムコート錠 | | |
| | 外形 | | | |
| | 識別コード | CG 212 | | |
| | 大きさ(約) | 直径8.1mm 厚さ3.5mm 質量0.17g | | |
| シンメトレル細粒10% | 成分・含量 | 1g中アマンタジン塩酸塩 (日局) 100mg | | |
| | 添加物 | 乳糖、ポビドン | | |
| | 性状 | 白色の細粒 | | |

【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
- 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。
 - 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。
 - 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
 - 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。

【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 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。

18



〔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〕クレアチニクリアランスと投与間隔の日安

| クレアチニクリアランス (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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 心血管疾患（うっ血性心疾患等）又は末梢性浮腫のある患者〔副作用として下肢浮腫が発現することがあり、心血管疾患や浮腫を悪化させるおそれがある。〕
 - (2) 腎障害のある患者〔本剤は大部分が未変化体として尿中に排泄されるので、蓄積による副作用を避けるため用量の調節に十分注意すること。〕〔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
 - (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〔5. 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
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 |
|---|--|--|
| 抗パーキンソン剤 レボドパ 抗コリン剤 プラミベキソール トリベキソール 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されることがある。 | 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 カリウム保持性利尿剤 | 本剤の作用が増強され、錯乱、幻覚、失調、ミオクロヌ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。 |

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) 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）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。

- 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こりやすい。(「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。

* (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。

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用 (特に興奮、見当識障害、幻覚、妄想、錯乱等の精神症状) があらわれやすいので、低用量から開始し、用量並びに投与間隔に留意するとともに患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では排泄遅延が起こりやすく高い血中濃度が持続するおそれがある。[本剤は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため。](「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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[催奇形性が疑われる症例報告¹⁾があり、また動物実験 (ラット・50mg/kg) による催奇形の報告がある。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。[ヒト母乳中へ移行する。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (国内における使用経験が少ない^{2)~4)})。

* 8. 過量投与⁵⁾

徴候、症状 : 神経筋障害 (反射亢進、運動不穩、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。

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。必要に応じて次のような処置が行われる。

○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、過度の運動不穩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。

9. 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、更には穿孔を起こして縦隔肺炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

* 10. その他の注意

- (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。

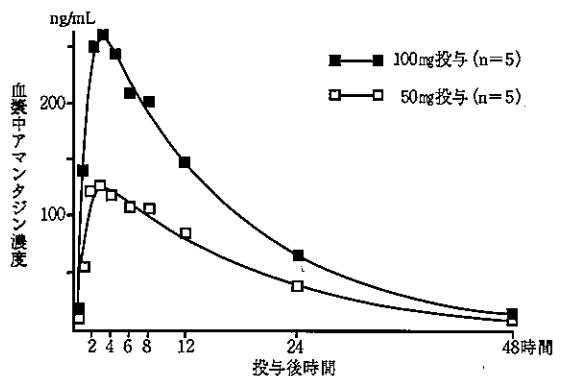
- (2) A型インフルエンザウイルス感染症に投与した場合、投与数日で本剤に対する薬剤耐性ウイルスがあらわれることが報告されているので、投与期間は可能な限り短期間とすること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子にシンメトレル錠1錠 (50mg) 又は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。⁶⁾

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



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)

2. 代謝

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。(外国人のデータ)

3. 排泄⁶⁾

健康成人にアマンタジン塩酸塩50mg及び100mgを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。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。

【臨床成績】

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

| | 全例数 | 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 |



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⁹⁾

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 |

（外国人のデータ）

※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) 承認された通常の成人用量は100mg/日である。

【薬効薬理】

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つい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以下の作用が認められている。

(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

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ン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

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性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

多発梗塞性痴呆患者に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β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

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、動物試験（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

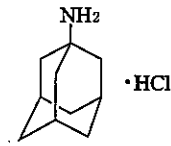
アマンタジン塩酸塩の抗A型インフルエンザウイルス作用は、主として感染初期にウイルスの脱殻の段階を阻害し、ウイルスのリボヌクレオプロテインの細胞核内への輸送を阻止することにあると考えられる。

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イオンチャネルが活性化されるが、アマンタジン塩酸塩はM₂チャネルを阻害する。（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。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：アマンタジン塩酸塩（Amantadine Hydrochloride）

化学名：Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式：C₁₀H₁₇N · HCl

分子量：187.71

性状：白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

辛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。

【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。

【包装】

シメトレル錠 50mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）
1,000錠（PTP）

シメトレル錠 100mg：100錠（PTP） 500錠（PTP・バラ）

シメトレル細粒 10%：100g

【主要文献】

- 1) Golbe, L. I. : Neurology 37(7), 1245, 1987 [SYMM01060]
- 2) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2329, 9, 1968 [SYMJ00001]
- 3) 北本 治ほか：日本医事新報 No. 2396, 15, 1970 [SYMJ00005]
- 4) Physicians' Desk Reference : 52, 918, 1998 [SYMS00553]
- 5) 「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]
- 6) 小林清隆ほか：薬理と治療 12(1), 195, 1984 [SYMJ00139]
- 7) Reuman P. D. et al. : Antiviral Research 11(1), 27, 1989 [SYMM01134]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
☎0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.novartis.co.jp

(14)

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

7413820-Z00000 ①