2023年7月改訂（第19版）

日本標準商品分類番号
87119

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2013に準拠して作成（一部2018(2019年更新版)に準拠）

NMDA受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品

メマンチン塩酸塩製剤

メマリー®錠5mg
メマリー®錠10mg
メマリー®錠20mg
MEMARY® TABLETS

メマリー®OD錠5mg
メマリー®OD錠10mg
メマリー®OD錠20mg
MEMARY® OD TABLETS

メマンチン塩酸塩ドライシロップ

メマリー®ドライシロップ2%
MEMARY® DRY SYRUP

剤形	錠5mg、錠10mg、錠20mg：フィルムコーティング錠 OD錠5mg、OD錠10mg、OD錠20mg：素錠（口腔内崩壊錠） ドライシロップ2%：ドライシロップ剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	メマリー錠5mg・OD錠5mg：1錠中にメマンチン塩酸塩5mgを含有 メマリー錠10mg・OD錠10mg：1錠中にメマンチン塩酸塩10mgを含有 メマリー錠20mg・OD錠20mg：1錠中にメマンチン塩酸塩20mgを含有 メマリードライシロップ2%：1g中にメマンチン塩酸塩20mgを含有
一般名	和名：メマンチン塩酸塩（JAN） 洋名：Memantine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	

	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メマリー錠5mg	2011年 1月21日	2011年3月11日	2011年6月 8日
メマリー錠10mg	2011年 1月21日	2011年3月11日	2011年6月 8日
メマリー錠20mg	2011年 1月21日	2011年3月11日	2011年6月 8日
メマリーOD錠5mg	2013年12月16日	2014年5月30日	2014年5月30日
メマリーOD錠10mg	2013年12月16日	2014年5月30日	2014年5月30日
メマリーOD錠20mg	2013年12月16日	2014年5月30日	2014年5月30日
メマリードライシロップ2%	2018年 2月26日	2018年5月30日	2018年6月 6日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社 提携：メルツ ファーマシューティカルズ
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2020年6月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコード（裏表紙掲載）を読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

IF 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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（https://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2.　IF とは

IF は「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

I.　概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
(1) 和　名 3
(2) 洋　名 3
(3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
(1) 和　名（命名法） 3
(2) 洋　名（命名法） 3
(3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法） 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4
7. CAS 登録番号 4

III. 有効成分に関する項目 5
1. 物理化学的性質 5
(1) 外観・性状 5
(2) 溶解性 5
(3) 吸湿性 5
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 5
(5) 酸塩基解離定数 5
(6) 分配係数 5
(7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目 6
1. 剤　形 6
(1) 剤形の区別、外観及び性状 6
(2) 製剤の物性 6
(3) 識別コード 6
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 6
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量 7
(2) 添加物 7
(3) その他 7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
4. 製剤の各種条件下における安定性 8
5. 調製法及び溶解後の安定性 9
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
7. 溶出性 9
8. 生物学的試験法 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 9
11. 力　価 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 9
14. その他 9

V.　治療に関する項目 10
1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 12
(1) 臨床データパッケージ 12
(2) 臨床効果 13
(3) 臨床薬理試験 15
(4) 探索的試験 15
(5) 検証的試験 16
1) 無作為化並行用量反応試験 16
2) 比較試験 23
3) 安全性試験 44
4) 患者・病態別試験 46
(6) 治療的使用 47
1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験） 47
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 49

VI. 薬効薬理に関する項目 50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 50
2. 薬理作用 50
(1) 作用部位・作用機序 50
(2) 薬効を裏付ける試験成績 51
(3) 作用発現時間･持続時間 58

VII. 薬物動態に関する項目 59
1. 血中濃度の推移・測定法 59
(1) 治療上有効な血中濃度 59
(2) 最高血中濃度到達時間 59
(3) 臨床試験で確認された血中濃度 59
(4) 中毒域 65
(5) 食事・併用薬の影響 65
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 68
2. 薬物速度論的パラメータ 68
(1) 解析方法 68
(2) 吸収速度定数 68
(3) バイオアベイラビリティ 68
(4) 消失速度定数 68
(5) クリアランス 69
(6) 分布容積 69
(7) 血漿蛋白結合率 69

3. 吸　収 69
4. 分　布 69
(1) 血液－脳関門通過性 69
(2) 血液－胎盤関門通過性 69
(3) 乳汁への移行性 69
(4) 髄液への移行性 70
(5) その他の組織への移行性 71
5. 代　謝 71
(1) 代謝部位及び代謝経路 71
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種 72
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 73
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 74
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 74
6. 排　泄 74
(1) 排泄部位及び経路 74
(2) 排泄率 76
(3) 排泄速度 76
7. トランスポーターに関する情報 76
8. 透析等による除去率 76

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 77
1. 警告内容とその理由 77
2. 禁忌内容とその理由 77
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 77
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 77
5. 重要な基本的注意とその理由 77
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 78
(1) 合併症・既往歴等のある患者 78
(2) 腎機能障害患者 78
(3) 肝機能障害患者 79
(4) 生殖能を有する者 79
(5) 妊婦 79
(6) 授乳婦 79
(7) 小児等 80
(8) 高齢者 80
7. 相互作用 80
(1) 併用禁忌とその理由 80
(2) 併用注意とその理由 80
8. 副作用 81
(1) 重大な副作用と初期症状 81
(2) その他の副作用 82
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 86
10. 過量投与 86
11. 適用上の注意 87
12. その他の注意 87
(1) 臨床使用に基づく情報 87
(2) 非臨床試験に基づく情報 87

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 88
1. 薬理試験 88
(1) 薬効薬理試験 88
(2) 副次的薬理試験 88
(3) 安全性薬理試験 88
(4) その他の薬理試験 88
2. 毒性試験 88
(1) 単回投与毒性試験 88
(2) 反復投与毒性試験 88
(3) 生殖発生毒性試験 89
(4) その他の特殊毒性 89

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 91
1. 規制区分 91
2. 有効期間又は使用期限 91
3. 貯法・保存条件 91
4. 薬剤取扱い上の注意点 91
5. 承認条件等 91
6. 包　装 92
7. 容器の材質 92
8. 同一成分・同効薬 92
9. 国際誕生年月日 92
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 93
11. 薬価基準収載年月日 93
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 93
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 93
14. 再審査期間 93
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 93
16. 各種コード 94
17. 保険給付上の注意 94

Ⅺ. 文　　献 95
1. 引用文献 95
2. その他の参考文献 95

Ⅻ. 参考資料 96
1. 主な外国での発売状況 96
2. 海外における臨床支援情報 99

XIII. 備　　考 101
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 101
(1) 粉砕 101
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 101
2. その他の関連資料 101

1. 本剤はアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するものではないことをご理解の上ご使用ください。

2. 明らかに本剤の効果が期待できない状態まで、アルツハイマー型認知症が悪化した場合等には、漫然と本剤の投与を継続しないでください。

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メマリー錠（メマンチン塩酸塩）は、ドイツの Merz Pharmaceuticals GmbH で開発された、グルタミン酸受容体サブタイプの 1 つである N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体拮抗を作用機序とするアルツハイマー型認知症の治療剤である。

本剤は、各種の *in vitro* 試験により選択的な NMDA 受容体拮抗作用を有し、受容体に対して低親和性で、結合及び解離速度が速く、その作用は膜電位依存性を示す特徴を有すること、さらに生理的なグルタミン酸神経活動には影響せずに、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性及び記憶・学習に深く関与する長期増強（long-term potentiation：LTP）形成障害に対して抑制作用を有することが示された。また、*in vivo* 学習障害病態モデルでは、本剤に学習障害抑制作用が認められた。

本剤は、2002 年に欧州医薬品庁（EMA）、2003 年に米国食品医薬品局（FDA）よりアルツハイマー型認知症を適応として承認され、世界 89 の国や地域（2017 年 9 月現在）で主に中等度から高度アルツハイマー型認知症を適応として承認されている。

本邦においても、用量設定試験や二重盲検比較試験等の臨床試験を実施し、本剤の有効性と安全性が確認されたため、「中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能又は効果で国内製造販売承認申請を行い承認を取得し 2011 年 6 月にフィルムコーティング錠を発売した。

近年、服用しやすい剤形として、口腔内崩壊錠が開発されている。特に、アルツハイマー型認知症では高齢者や嚥下困難な人が多いことから、メマンチン塩酸塩の口腔内崩壊錠を開発することは、アルツハイマー型認知症治療においてアドヒアランス向上、服薬を管理する介護者の負担軽減に有用であると判断し、口腔内崩壊錠の剤形追加を申請し、2013 年 12 月に承認を取得した。

アルツハイマー型認知症での服薬困難には、認知機能低下によって薬と認識できず飲み込めない、病識がなかったり被害妄想によって拒薬する等の多様な原因があるとされている。したがって、アルツハイマー型認知症患者が服薬しやすい剤形、及び介護者が服薬させやすい剤形の選択肢を広げることは、同患者におけるアドヒアランス向上及び介護者の負担軽減につながり、認知症領域の医療現場での要望を満たす手段になると判断し、ドライシロップ剤の剤形追加を申請し、2018 年 2 月に承認を取得した。

また、2020 年 9 月に再審査結果が通知され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの結果を得た。

2. 製品の治療学的･製剤学的特性

(1) NMDA 受容体拮抗を作用機序（*in vitro*）とする中等度及び高度アルツハイマー型認知症治療剤である。

(2) 過剰なグルタミン酸による NMDA 受容体の活性化を抑制することにより、神経細胞保護作用（ラット、*in vitro*）及び記憶・学習機能障害抑制作用（ラット）を有する（「**Ⅴ.治療に関する項目**」及び「**Ⅵ.薬効薬理に関する項目**」参照）。

(3) 認知機能障害の進行を抑制し、言語、注意、実行及び視空間能力等の悪化の進行を抑制する（「**Ⅴ.治療に関する項目**」参照）。

(4) 攻撃性、行動障害等の行動・心理症状の進行を抑制する（「**Ⅴ.治療に関する項目**」参照）。

(5) 薬物代謝酵素 P450（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）による代謝の影響を受けにくい薬剤である（*in vitro*）（「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）。

(6) メマリーOD 錠は水なしでも服用可能な剤形であり、メマリー錠との生物学的同等性が確認されている（「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）。

(7) メマリードライシロップは、水に懸濁して服用又は粉末のまま水とともに服用のいずれの服用方法も可能な剤形であり、メマリー錠との生物学的同等性が確認されている（「**Ⅶ.薬物動態に関する項目**」参照）。

(8) 重大な副作用としては、痙攣、失神、意識消失、精神症状（激越、攻撃性、妄想、幻覚、錯乱、せん妄）、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈があらわれることがある（「**Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照）。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和　名

メマリー®錠 5mg
メマリー®錠 10mg
メマリー®錠 20mg
メマリー®OD 錠 5mg
メマリー®OD 錠 10mg
メマリー®OD 錠 20mg
メマリー®ドライシロップ 2%

(2)洋　名

MEMARY®TABLETS 5mg
MEMARY®TABLETS 10mg
MEMARY®TABLETS 20mg
MEMARY®OD TABLETS 5mg
MEMARY®OD TABLETS 10mg
MEMARY®OD TABLETS 20mg
MEMARY®DRY SYRUP 2%

(3)名称の由来

一般名であるメマンチンを尊重して“メマ”で始まる第一三共株式会社で保有している短い名前の中から選択した。

2. 一般名

(1)和　名（命名法）

メマンチン塩酸塩（JAN）

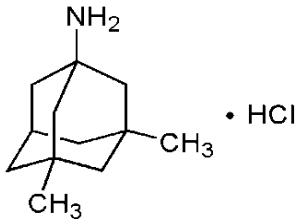
(2)洋　名（命名法）

Memantine Hydrochloride（JAN）
memantine（INN）

(3)ステム

アダマンタン誘導体：-mantine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{12}H_{21}N$・HCl

分子量：215.76

5. 化学名（命名法）

3, 5-Dimethyltricyclo[3. 3. 1. $1^{3,7}$]dec-1-ylamine monohydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SUN Y7017、MRZ-2/145、D-145

7. CAS 登録番号

41100-52-1（Memantine Hydrochloride）

19982-08-2（memantine）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の粉末である。

(2)溶解性

ギ酸又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けやすい。

(3)吸湿性

わずかに吸湿性である。

(4)融点（分解点）、沸点、凝固点

昇華（286℃付近）

(5)酸塩基解離定数

pKa=10.58

（中和滴定法による）

(6)分配係数

0.11（pH 1、1-オクタノール／緩衝液）、0.32（pH 7、1-オクタノール／緩衝液）、1.49（pH 12、1-オクタノール／緩衝液）

(7)その他の主な示性値

各種 pH 緩衝液に対して、pH 1～9 の pH 領域では同様の溶解度（30.0～34.3mg/mL）を示し、pH 12 では溶解度 2.4mg/mL を示した。

2. 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

<table>
<tr><th colspan="2">試　験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>包装形態</th><th>結　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃/60%RH</td><td>60 ヵ月</td><td rowspan="2">ポリエチレン袋
＋ファイバードラム</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>温度</td><td>60℃</td><td>6 ヵ月</td><td>シャーレ</td><td>変化なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td>25℃/90%RH</td><td rowspan="2">6 ヵ月</td><td rowspan="2">ガラス瓶開放</td><td rowspan="2">変化なし</td></tr>
<tr><td>40℃/75%RH</td></tr>
<tr><td>光</td><td>25℃/60%RH
（D65 ランプ）</td><td>≧120 万 lx・h
（≧200W・h/m²）</td><td>シャーレ開放</td><td>変化なし</td></tr>
</table>

(2)強制分解による生成物

分解物の生成は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）」による

(2) 日局一般試験法「定性反応 塩化物（2）」による

4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「滴定終点検出法（電位差滴定法）」による

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1)剤形の区別、外観及び性状

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

販 売 名	剤　形	色	外　形		
			大きさ（mm）	厚さ（mm）	重さ（mg）
メマリー錠 5mg	フィルムコーティング錠	淡赤色～帯黄淡赤色			
			6.1（直径）	約 2.7	約 84
メマリー錠 10mg	フィルムコーティング錠	白色～帯黄白色			
			7.1（直径）	約 3.1	約 130
メマリー錠 20mg	フィルムコーティング錠（楕円形・割線入）	白色～帯黄白色			
			12.1（長径） 6.1（短径）	約 4.4	約 259
メマリー OD 錠 5mg	素錠（口腔内崩壊錠）	淡赤白色			
			6.1（直径）	約 3.2	約 85
メマリー OD 錠 10mg	素錠（口腔内崩壊錠）	淡黄白色			
			7.6（直径）	約 3.6	約 140
メマリー OD 錠 20mg	素錠（口腔内崩壊錠・割線入）	白色～微黄白色			
			9.1（直径）	約 4.9	約 280

メマリードライシロップ 2%

販 売 名	剤　形	色
メマリードライシロップ 2%	微細な粒又は粉末	白色～微黄白色

(2)製剤の物性

該当資料なし

(3)識別コード

該当しない

(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

販 売 名	有効成分	添 加 剤
メマリー 錠 5mg	1 錠中 メマンチン塩酸塩 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ
メマリー 錠 10mg	1 錠中 メマンチン塩酸塩 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ
メマリー 錠 20mg	1 錠中 メマンチン塩酸塩 20mg	
メマリー OD 錠 5mg	1 錠中 メマンチン塩酸塩 5mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄、香料
メマリー OD 錠 10mg	1 錠中 メマンチン塩酸塩 10mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄、香料
メマリー OD 錠 20mg	1 錠中 メマンチン塩酸塩 20mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンプン、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ステアリン酸マグネシウム、香料

メマリードライシロップ 2%

販 売 名	有効成分	添 加 剤
メマリー ドライシロップ2%	1g 中 メマンチン塩酸塩 20mg	D-マンニトール、カルメロースカルシウム、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

(2)添加物

上記「Ⅳ.2.(1)有効成分（活性成分）の含量」参照

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4．製剤の各種条件下における安定性

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg

試　験		保存条件	保存期間	包装形態	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	36 ヵ月	PTP＋アルミ袋	変化なし
				プラスチックボトル	
中間的試験		30℃/65%RH	12 ヵ月	PTP＋アルミ袋	変化なし
				プラスチックボトル	
加速試験		40℃/75%RH	6 ヵ月	PTP＋アルミ袋	類縁物質の増加
				プラスチックボトル	
苛酷試験	温度	60℃	1 ヵ月	シャーレ開放	類縁物質の増加
	湿度	25℃/90%RH	3 ヵ月	シャーレ開放	変化なし
	光	25℃（D65 ランプ）	≧120 万 lx・h （≧200W・h/m²）	シャーレ開放	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

メマリーOD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

試　験		保存条件	保存期間	包装形態	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	36 ヵ月	プラスチックボトル ＋乾燥剤	変化なし
				PTP＋乾燥剤＋アルミ袋	
加速試験		40℃/75%RH	6 ヵ月	プラスチックボトル ＋乾燥剤	変化なし
				PTP＋乾燥剤＋アルミ袋	
苛酷試験	温度	60℃	3 ヵ月	プラスチックボトル ＋乾燥剤	変化なし
	湿度	30℃/75%RH	3 ヵ月	シャーレ開放	外観変化（表面のざらつき） 硬度低下
	光	2,000lx 25℃（D65 ランプ）	120 万 lx･h （≧200W・h/m²）	シャーレ＋ポリエチレン ラップ	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量、硬度等

メマリードライシロップ 2%

試　験		保存条件	保存期間	包装形態	結　果
長期保存試験		25℃/60%RH	36 ヵ月	プラスチックボトル ＋乾燥剤	変化なし
				アルミ分包	
加速試験		40℃/75%RH	6 ヵ月	プラスチックボトル ＋乾燥剤	変化なし
				アルミ分包	
苛酷試験	温度	60℃	3 ヵ月	プラスチックボトル ＋乾燥剤	変化なし
	温度 ・ 湿度	40℃/75%RH	3 ヵ月	シャーレ開放	変化なし
	光	2,000lx 25℃（D65 ランプ）	120 万 lx･h （≧200W・h/m²）	シャーレ開放	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

5. 調製法及び溶解後の安定性

メマリードライシロップ 2%

本剤は、服用直前に水に懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。

「Ⅷ.11.適用上の注意」参照

本剤 1g を 10mL の水に懸濁し、24 時間保存後（保存条件：1,000lx、25℃）の安定性について検討したところ、含量及び類縁物質に変化は認められなかった。

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

メマリードライシロップ 2%

「XⅢ.2.その他の関連資料＜配合変化試験成績＞」参照

7. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

蛍光反応（一級アミンの確認）による

10.製剤中の有効成分の定量法

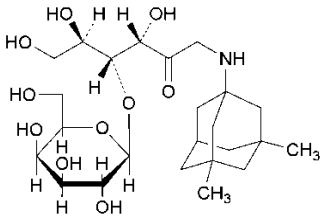
日局一般試験法「液体クロマトグラフィー（内標準法）」による

11.力　価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

ラクトース体（メマリー錠のみ）



13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
5.2 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
5.3 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。
5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

［解説］

5.1 本剤は、アルツハイマー型認知症患者を対象に臨床試験が実施され、有効性が認められたものであるため、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

5.2 本剤は NMDA 受容体拮抗作用により、アルツハイマー型認知症の症状の進行を抑制することを目的としており、病態そのものの進行を抑制する薬剤ではない。

5.3 本剤は、アルツハイマー型認知症以外の他の認知症性疾患での有効性は確認されていない。

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症以外の他の認知症性疾患での有効性・安全性は確認されていないので、鑑別診断に留意し、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

2. 用法及び用量

通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。

［設定根拠］

本剤は、1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量する漸増法により投与すること。また維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与すること。

1 週目（1 日目～7 日目）　：5mg/日を 7 日間投与する。
2 週目（8 日目～14 日目）　：10mg/日を 7 日間投与する。
3 週目（15 日目～21 日目）：15mg/日を 7 日間投与する。
4 週目から（22 日目から）　：維持量として 20mg/日を投与する。

1）漸増法について

1 日 1 回 5mg からの漸増投与については、安全性の観点から設定した。

投与開始（開始時用量：10mg/日）から 1 週間以内に維持量（20～30mg/日）まで増量する方法で実施された海外臨床試験では、投与開始初期に副作用（落ち着きのなさ、運動増加、不眠症、激越、浮動性めまい等）の発現率が高く [1,2]、本剤を急に増量した場合に副作用の発現率が高くなる可能性が示唆された。

投与開始初期に発現する副作用を回避するため、本剤を 5mg/日から開始し、維持量まで、1 週間毎に 5mg/日ずつ増量する漸増法を設定した。

2）維持量について

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果、有効性の面から用量反応性が認められ、本剤の推奨用量（維持量）を 20mg/日とした。また、安全性の面では用量による有害事象及び副作用の発現率に差はなく、長期投与に

おいても本剤の 20mg/日投与は、十分な忍容性があることが示唆された。
以上の有効性及び安全性の結果より、本剤の維持量は 20mg/日に設定した。

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 1 日 1 回 5mg からの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。

7.2 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10mg とすること。［9.2.1、16.6.1 参照］

7.3 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

［解説］

7.1 漸増投与、維持量については、「**Ⅴ.2.用法及び用量**」の［**設定根拠**］を参照のこと。

7.2 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤の $t_{1/2}$ の延長と AUC の増大が認められている[3)]。

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）を有する患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10mg とすること。

「**Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者**」参照

7.3 本剤は中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者に使用される薬剤のため、服薬は、医療従事者、家族等の管理下で行うこと。

メマリードライシロップ 2%

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 各有効成分量に対するドライシロップとしての用量は次のとおりである。

有効成分	ドライシロップ
5mg	0.25g
10mg	0.5g
15mg	0.75g
20mg	1.0g

7.2 1 日 1 回 5mg（本剤 0.25g）からの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。

7.3 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10mg（本剤 0.5g）とすること。［9.2.1、16.6.1 参照］

7.4 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

［解説］

7.2 漸増投与、維持量については、「**Ⅴ.2.用法及び用量**」の［**設定根拠**］を参照のこと。

7.3 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤の $t_{1/2}$ の延長と AUC の増大が認められている[3)]。

高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）を有する患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10mg（本剤 0.5g）とすること。

「**Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者**」参照

7.4 本剤は中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者に使用される薬剤のため、服薬は、医療従事者、家族等の管理下で行うこと。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料）

分類	実施地域	試験内容	試験名	試験番号	臨床薬理 a)	有効性 a)	安全性 a)
第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験	日本	生物学的同等性試験	5mg 錠及び 10mg 錠の生物学的同等性試験	IE1301	○	－	○
	日本		10mg 錠及び 20mg 錠の生物学的同等性試験	IE1602	○	－	○
	日本	健康被験者における薬物動態試験	第Ⅰ相試験（単回経口投与試験）	IE1801*	○	－	○
	日本	アルツハイマー型認知症患者における薬物動態試験	アルツハイマー型認知症患者における臨床薬理試験	IE2201	○	○	○b)
	日本	内因性要因を検討した薬物動態試験	腎機能障害患者における薬物動態試験	IE1601	○	－	○
	海外		肝機能障害患者における薬物動態試験	MEM-PK-15	○	－	－
	日本 海外		日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験	IE1302	○	－	○
	海外	外因性要因を検討した薬物動試験	食事の影響の検討	MEM-PK-01	○	－	－
	海外		尿 pH の影響の検討	MRZ90001-9601	○	－	－
	海外		ドネペジル塩酸塩との薬物相互作用試験	MEM-PK-07	○	－	－
	海外		グルコバンス®*（グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩配合剤）との薬物相互作用試験　*国内未発売	MEM-PK-05	○	－	－
	海外		利尿薬との薬物相互作用試験	961201/Me.Me	○	－	－
	海外		ブプロピオン塩酸塩との薬物相互作用試験	MRZ90001-0519/1	○	－	－
	海外		ワルファリンとの薬物相互作用試験	11653A	○	－	－
第Ⅱ相試験	日本	非対照試験	前期第Ⅱ相試験（探索的試験）	IE2901*	－	○	○b)
	日本	プラセボ対照二重盲検比較試験	後期第Ⅱ相試験（用量設定試験）	IE2101* 二重盲検期	－	○	○b)
第Ⅲ相試験	日本	プラセボ対照二重盲検比較試験	第Ⅲ相試験（検証的試験）	IE3501*	－	○	○b)
	日本		第Ⅲ相試験（軽・中等度 AD c) 用量設定/検証的試験）	MA3301	－	○	○b)
	海外		第Ⅲ相試験（やや高度・高度 AD c)検証的試験）	MRZ90001-9605* 二重盲検期	－	○	○b)
	海外		第Ⅲ相試験（中等度・高度 AD c)検証的試験）	MEM-MD-02*	－	○	○b)
	海外		第Ⅲ相試験（中等度・高度 AD c)検証的試験）	MEM-MD-01	－	○	○b)
長期投与試験	日本	長期投与試験	長期投与試験（IE2101 二重盲検期後の継続投与試験）	IE2101 非盲検拡張期	－	○	○b)
	日本		長期投与試験（MA3301 後の継続投与試験）	MA3302	－	○	○b)
	日本		長期投与試験（IE2901、IE2101 非盲検拡張期、IE2201 後の継続投与試験）	IE2301*	－	－	○b)
一般臨床試験	日本	一般臨床試験	一般臨床試験（20mg 錠の服薬状況の検討）	IE3604	－	－	○b)

a) ○：データパッケージに含めた試験　　*：本インタビューフォームに掲載している試験

b) データを併合して解析対象とした試験

c) アルツハイマー型認知症

(2)臨床効果

1) 国内成績

① 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者（MMSE スコア：5 点以上 14 点以下、FAST ステージ：6a 以上 7a 以下）315 例を対象にメマンチン塩酸塩 10mg（5mg/日を 1 週間投与後、10mg/日を 23 週間投与：計 24 週間投与）又は 20mg（5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与）、もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較（用量設定）試験を実施した[4)]。

認知機能を評価する SIB-J において、主たる解析では投与 24 週後評価のスコア変化量で用量反応性が認められ、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の間に有意差が認められた（解析対象：260 例、p=0.0029、Wilcoxon 検定）。日常生活動作を評価する ADCS ADL-J においては、主たる解析では投与 24 週後評価のスコア変化量で用量反応性は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の間に有意差は認められなかった（解析対象：260 例、p=0.8975、Wilcoxon 検定）。

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩 10mg/日群で 29.9%（32/107 例）、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で 31.0%（31/100 例）であり、主な副作用は、メマンチン塩酸塩 10mg/日群で体重減少 3.7%（4/107 例）、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で便秘、歩行異常、浮動性めまい、幻覚各 3.0%（3/100 例）であった。

② 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者（MMSE スコア：5 点以上 14 点以下、FAST ステージ：6a 以上 7a 以下）432 例を対象にメマンチン塩酸塩 20mg（5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与）もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した[5)]。

認知機能を評価する SIB-J のスコア変化量を表に示す。SIB-J において、主たる解析である投与 24 週後評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群のスコア変化量の差は 4.53 点であり、両群間に有意差が認められた（解析対象：368 例、p=0.0001、Wilcoxon 検定）。最終評価時点においても両群間に有意差が認められた（解析対象：424 例、p<0.0001、Wilcoxon 検定）。

また、SIB-J のスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩 20mg/日群は 24 週間にわたってプラセボ群を上回った。

投与 24 週後の SIB-J のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 注 1)	変化量の差 注 2)
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	193	−0.65±9.74	4.53
プラセボ群	175	−5.18±11.66	−

注 1) ［24 週後の値］−［0 週の値］（mean±SD）
注 2) ［メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 0 週からの変化量の平均値］−［プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値］

全般的臨床症状を評価する Modified CIBIC plus-J の投与 24 週後評価の平均値を表に示す。メマンチン塩酸塩 20mg/日群はプラセボ群を上回ったが、両群間の差は 0.11 であり、有意差は認められなかった（解析対象：367 例、p=0.3189、Mantel 検定）。

また、最終評価においても有意差は認められなかった（解析対象：425 例、p=0.1083、Mantel 検定）。

投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J

投与群	n	24 週後（mean±SD）	平均値の差 注)
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	190	4.47±1.07	−0.11
プラセボ群	177	4.58±1.01	−

注) ［メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 24 週後の平均値］−［プラセボ群の 24 週後の平均値］

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 28.5%（63/221 例）であり、主な副作用は、便秘 3.2%（7/221 例）、血圧上昇 2.3%（5/221 例）、高血圧 1.8%（4/221 例）、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、アルツハイマー型認知症各 1.4%（3/221 例）であった。

2) 外国成績

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を 6 ヵ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者（MMSE スコア：5 点以上 14 点以下）403 例を対象にメマンチン塩酸塩 20mg（5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与）もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した[6]。

① 認知機能を評価する SIB の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 3.4 点であり、両群間に有意差が認められた（解析対象 394 例、p<0.001、2 元配置共分散分析）。

最終評価時点の SIB のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 注 1)	変化量の差 注 2)
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	0.9±0.67	3.4
プラセボ群	196	−2.5±0.69	−

注 1）［最終評価時点の値］−［0 週の値］（最小二乗平均値±SE）
注 2）［メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値］−［プラセボ群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値］

② 全般的臨床症状を評価する CIBIC-plus の最終評価時点の平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 0.25 であり、両群間に有意差が認められた（解析対象 394 例、p=0.03、Cochran-Mantel Haenszel 検定）。

最終評価時点の CIBIC-plus

投与群	n	最終評価時点（mean±SE）	平均値の差 注)
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	4.41±0.074	−0.25
プラセボ群	196	4.66±0.075	−

注）［メマンチン塩酸塩 20mg/日群の最終評価時点の平均値］−［プラセボ群の最終評価時点の平均値］

③ 日常生活動作を評価する ADCS-ADL$_{19}$ の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 1.4 点であり、両群間に有意差が認められた（解析対象 395 例、p=0.03、2 元配置共分散分析）。

最終評価時点の ADCS-ADL$_{19}$ のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 注 1)	変化量の差 注 2)
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	−2.0±0.50	1.4
プラセボ群	197	−3.4±0.51	−

注 1）［最終評価時点の値］−［0 週の値］（最小二乗平均値±SE）
注 2）［メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値］−［プラセボ群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値］

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 33.7%（68/202 例）であり、主な副作用は、浮動性めまい 5.9%（12/202 例）、頭痛 4.5%（9/202 例）、激越、錯乱各 4.0%（8/202 例）、転倒、下痢、傾眠、尿失禁各 2.5%（5/202 例）、疲労、無力症、嘔吐各 2.0%（4/202 例）、末梢性浮腫、高血圧、歩行異常、体重増加、不眠症、貧血各 1.5%（3/202 例）であった。

(3)臨床薬理試験（IE1801）

健康成人男性 32 例（メマンチン塩酸塩 24 例、プラセボ投与 8 例）を対象とし、メマンチン塩酸塩の単回経口投与における安全性を、プラセボを対照とする単盲検法にて検討した。その結果、メマンチン塩酸塩の 5～40mg 単回経口投与において忍容性に問題はなく、また、副作用の発現頻度などを考慮すると、単回投与での安全な用量は 20mg と考えられた。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

(4)探索的試験（IE2901）

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 51 例（10mg/日群 24 例、20mg/日群 27 例）に対して、メマンチン塩酸塩 1 回 10mg 又は 20mg を維持用量とし、12 週間毎朝食後経口投与したときの有効性及び安全性について、探索的に検討した。

その結果、主要評価項目（CIBIC plus-J、ADCS ADL-J 及び SIB-J）及び副次評価項目（NPI、MMSE 及び FAST）のいずれにおいても 10mg/日群、20mg/日群で改善方向に変化しており、メマンチン塩酸塩の有効性が示唆された。安全性については、10mg/日群及び 20mg/日群のいずれも臨床上問題となる有害事象は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験（IE2101）[4)]

① 試験概要

目　　的	中等度から高度アルツハイマー型認知症患者に対してメマンチン塩酸塩 1 回 10mg 又は 20mg を 24 週間毎朝食後経口投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により比較検討し推奨用量を決定する。
対　　象	下記条件を満たす中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 ・DSM-Ⅳかつ NINCDS-ADRDA のアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす ・MMSE スコア 5 点以上 14 点以下、かつ FAST ステージ 6a 以上 7a 以下を満たす ・50 歳以上 投　与　例　数：315 例（プラセボ群 108 例、メマンチン塩酸塩 10mg 群 107 例、メマンチン塩酸塩 20mg 群 100 例） 有効性評価対象例数：314 例（プラセボ群 107 例、メマンチン塩酸塩 10mg 群 107 例、メマンチン塩酸塩 20mg 群 100 例） 安全性評価対象例数：315 例（プラセボ群 108 例、メマンチン塩酸塩 10mg 群 107 例、メマンチン塩酸塩 20mg 群 100 例） ・除外基準（抜粋） 改訂版 HIS スコアが 5 点以上の患者や DSM-Ⅳ基準の大うつ病エピソードに合致する仮性認知症が疑われる患者等、アルツハイマー型認知症以外の認知症を合併する患者。 その他、試験に影響を与える可能性がある患者や治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。
用法・用量	プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験 二重盲検下でメマンチン塩酸塩又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間、朝食後に反復経口投与した。メマンチン塩酸塩群は 5mg/日より開始し、1 週間に 5mg ずつ増量していき、維持用量を 10mg/日と 20mg/日の 2 群に無作為割付した。 **投与群と投与量及び治験薬の服薬方法**

投与群	観察期	用量漸増期				用量維持期
	−4～0 週	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5～24 週
プラセボ群	プラセボ	プラセボ				プラセボ
メマンチン塩酸塩 10mg 群	プラセボ	5mg	10mg	10mg	10mg	10mg
メマンチン塩酸塩 20mg 群	プラセボ	5mg	10mg	15mg	20mg	20mg

評価項目	(1)主要評価項目 ・SIB-J（認知機能の評価スケール） ・ADCS ADL-J（日常生活動作の評価スケール） (2)副次評価項目 ・CIBIC plus-J（全般的臨床症状の評価スケール） ・NPI（行動・心理症状の評価スケール） ・MMSE（簡易認知機能検査） ・FAST（日常生活動作から認知症の重症度を評価するスケール） なお、最終時の評価では、中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

② 患者背景

		プラセボ群（n=107）	メマンチン塩酸塩10mg群（n=107）	メマンチン塩酸塩20mg群（n=100）	計（n=314）	p値
性別	男性	31（29.0%）	35（32.7%）	26（26.0%）	92（29.3%）	0.5678[a)]
	女性	76（71.0%）	72（67.3%）	74（74.0%）	222（70.7%）	
年齢（歳）	mean±SD	73.6±8.9	73.2±9.6	73.2±9.9	73.3±9.4	0.9396[b)]
体重（kg）	mean±SD	50.22±9.35	51.22±10.16	50.51±8.77	50.65±9.44	0.7263[b)]
学校教育歴（年）	mean±SD	9.8±3.2	10.3±2.7	9.9±2.8	10.0±2.9	0.4412[b)]
外来種別	在宅	99（92.5%）	97（90.7%）	93（93.0%）	289（92.0%）	0.8024[a)]
	介護施設	8（7.5%）	10（9.3%）	7（7.0%）	25（8.0%）	
	その他	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）	
発症年齢（歳）	mean±SD	69.0±9.3	68.2±9.9	68.2±10.2	68.5±9.8	0.7940[b)]
家族歴	なし	88（82.2%）	92（86.0%）	86（86.0%）	266（84.7%）	0.6822[a)]
	あり	19（17.8%）	15（14.0%）	14（14.0%）	48（15.3%）	
既往歴	なし	33（30.8%）	33（30.8%）	37（37.0%）	103（32.8%）	0.5563[a)]
	あり	74（69.2%）	74（69.2%）	63（63.0%）	211（67.2%）	
合併症	なし	27（25.2%）	26（24.3%）	22（22.0%）	75（23.9%）	0.8553[a)]
	あり	80（74.8%）	81（75.7%）	78（78.0%）	239（76.1%）	
	高血圧	27（25.2%）	28（26.2%）	32（32.0%）	87（27.7%）	
	糖尿病	12（11.2%）	7（6.5%）	8（8.0%）	27（8.6%）	
	高脂血症	36（33.6%）	27（25.2%）	29（29.0%）	92（29.3%）	
	その他	67（62.6%）	67（62.6%）	68（68.0%）	202（64.3%）	
改訂版HIS[注1)]	mean±SD	0.5±0.9	0.6±0.7	0.6±0.9	0.6±0.8	0.8771[b)]
前治療薬	なし	17（15.9%）	13（12.1%）	12（12.0%）	42（13.4%）	0.6424[a)]
	あり	90（84.1%）	94（87.9%）	88（88.0%）	272（86.6%）	
ドネペジル塩酸塩前治療	なし	62（57.9%）	45（42.1%）	49（49.0%）	156（49.7%）	0.0662[a)]
	あり	45（42.1%）	62（57.9%）	51（51.0%）	158（50.3%）	
リハビリテーション	なし	50（46.7%）	54（50.5%）	53（53.0%）	157（50.0%）	0.6612[a)]
	あり	57（53.3%）	53（49.5%）	47（47.0%）	157（50.0%）	
MMSE	mean±SD	10.42±2.91	9.79±3.28	10.09±2.73	10.10±2.99	0.2993[a)]
FAST[注2)]	mean±SD	2.52±1.30	2.83±1.36	2.73±1.40	2.69±1.35	0.2371[b)]
SIB-J	mean±SD	72.57±17.84	69.06±17.77	71.78±17.89	71.12±17.84	0.3215[b)]

a) χ^2検定

b) 一元配置分散分析

注1) HIS（Hachinski Ischemic Score、ハチンスキー虚血スコア）7点を超える場合は血管性認知症を示唆。

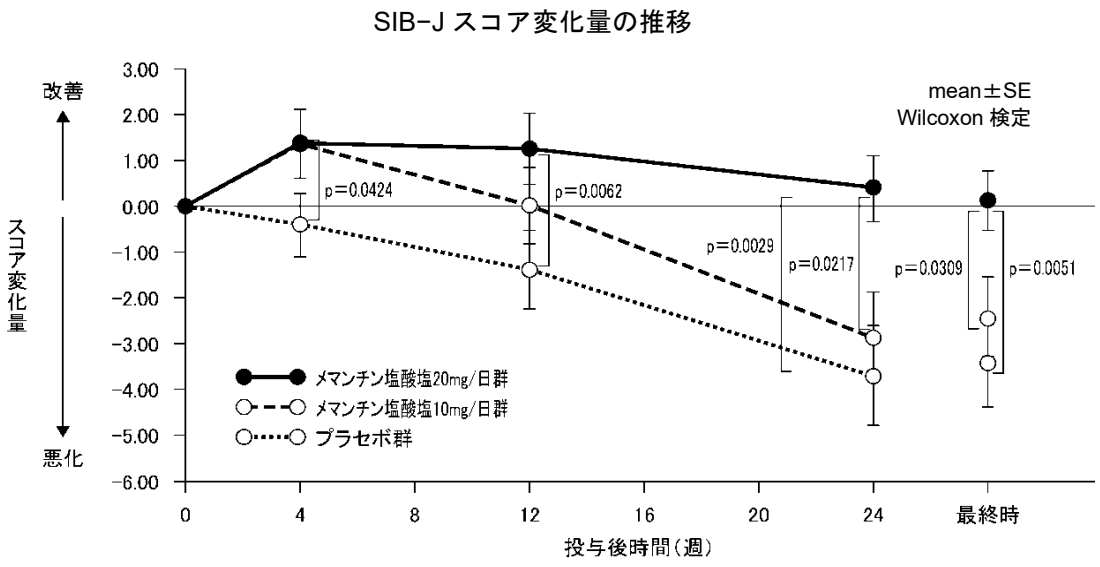
注2) FASTステージについては、下記のとおりFASTスコアに読み替えて集計を行った。

ステージ1：−4、ステージ2：−3、ステージ3：−2、ステージ4：−1、ステージ5：0、ステージ6a：1、ステージ6b：2、ステージ6c：3、ステージ6d：4、ステージ6e：5、ステージ7a：6、ステージ7b：7、ステージ7c：8、ステージ7d：9、ステージ7e：10、ステージ7f：11

③ 有効性に関する臨床成績

a.認知機能評価スコア変化量の推移

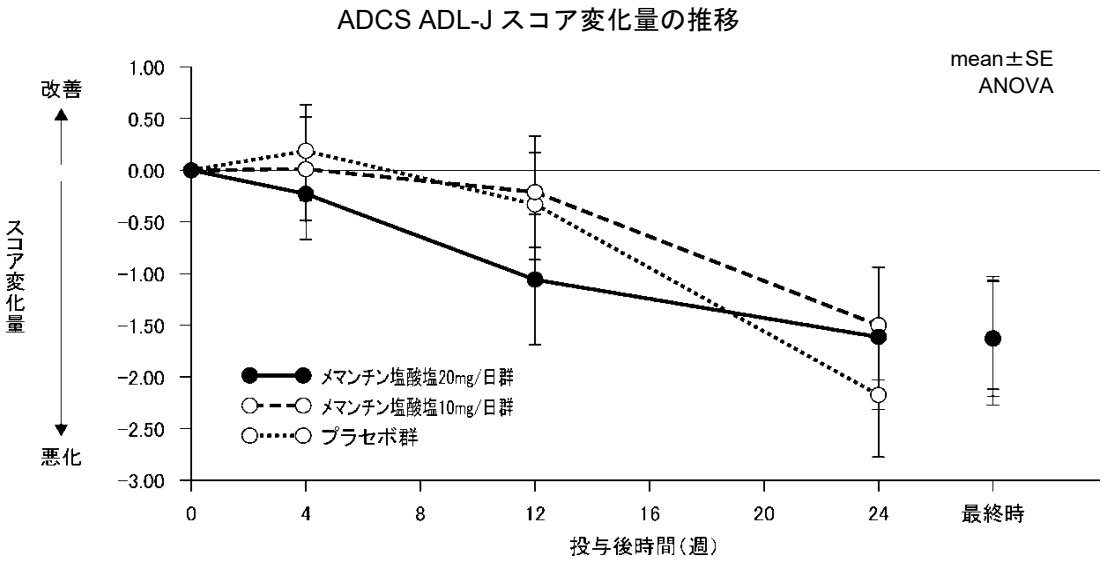
SIB-Jスコア変化量において、メマンチン塩酸塩群は用量反応性を示した（ANOVA：p=0.0034）。また投与24週後及び最終時*において、メマンチン塩酸塩20mg群とプラセボ群、メマンチン塩酸塩20mg群とメマンチン塩酸塩10mg群の間にそれぞれ有意差が認められた。（*最終時：中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。以降の項も同様）



メマンチン塩酸塩10mg群（n）	107	101	97	92	107
メマンチン塩酸塩20mg群（n）	100	96	89	83	100
プラセボ群（n）	107	104	95	85	107

b.日常生活動作評価スコア変化量の推移

投与 24 週後における ADCS ADL-J スコア変化量は、メマンチン塩酸塩の用量反応性は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg 群の間に有意差は認められなかった（解析対象：260 例、p=0.8975、Wilcoxon 検定）。また最終時ではメマンチン塩酸塩 20mg 群−1.65 点、メマンチン塩酸塩 10mg 群−1.59 点、プラセボ群−1.64 点で、用量反応性は認められなかった。



メマンチン塩酸塩10mg群（n）	107	101	97	92	107
メマンチン塩酸塩20mg群（n）	100	96	89	83	100
プラセボ群（n）	107	104	95	85	107

c.全般的臨床症状評価の推移

投与 4 週後より 24 週にかけてメマンチン塩酸塩 20mg 群は、プラセボ群及び 10mg 群に比べ改善方向で推移したが 24 週後又は最終評価時の全般的臨床症状評価（CIBIC plus-J）に用量反応性は認められなかった（対比係数（−1, 0, 1 の対比検定 OC（observed case）解析：p=0.1482、LOCF（last observation carried forward）解析：p=0.2312）。また、追加解析として行った全評価時点を通じた解析（混合効果モデル）においては、用量反応性が認められた（対比係数（−1, −1, 2）の対比検定 OC 解析：p=0.0334、LOCF 解析：p=0.0331）。

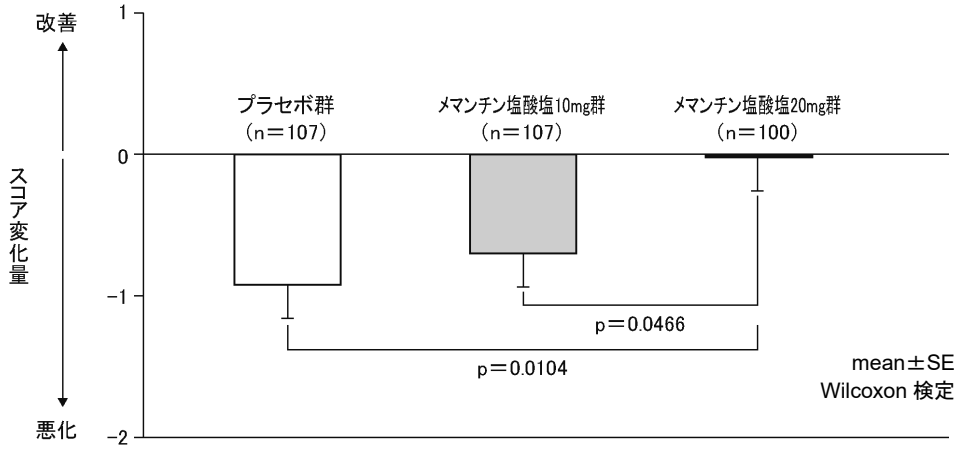
d.行動・心理症状評価のスコア変化量

投与 24 週後における NPI のスコア変化量において、OC 解析、LOCF 解析のいずれにおいても用量反応性は認められなかったが（対比係数（−1, 0, 1）の対比検定 OC 解析：p=0.4209、LOCF 解析：p=0.2963）、12 週のスコア変化量に用量反応性が認められた（対比係数（−1, 0, 1）の対比検定 OC 解析：p=0.0487）。

e.簡易認知機能検査スコア変化量

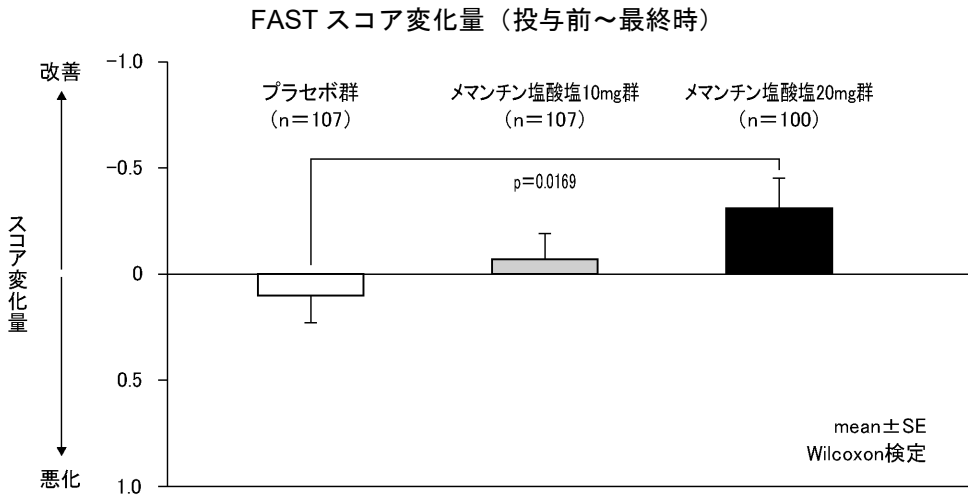
最終時の MMSE スコア変化量は、メマンチン塩酸塩 20mg 群−0.02 点、メマンチン塩酸塩 10mg 群−0.70 点、プラセボ群−0.92 点で、メマンチン塩酸塩群は用量反応性が認められた。

MMSE スコア変化量（投与前～最終時）



f.日常生活動作スコア変化量

最終時の FAST スコア変化量は、メマンチン塩酸塩 20mg 群−0.31 点、メマンチン塩酸塩 10mg 群−0.07 点、プラセボ群 0.13 点で、メマンチン塩酸塩群は用量反応性が認められた。



④ 安全性

a.副作用発現率

メマンチン塩酸塩 10mg 群では 32/107 例（29.9%）に副作用が認められた。主な副作用は体重減少 4 例（3.7%）であった。

メマンチン塩酸塩 20mg 群では 31/100 例(31.0%)に副作用が認められた。主な副作用は便秘 3 例(3.0%)、歩行異常 3 例（3.0%）、浮動性めまい 3 例（3.0%）、幻覚 3 例（3.0%）であった。

プラセボ群では 38/108 例（35.2%）に副作用が認められた。主な副作用は便秘 3 例（2.8%）、体重減少 3 例（2.8%）であった。

副作用発現率

副作用	プラセボ群		メマンチン塩酸塩 10mg 群		メマンチン塩酸塩 20mg 群	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
あり	38	35.2	32	29.9	31	31.0
なし	70	64.8	75	70.1	69	69.0
計	108		107		100	

Fisher の直接確率法(プラセボ群 vs メマンチン塩酸塩 10mg 群:p=0.4674、プラセボ群 vs メマンチン塩酸塩 20mg 群：p=0.5576、メマンチン塩酸塩 10mg 群 vs メマンチン塩酸塩 20mg 群：p=0.8809)

b.漸増期の投与量別及び投与時期別の副作用発現率

漸増期の投与量及び投与時期別の副作用の発現率、並びに投与開始初期に比較的多く認められる「浮動性めまい」及び「頭痛」についての検討結果を示す。メマンチン塩酸塩群の副作用発現率は投与量、投与時期による影響は認められなかった。また、「浮動性めまい」及び「頭痛」についても用量依存的あるいは時期依存的な傾向は認められなかった。

基本語（PT）	投与時期	第 1 週*		第 2 週*		第 3 週		第 4 週	
	1 日投与量	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）
解析対象例数	プラセボ	108		107		106		104	
	5mg/日	207		–	–	–	–	–	–
	10mg/日	–	–	205		105		104	
	15mg/日	–	–	–	–	99		–	–
	20mg/日	–	–	–	–	–	–	97	
副作用発現例数	プラセボ	1	0.9	3	2.8	4	3.8	2	1.9
	5mg/日	3	1.4	–	–	–	–	–	–
	10mg/日	–	–	3	1.5	1	1.0	1	1.0
	15mg/日	–	–	–	–	5	5.1	–	–
	20mg/日	–	–	–	–	–	–	1	1.0
浮動性めまい	プラセボ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	5mg/日	2	1.0	–	–	–	–	–	–
	10mg/日	–	–	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	15mg/日	–	–	–	–	1	1.0	–	–
	20mg/日	–	–	–	–	–	–	0	0.0
頭痛	プラセボ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	5mg/日	0	0.0	–	–	–	–	–	–
	10mg/日	–	–	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	15mg/日	–	–	–	–	1	1.0	–	–
	20mg/日	–	–	–	–	–	–	0	0.0

事象名は MedDRA/J ver.11.1 を使用

＊：第 1 週と第 2 週は、メマンチン塩酸塩 10mg 群と 20mg 群をプールした集計

－：該当せず

c.投与中止率

プラセボ群、メマンチン塩酸塩 10mg 群、メマンチン塩酸塩 20mg 群の投与中止率及び中止理由を下記に示す。

投与中止率

	プラセボ群（n=108）		メマンチン塩酸塩 10mg 群（n=107）		メマンチン塩酸塩 20mg 群（n=100）	
	例数	（%）	例数	（%）	例数	（%）
中止例数	21	19.4	14	13.1	16	16.0
中止理由						
有害事象発現	15	13.9	6	5.6	8	8.0
除外基準抵触	1	0.9	0		0	
服薬不良	2	1.9	1	0.9	0	
介護者変更	2	1.9	3	2.8	1	1.0
同意撤回	2	1.9	3	2.8	5	5.0
来院せず	0		2	1.9	1	1.0
その他	2	1.9	2	1.9	1	1.0

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

⑤ 結論

主要評価項目に関して、SIB-J では 24 週後評価で用量反応性が認められ、プラセボ群に比べ 20mg/日群が有意に優っていたが、ADCS ADL-J においては、24 週後評価で用量反応性、並びに群間に差は認められなかった。副次評価項目に関して、MMSE と FAST において、24 週後評価で用量反応性が認められ、プラセボ群に比べ 20mg/日群が有意に優っていた。一方、CIBIC plus J では、24 週後又は最終評価時の全般的臨床症状評価に用量反応性は認められなかったが、全評価時点を通じた解析（混合効果モデル）では用量反応性が認められた。これらの結果から、メマンチン塩酸塩の推奨用量は 20mg/日であると考えられた。

安全性においては、有害事象及び副作用発現率は 3 群間に差は認められなかった。また、重篤な有害事象及び重篤な副作用発現率、並びに投与中止に至った有害事象発現率は、同様に 3 群間に差は認められなかった。

4）北村　伸ほか：老年精神医学雑誌 2011;22(4):453-463

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

2) 比較試験

① 国内第Ⅲ相試験（IE3501）[5)]

a.試験概要

<table>
<tr><td>目　　的</td><td>中等度から高度アルツハイマー型認知症患者に対してメマンチン塩酸塩 20mg を 1 日 1 回 24 週間毎朝食後経口投与したときの有効性について、プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験により検証する。また、安全性についても検討する。</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>下記の条件を満たす中等度から高度アルツハイマー型認知症患者
・DSM-Ⅳかつ NINCDS-ADRDA のアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす
・MMSE スコア 5 点以上 14 点以下、かつ FAST ステージ 6a 以上 7a 以下を満たす
・50 歳以上
投　与　例　数：432 例（メマンチン塩酸塩群 221 例、プラセボ群 211 例）
有効性解析対象例数：426 例（メマンチン塩酸塩群 218 例、プラセボ群 208 例）
安全性解析対象例数：432 例（メマンチン塩酸塩群 221 例、プラセボ群 211 例）

・除外基準（抜粋）
改訂版 HIS スコアが 5 点以上の患者や DSM-Ⅳ基準の大うつ病エピソードに合致する仮性認知症が疑われる患者など、アルツハイマー型認知症以外の認知症を合併する患者。その他、試験に影響を与える可能性がある患者や治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。</td></tr>
<tr><td>用法･用量</td><td>プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験
二重盲検下でメマンチン塩酸塩又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間、朝食後に反復経口投与した。メマンチン塩酸塩群は 5mg/日より開始し、1 週間に 5mg ずつ増量していき、20mg/日を維持用量とした。

投与群と投与量及び治験薬の服薬方法
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td>観察期</td><td colspan="4">用量漸増期</td><td>用量維持期</td></tr>
<tr><td>−4～0 週</td><td>第 1 週</td><td>第 2 週</td><td>第 3 週</td><td>第 4 週</td><td>第 5～24 週</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td colspan="4">プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>メマンチン塩酸塩群</td><td>プラセボ</td><td>5mg</td><td>10mg</td><td>15mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評 価 項 目</td><td>・SIB-J（認知機能の評価スケール）
・Modified CIBIC plus-J（全般的臨床症状の評価スケール）
［下位尺度］Behave-AD（行動・心理症状を評価するスケール）
FAST（日常生活動作から認知症の重症度を評価するスケール）
MENFIS（認知症の中核症状を評価するスケール）

なお、最終時の評価では、中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。</td></tr>
</table>

b.患者背景

		プラセボ群（n=208）	メマンチン塩酸塩群（n=218）	計（n=426）	p 値
性別	男性	73（35.1%）	79（36.2%）	152（35.7%）	0.8400[a)]
	女性	135（64.9%）	139（63.8%）	274（64.3%）	
年齢（歳）	mean±SD	74.9±8.4	74.4±8.5	74.6±8.4	0.4793[b)]
体重（kg）	mean±SD	50.06±9.67	50.57±9.71	50.32±9.68	0.5842[b)]
学校教育歴	なし	1（0.5%）	0（0.0%）	1（0.2%）	0.0623[c)]
	義務教育程度	86（41.5%）	117（53.9%）	203（47.9%）	
	高校卒業程度	92（44.4%）	77（35.5%）	169（39.9%）	
	大学卒業程度	28（13.5%）	23（10.6%）	51（12.0%）	
外来種別	在宅	205（98.6%）	210（96.3%）	415（97.4%）	0.2219[a)]
	介護施設など	3（1.4%）	8（3.7%）	11（2.6%）	
発症年齢（歳）	mean±SD	70.4±8.8	70.0±8.9	70.2±8.9	0.6502[b)]
家族歴	なし	181（87.0%）	181（83.0%）	362（85.0%）	0.2790[a)]
	あり	27（13.0%）	37（17.0%）	64（15.0%）	
既往歴	なし	61（29.3%）	64（29.4%）	125（29.3%）	1.0000[a)]
	あり	147（70.7%）	154（70.6%）	301（70.7%）	
合併症	なし	11（5.3%）	15（6.9%）	26（6.1%）	0.5476[a)]
	あり	197（94.7%）	203（93.1%）	400（93.9%）	
改訂版 HIS [注 1)]	mean±SD	0.7±0.8	0.6±0.7	0.6±0.8	0.1173[b)]
前治療薬	なし	12（5.8%）	9（4.1%）	21（4.9%）	0.5053[a)]
	あり	196（94.2%）	209（95.9%）	405（95.1%）	
ドネペジル塩酸塩前治療	なし	67（32.2%）	72（33.0%）	139（32.6%）	0.9177[a)]
	あり	141（67.8%）	146（67.0%）	287（67.4%）	
リハビリテーション	なし	89（42.8%）	98（45.0%）	187（43.9%）	0.6963[a)]
	あり	119（57.2%）	120（55.0%）	239（56.1%）	
MMSE	mean±SD	9.63±2.95	10.09±3.04	9.86±3.00	0.1122[b)]
FAST [注 2)]	mean±SD	2.48±1.37	2.47±1.24	2.47±1.30	0.9492[b)]
SIB-J	mean±SD	70.05±18.66	71.90±17.12	71.00±17.89	0.2875[b)]

a) Fisher の直接確率法

b) t 検定

c) χ^2 検定

注 1) HIS（Hachinski Ischemic Score，ハチンスキー虚血スコア）7 点を超える場合は血管性認知症を示唆。

注 2) FAST ステージについては、下記のとおり FAST スコアに読み替えて集計を行った。

ステージ 1：−4、ステージ 2：−3、ステージ 3：−2、ステージ 4：−1、ステージ 5：0

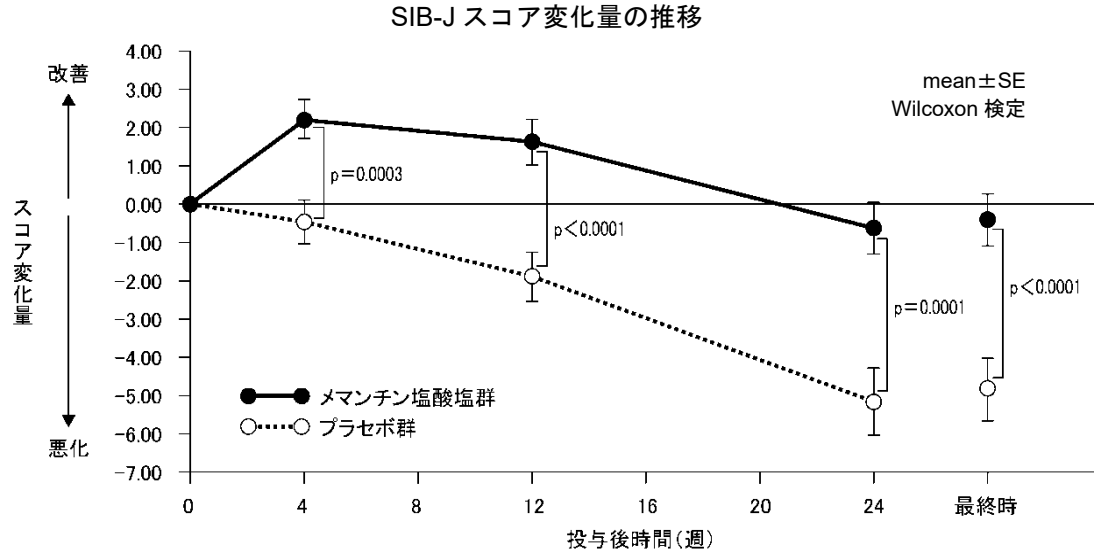
ステージ 6a：1、ステージ 6b：2、ステージ 6c：3、ステージ 6d：4、ステージ 6e：5

ステージ 7a：6、ステージ 7b：7、ステージ 7c：8、ステージ 7d：9、ステージ 7e：10、ステージ 7f：11

c.有効性に関する臨床成績

i)認知機能評価スコア変化量の推移

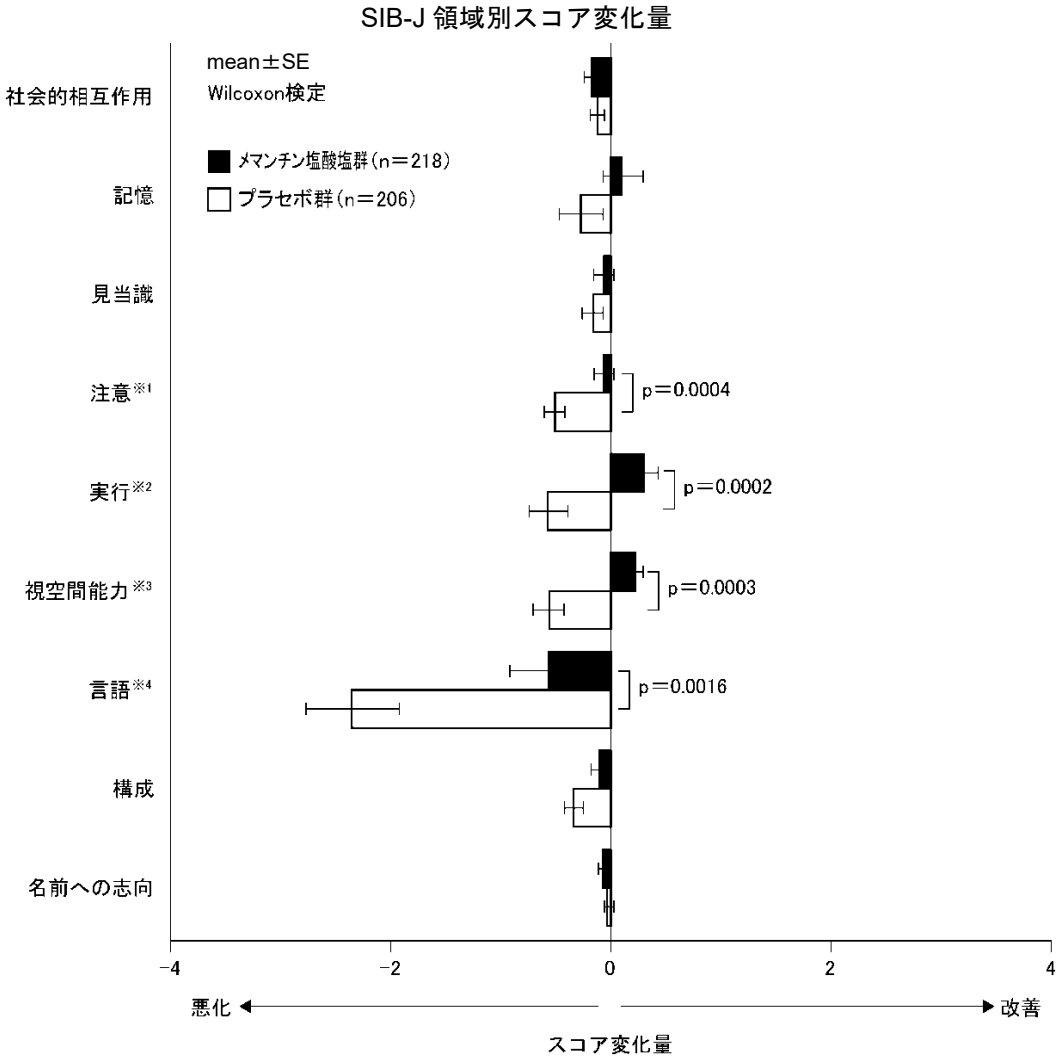
投与 4 週後以降、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対して有意に進行を抑制した。すなわち、投与 24 週後評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩群のスコア変化量の差は 4.53 点であり、両群間に有意差が認められた（解析対象：368 例、p=0.0001、Wilcoxon 検定）。また最終時*においても SIB-J スコアの変化量は、メマンチン塩酸塩群が−0.42 点、プラセボ群が−4.87 点であり両群間に有意差が認められた（解析対象：424 例、p<0.0001、Wilcoxon 検定）。（*最終時：中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。以降の項も同様）



メマンチン塩酸塩群(n)	218	212	199	193	218
プラセボ群(n)	208	200	187	175	206

ii)認知機能評価領域別スコア変化量

最終時の SIB-J 領域別スコア変化量の注意、実行、視空間能力及び言語の領域において、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対して有意差が認められた。



〈国内第Ⅲ相試験の SIB-J で有意差が認められた領域の解説〉

※1 注意：桁数範囲、聴力範囲、視覚範囲で評価

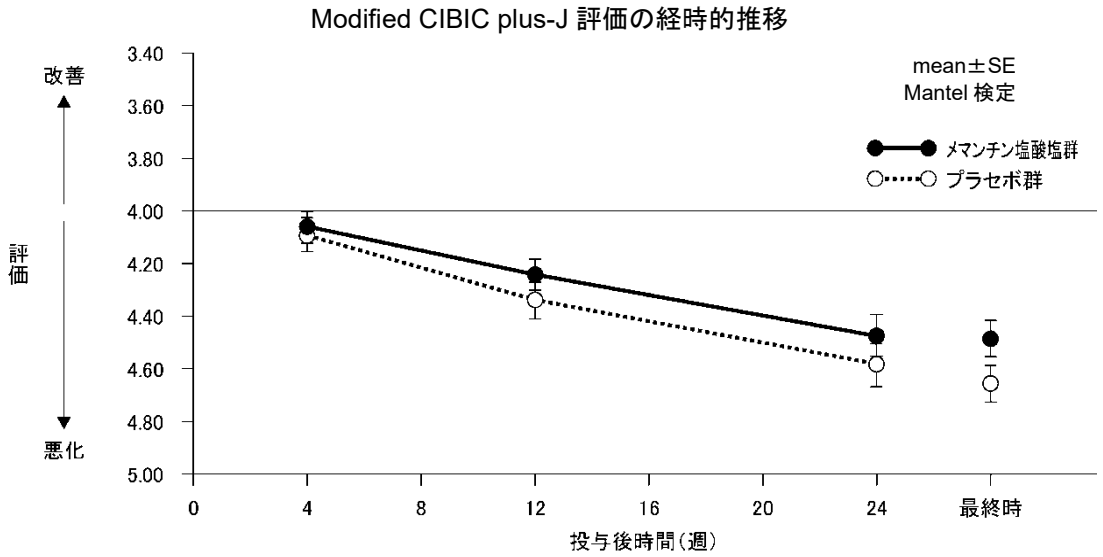
※2 実行：湯飲み茶碗の使い方や箸の使い方で評価

※3 視空間能力：色合わせ、色の区別、形合わせ及び形の区別で評価

※4 言語：名前を書く、曜日、文章理解、会話理解、物品呼称及び自由会話など 24 項目で評価

iii)全般的臨床症状評価の推移

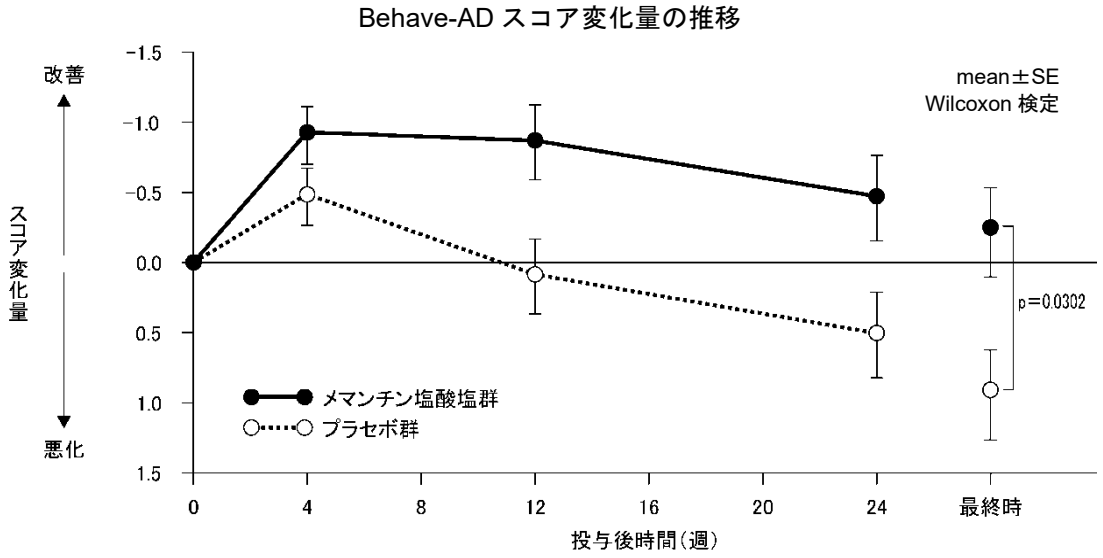
投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J の評価は、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群を上回ったが、両群間の差は 0.11 であり、有意差は認められなかった（解析対象：367 例、p=0.3189、Mantel 検定）。最終時の評価でも、メマンチン塩酸塩群 4.48、プラセボ群 4.65 であり、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群を上回ったが、有意差は認められなかった（解析対象：425 例、p=0.1083、Mantel 検定）。



メマンチン塩酸塩群（n）	212	200	190	217
プラセボ群（n）	202	190	177	208

iv)行動・心理症状評価スコア変化量の推移

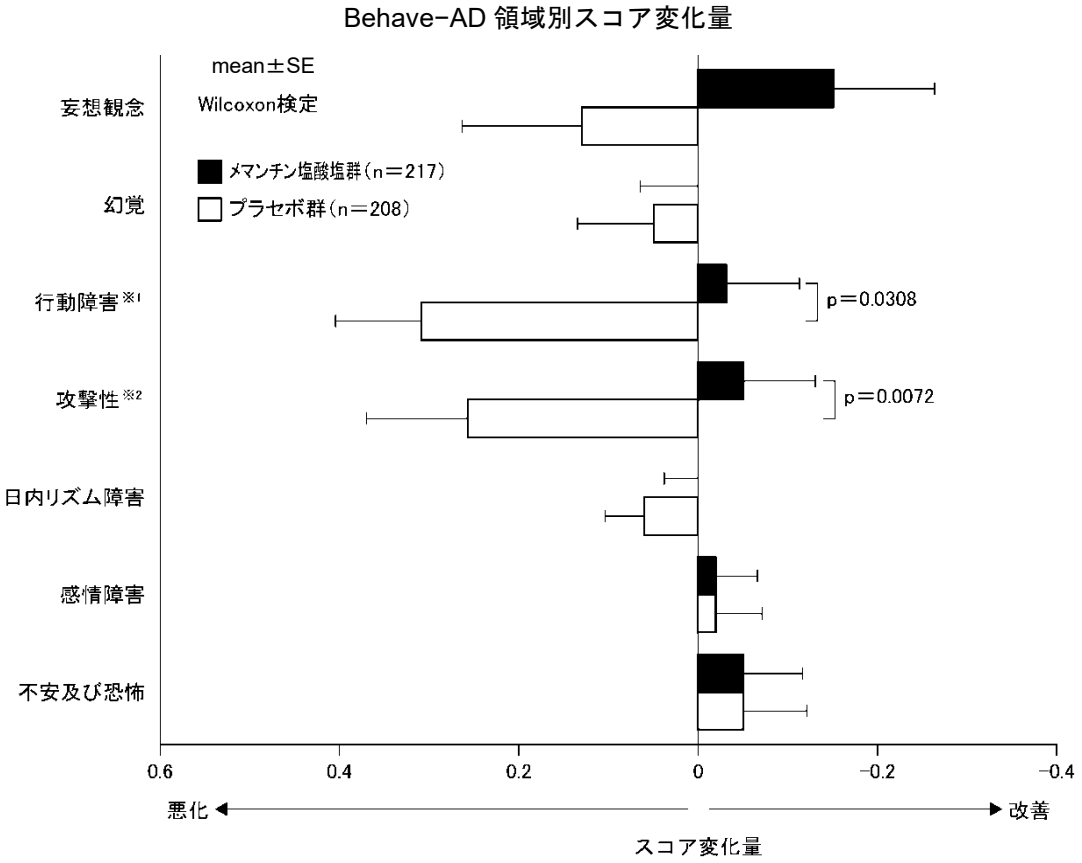
最終時の Behave-AD スコア変化量は、メマンチン塩酸塩群−0.25 点、プラセボ群 0.91 点で、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対し有意差が認められた。



メマンチン塩酸塩群（n）	218	212	200	190	217
プラセボ群（n）	208	202	190	177	208

v)行動・心理症状評価領域別スコア変化量

最終時の Behave-AD 領域別スコア変化量の行動障害及び攻撃性において、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対して有意差が認められた。



〈国内第Ⅲ相試験の Behave-AD で有意差が認められた領域の解説〉

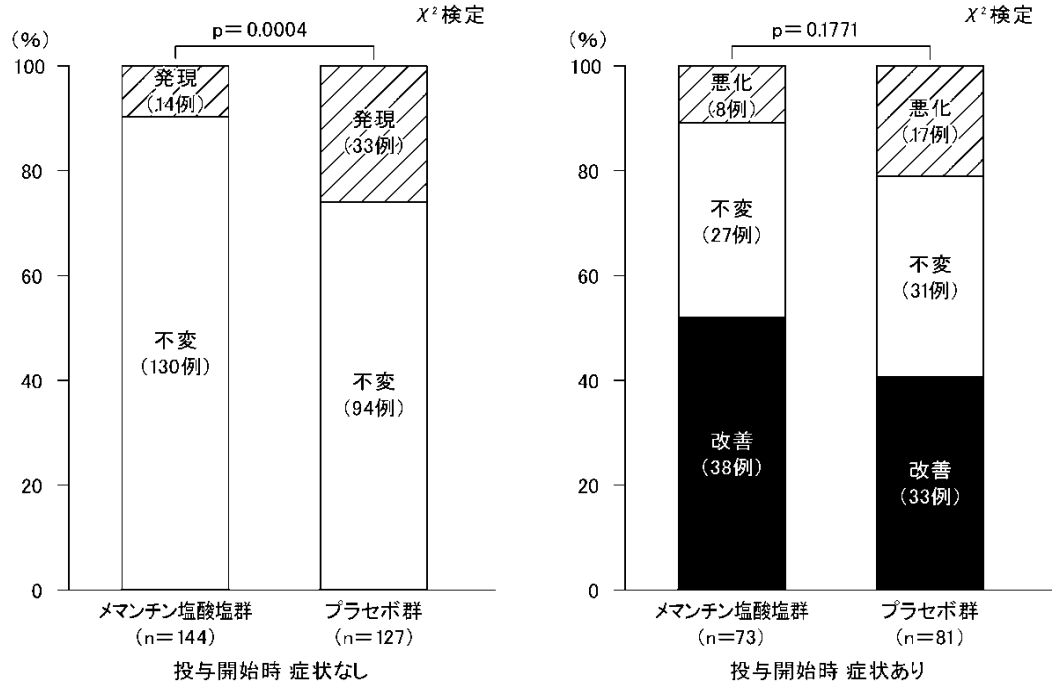
※1 行動障害：徘徊、無目的な行動及び不適切な行動で評価

※2 攻撃性：暴言、威嚇や暴力及び不穏で評価

vi)行動・心理症状評価の攻撃性スコア変化の開始時症状有無による層別解析

最終時の Behave-AD における攻撃性のスコアでは、投与開始時に症状がみられない症例において、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対して有意に症状の発現抑制が認められた。

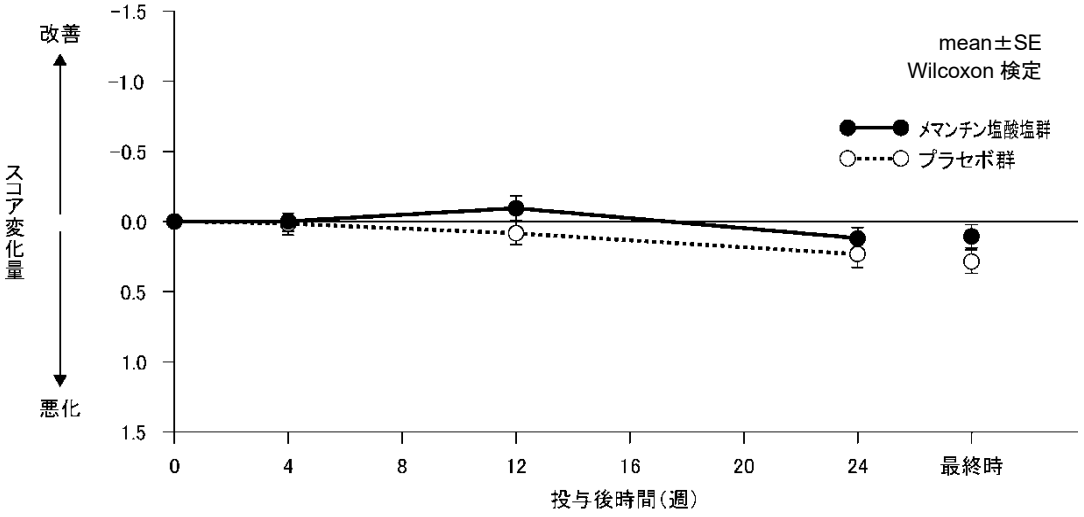
Behave-AD 攻撃性スコアの層別解析



vii)日常生活動作スコア変化量の推移

最終時の FAST スコア変化量は、メマンチン塩酸塩群 0.10 点、プラセボ群 0.28 点であり、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群を上回ったが、有意差は認められなかった。

FAST スコア変化量の推移

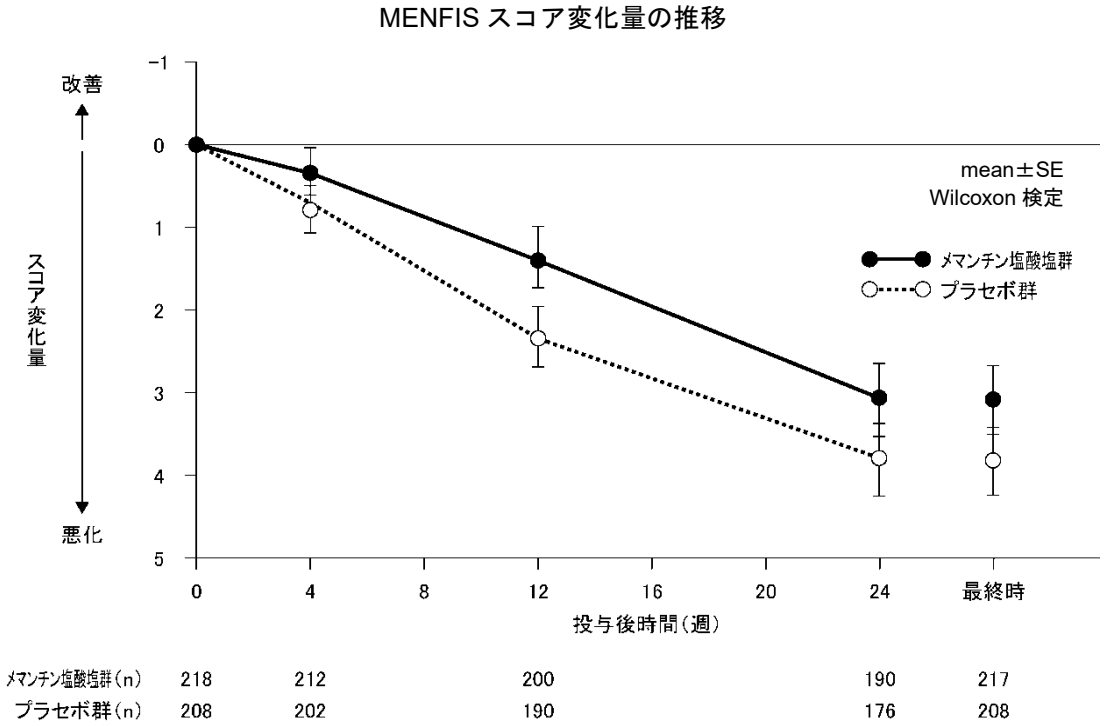


メマンチン塩酸塩群(n)	218	212	200	190	217
プラセボ群(n)	207	201	189	176	207

viii)中核症状スコア変化量の推移

最終時の MENFIS スコア変化量は、メマンチン塩酸塩群 3.08 点、プラセボ群 3.82 点であり、メマン

チン塩酸塩群はプラセボ群を上回ったが、有意差は認められなかった。



d.安全性

i)副作用発現率

メマンチン塩酸塩群では 63/221 例（28.5%）に副作用が認められた。主な副作用は便秘 7 例（3.2%）、血圧上昇 5 例（2.3%）、高血圧 4 例（1.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アルツハイマー型認知症各 3 例（1.4%）であった。プラセボ群では 49/211 例（23.2%）に副作用が認められた。主な副作用は便秘、血中アルカリホスファターゼ増加、アルツハイマー型認知症各 5 例（2.4%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例（1.4%）であった。

副作用発現率

副作用	プラセボ群		メマンチン塩酸塩群		p 値 a)
	例数	(%)	例数	(%)	
あり	49	23.2	63	28.5	0.2280
なし	162	76.8	158	71.5	
計	211		221		

a) Fisher の直接確率法

ii)漸増期の投与量別及び投与時期別の副作用発現率

漸増期のメマンチン塩酸塩投与量及び投与時期別の副作用の発現率、並びに投与開始初期に比較的多く認められる「浮動性めまい」について検討した結果を示す。

漸増期の投与量別及び投与時期別の副作用発現率

基本語 (PT)	投与時期	第 1 週		第 2 週		第 3 週		第 4 週	
	1 日投与量	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
解析対象例数	プラセボ	211		210		209		206	
	5mg/日	221		–	–	–	–	–	–
	10mg/日	–	–	221		–	–	–	–
	15mg/日	–	–	–	–	220		–	–
	20mg/日	–	–	–	–	–	–	217	
副作用発現例数	プラセボ	4	1.9	0	0	1	0.5	7	3.4
	5mg/日	4	1.8	–	–	–	–	–	–
	10mg/日	–	–	3	1.4	–	–	–	–
	15mg/日	–	–	–	–	9	4.1	–	–
	20mg/日	–	–	–	–	–	–	9	4.1
浮動性めまい	プラセボ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	5mg/日	1	0.5	–	–	–	–	–	–
	10mg/日	–	–	0	0.0	–	–	–	–
	15mg/日	–	–	–	–	1	0.5	–	–
	20mg/日	–	–	–	–	–	–	0	0.0

事象名は MedDRA/J ver.11.1 を使用

－：該当せず

iii)投与中止率

プラセボ群、メマンチン塩酸塩群の中止率及び中止理由を下記に示す。

	プラセボ群 (n=211)		メマンチン塩酸塩群 (n=221)		p 値 a)
	例数	(%)	例数	(%)	
中止例数	33	15.6	29	13.1	0.4940
中止理由					
有害事象発現	13	6.2	14	6.3	
中止の申し出	17	8.1	14	6.3	
介護者変更	3	1.4	2	0.9	
他治療変更	1	0.5	0		
連続休薬	1	0.5	1	0.5	
その他	2	0.9	3	1.4	

a）Fisher の直接確率法　　中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

e.結論

有効性に関して、SIB-J では投与 24 週後のスコア変化量において、プラセボ群に比しメマンチン塩酸塩群が有意に優れ、メマンチン塩酸塩の認知機能障害に対する有効性が確認された。一方、Modified CIBIC plus-J の投与 24 週後の全般的臨床症状評価において、有意差は認められなかった。したがって、2 つの主要評価項目の結果からはメマンチン塩酸塩の高度アルツハイマー型認知症に対する有効性の検証には至らなかった。Modified CIBIC plus-J の下位尺度で、Behave-AD では、投与 24 週後のスコア変化量においてメマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回り、LOCF 解析では有意差が認められた。

安全性に関しては、有害事象発現率、重篤な有害事象発現率、中止に至った有害事象発現率及び副作用発現率のいずれにおいても、両群間に差は認められなかった。また、重篤な副作用発現率及び漸増期の有害

事象発現率は両群において同程度の発現率であった。

5) 中村　祐ほか：老年精神医学雑誌 2011;22(4):464-473

②第Ⅲ相試験（海外データ：米国）（MRZ 90001-9605）[7]

a.試験概要

目　　的	中等度から高度アルツハイマー型認知症患者を対象に、全般的臨床症状評価（CIBIC-plus）と日常生活動作（ADCS-ADL$_{19}$）を評価項目としてメマンチン塩酸塩 20mg（10mg/回、1日 2 回投与）のプラセボに対する優越性を検証する。また、安全性及び忍容性について検討する。
対　　象	下記の条件を満たす中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 ・DSM-Ⅳかつ NINCDS-ADRDA*)のアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす *:National institute of neurological and communicative disorders and stroke-Alzheimer's disease and related disorders association（国立神経疾患・伝達障害研究所及び脳卒中／アルツハイマー疾患・関連疾病協会） ・MMSE スコアが 3 点以上 14 点以下、かつ GDS ステージが 5 又は 6、FAST ステージが 6a 以上を満たす ・50 歳以上 投　与　例　数：252 例（メマンチン塩酸塩群 126 例、プラセボ群 126 例） 有効性解析対象例数：252 例（メマンチン塩酸塩群 126 例、プラセボ群 126 例） 安全性解析対象例数：252 例（メマンチン塩酸塩群 126 例、プラセボ群 126 例） ・除外基準（抜粋） 改訂版 HIS スコアが 5 点以上の患者や DSM-Ⅳ基準の大うつ病エピソードに合致する仮性認知症が疑われる患者など、アルツハイマー型認知症以外の認知症を合併する患者。その他、試験に影響を与える可能性がある患者や治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。
用法・用量	プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験 二重盲検下でメマンチン塩酸塩群又はプラセボ群を以下の用法・用量で 28 週間、反復経口投与した。 **投与群と投与量及び治験薬の服薬方法**

		二重盲検期間			
投与群	投与時	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4～28 週
プラセボ群	朝食後	プラセボ			
	昼食後	プラセボ			
メマンチン塩酸塩群	朝食後	5mg	10mg	10mg	10mg
	昼食後	プラセボ	プラセボ	5mg	10mg

評価項目	(1)主要評価項目 ・CIBIC-plus（全般的臨床症状の評価） ・ADCS-ADL$_{19}$（日常生活動作の評価スケール） (2)副次評価項目 ・SIB（認知機能の評価スケール） ・MMSE（簡易認知機能検査） ・FAST（日常生活動作から認知症の重症度を評価するスケール） ・GDS（認知機能・機能の程度の評価スケール） ・NPI（行動・心理症状を評価するスケール） なお、最終時の評価では、中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。

注：本邦における本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

b.患者背景

プラセボ群、メマンチン塩酸塩群でそれぞれ 63%、72%を女性が占めた。平均年齢はそれぞれ 76.33 歳、75.94 歳であった。

ベースライン時の患者背景		プラセボ群（n=126）	メマンチン塩酸塩群（n=126）
年齢	mean±SD	76.33±7.76	75.94±8.40
性別 男性 女性	mean	 47（37%） 79（63%）	 35（28%） 91（72%）
改訂版 HIS 注 1)	mean±SD	0.57±0.79	0.48±0.72
MMSE	mean	8.05	7.72
FAST 注 2)	mean	2.83	2.79
SIB	mean	68.33	65.86

注 1) HIS（Hachinski Ischemic Score, ハチンスキー虚血スコア）7 点を超える場合は血管性認知症を示唆。

注 2) FAST ステージについては、下記のとおり FAST スコアに読み替えて集計を行った。

ステージ 1：−4、ステージ 2：−3、ステージ 3：−2、ステージ 4：−1、ステージ 5：0

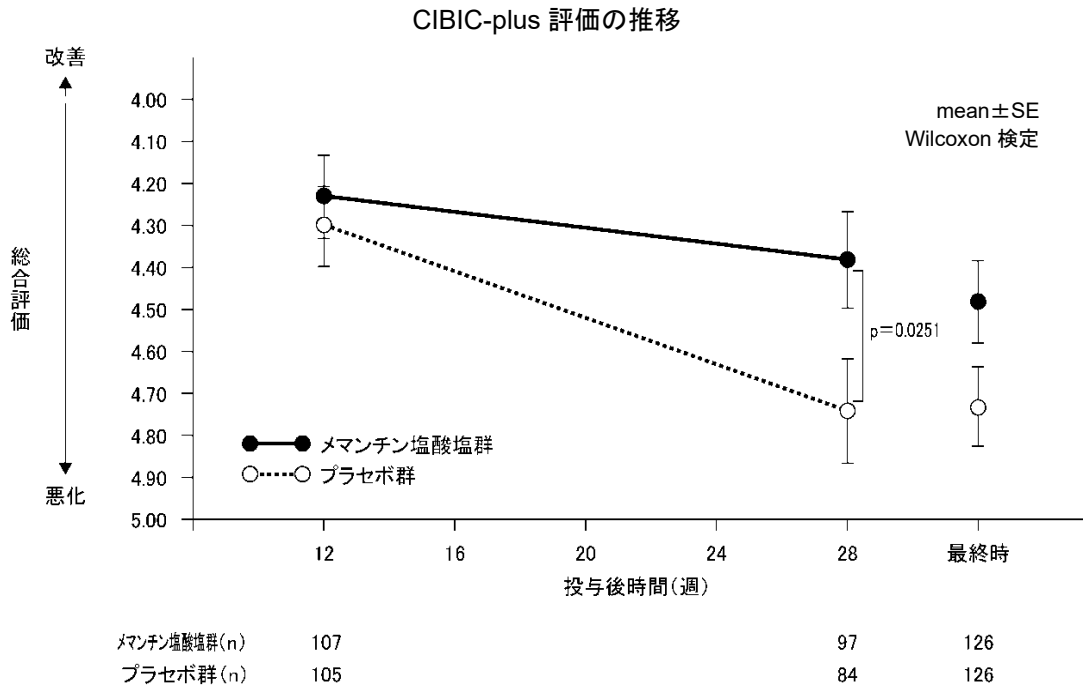
ステージ 6a：1、ステージ 6b：2、ステージ 6c：3、ステージ 6d：4、ステージ 6e：5

ステージ 7a：6、ステージ 7b：7、ステージ 7c：8、ステージ 7d：9、ステージ 7e：10、ステージ 7f：11

c.有効性に関する臨床成績

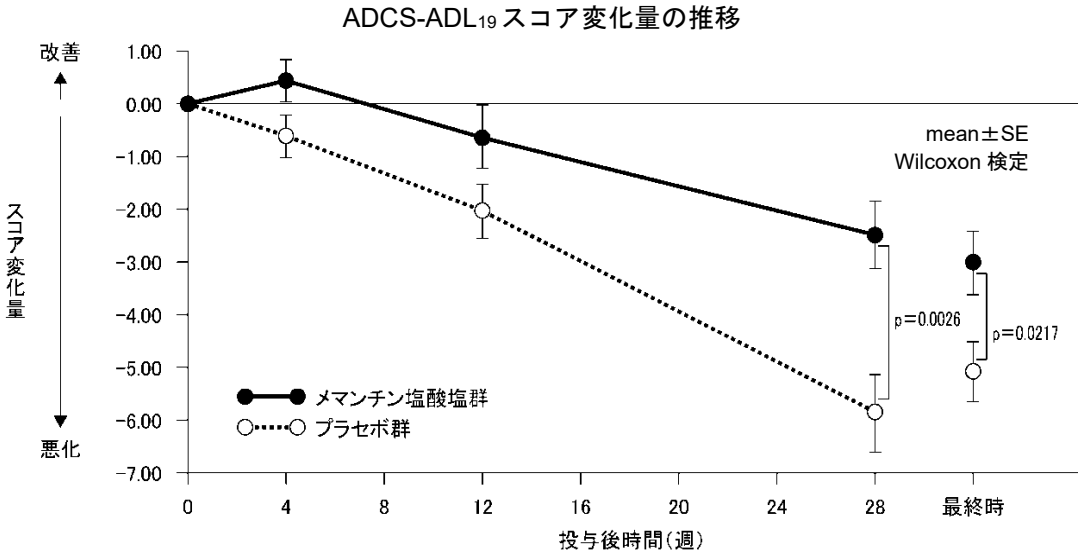
i)全般的臨床症状評価の推移

投与 28 週後の CIBIC-plus の評価は、メマンチン塩酸塩群 4.38、プラセボ群 4.74 であり、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対し有意差が認められた。最終時*は、メマンチン塩酸塩群 4.48、プラセボ群 4.73 であり、メマンチン塩酸塩はプラセボ群を上回ったが有意差は認められなかった（*最終時：中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。以降の項も同様）。



ii)日常生活動作評価スコア変化量の推移

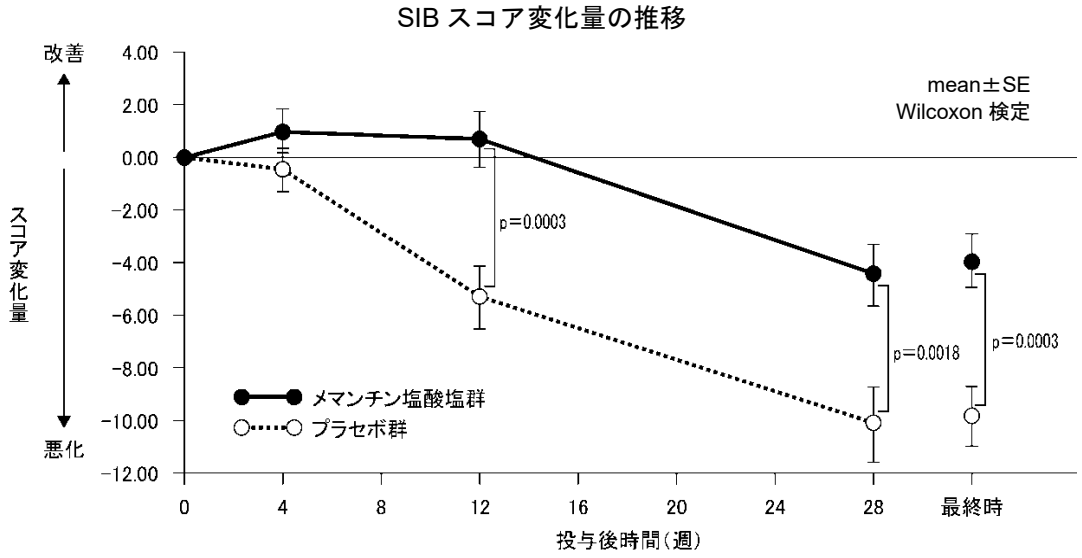
投与 28 週後の ADCS-ADL19 スコア変化量はメマンチン塩酸塩群−2.49 点、プラセボ群−5.86 点で、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対し有意に進行を抑制した。また最終時においてもメマンチン塩酸塩群−3.02 点、プラセボ群−5.08 点で有意差が認められた。



メマンチン塩酸塩群(n)	126	119	107	97	126
プラセボ群(n)	126	117	106	84	126

iii)認知機能評価スコア変化量の推移

投与 12 週以降の SIB スコア変化量において、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対し有意に進行を抑制した。投与 28 週後は、メマンチン塩酸塩群−4.46 点、プラセボ群−10.16 点で、最終時においても、メマンチン塩酸塩群−3.93 点、プラセボ群−9.84 点で有意差が認められた。



メマンチン塩酸塩群(n)	126	119	107	96	126
プラセボ群(n)	126	117	106	83	126

iv)その他の副次的評価項目のスコア変化量

MMSE（認知機能）、FAST（日常生活動作）、GDS（認知機能・機能の程度）、NPI（行動・心理症状）について評価した。投与 28 週後及び最終時のスコア変化量において、FAST で有意差が認められた。

その他の副次評価項目のスコア変化量の推移

評価項目		プラセボ群 （n=126）	メマンチン塩酸塩群 （n=126）	p 値 a)
MMSE スコア	28 週後	n=82 −0.94±3.09	n=97 −0.57±2.61	0.676
	最終時	n=126 −1.14±3.00	n=126 −0.52±2.38	0.192
FAST	28 週後	n=84 0.51±1.38	n=97 0.10±1.24	0.007
	最終時	n=126 0.52±1.35	n=126 0.20±1.22	0.020
GDS	28 週後	n=84 0.19±0.48	n=97 0.08±0.49	0.162
	最終時	n=126 0.19±0.47	n=126 0.10±0.46	0.124
NPI（患者評価）	28 週後	n=84 2.89±16.13	n=97 0.09±15.92	0.598
	最終時	n=126 3.63±15.62	n=126 0.44±15.38	0.371
NPI（介護者評価）	28 週後	n=76 −1.13±8.58	n=90 1.69±8.10	0.020
	最終時	n=126 0.00±8.33	n=126 0.52±8.03	0.116

mean±SD

a) Wilcoxon 検定

d.安全性

i)副作用発現率

プラセボ群の 38 例（30%）、メマンチン塩酸塩群の 38 例（30%）に副作用が認められた。最も多く報告された副作用は両群ともに激越であった（プラセボ群 13%、メマンチン塩酸塩群 8%）。

副作用の種類	プラセボ群 (n=126)		メマンチン塩酸塩群 (n=126)	
	例数	(%)	例数	(%)
副作用発現例数	38	30	38	30
一般的全身障害	1	1	4	3
疲労	0		3	2
中枢及び末梢神経系障害	8	6	9	7
便失禁	3	2	1	1
歩行障害	1	1	3	2
振戦	3	2	0	
浮動性めまい	1	1	3	2
胃腸障害	5	4	5	4
下痢	5	4	2	2
嘔吐	0		4	3
精神障害	23	18	21	17
激越	16	13	10	8
錯乱	3	2	3	2
妄想	3	2	0	
不眠症	3	2	5	4
幻覚	2	2	4	3
食欲不振	1	1	3	2

ii)臨床検査値異常変動

臨床検査値がベースライン時には正常範囲内であったが、終了時には正常範囲から外れていた患者数を治療群別にまとめた臨床検査値異常変動を表に示す。

検査項目	プラセボ群			メマンチン塩酸塩群		
	例数	低	高	例数	低	高
ヘモグロビン	116	7（6）	0	120	3（2）	0
ヘマトクリット	118	6（5）	0	121	2（2）	2（2）
赤血球	116	8（7）	0	115	5（4）	0
白血球	123	3（2）	1（1）	123	2（2）	1（1）
クレアチニン	122	0	3（2）	122	0	2（2）
BUN（尿素窒素）	108	0	13（12）	117	0	10（9）
グルコース	124	4（3）	3（2）	124	2（2）	3（2）
AST（SGOT）	124	0	3（2）	124	0	3（2）
ALT（SGPT）	123	0	3（2）	121	0	3（2）
γ-GTP	122	0	2（2）	122	0	6（5）
アルカリホスファターゼ	109	0	4（4）	111	0	10（9）
総ビリルビン	124	0	1（1）	125	1（1）	4（3）

低：正常範囲の下部よりも低い方へ外れた場合

高：正常範囲の上限よりも高い方へ外れた場合

iii)投与中止率

プラセボ群、メマンチン塩酸塩群の投与中止率及び中止理由を下記に示す。

投与中止率

	プラセボ群（n=126）		メマンチン塩酸塩群（n=126）	
	例数	（%）	例数	（%）
中止例数	42	33	29	23
中止理由				
有害事象発現	22	17	13	10
死亡	4	3	1	1
同意撤回	14	11	12	10
プロトコール違反	3	2	3	2
介護者の変更	2	2	0	
追跡不能	1	1	3	2
その他	12	10	4	3

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

e.結論

ADCS-ADL$_{19}$及び FAST で評価した日常生活動作、CIBIC-plus で評価した全般的臨床症状評価（OC 解析）、及び SIB で評価した認知機能において統計学的な有意差が認められ、中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者に対するメマンチン塩酸塩の有効性が検証された。メマンチン塩酸塩を中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者に投与したとき、安全性上の問題は認められず、良好な忍容性が認められた。

7）社内資料：海外第Ⅲ相試験

注）本邦における本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

③ドネペジル塩酸塩との併用試験（外国人データ：米国）（MEM-MD-02）[6,8]

a.試験概要

目　　的	ドネペジル塩酸塩の治療を受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者を対象にメマンチン塩酸塩 20mg（10mg/回、1 日 2 回）を投与したときの安全性及び有効性について、プラセボを対照として比較検討する。
対　　象	下記条件を満たす中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 ・NINCDS-ADRDA のアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす ・MMSE スコア 5 点以上 14 点以下を満たす ・ドネペジル塩酸塩の治療を 6 ヵ月以上受けている ・50 歳以上 投　与　例　数：403 例（メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 202 例、ドネペジル塩酸塩単独群 201 例） 有効性解析対象例数：395 例（メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 198 例、ドネペジル塩酸塩単独群 197 例） 安全性解析対象例数：403 例（メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 202 例、ドネペジル塩酸塩単独群 201 例） ・除外基準（抜粋） 改訂版 HIS スコアが 4 点以上の患者や DSM-Ⅳ基準で定義されたせん妄又は妄想を伴う認知症を有する患者など、アルツハイマー型認知症以外の認知症を合併する患者とドネペジル塩酸塩による治療を試験中に中断又は終了する可能性のある患者。 その他、試験に影響を与える可能性がある患者や治験医師が不適当と判断した患者。
用法･用量	無作為化二重盲検試験 ドネペジル塩酸塩（5～10mg）の治療を継続し、二重盲検下でメマンチン塩酸塩又はプラセボを以下の用法・用量で 24 週間、反復経口投与した。 **投与群と投与量及び治験薬の服薬方法**

		二重盲検期間			
投与群	投与時	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4～24 週
ドネペジル塩酸塩単独群	午前	プラセボ			
	午後	プラセボ			
メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群	午前	5mg	5mg	10mg	10mg
	午後	プラセボ	5mg	5mg	10mg

評 価 項 目	(1)主要評価項目 ・SIB（認知機能の評価スケール） ・ADCS-ADL[19]（日常生活動作の評価スケール） (2)副次評価項目 ・CIBIC-plus（全般的臨床症状の評価） ・NPI（行動・心理症状を評価するスケール） ・BGP 介護者依存度評価サブスケールスコア（介護の必要性の増加と関連のある認知機能を反映） なお、最終時の評価では、中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。

注）本邦における本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

b.患者背景

		ドネペジル塩酸塩 単独群 （n=201）	メマンチン塩酸塩＋ ドネペジル塩酸塩併用群 （n=202）
性別	男性	67（33.3%）	74（36.6%）
	女性	134（66.7%）	128（63.4%）
年齢（歳）	mean±SD	75.5± 8.73	75.5±8.45
体重（kg）	mean±SD	66.4± 14.12	70.7±14.31
ドネペジル塩酸塩治療期間（週）	mean±SD	128.63± 70.27	125.65±64.85
ドネペジル塩酸塩投与量（mg）	mean±SD	9.49± 1.88	9.25±1.79
ドネペジル塩酸塩以外の併用薬あり	mean	197（98.0%）	197（97.5%）
MMSE	mean±SD	10.2± 2.98	9.9±3.13
SIB	症例数	197	198
	mean±SD	79.8± 14.18	77.8±15.46
ADCS-ADL19	症例数	197	198
	mean±SD	36.2± 9.32	35.9±9.75
BGP の介護者依存度評価 サブスケール	症例数	197	198
	mean±SD	9.2± 5.99	8.9±5.83

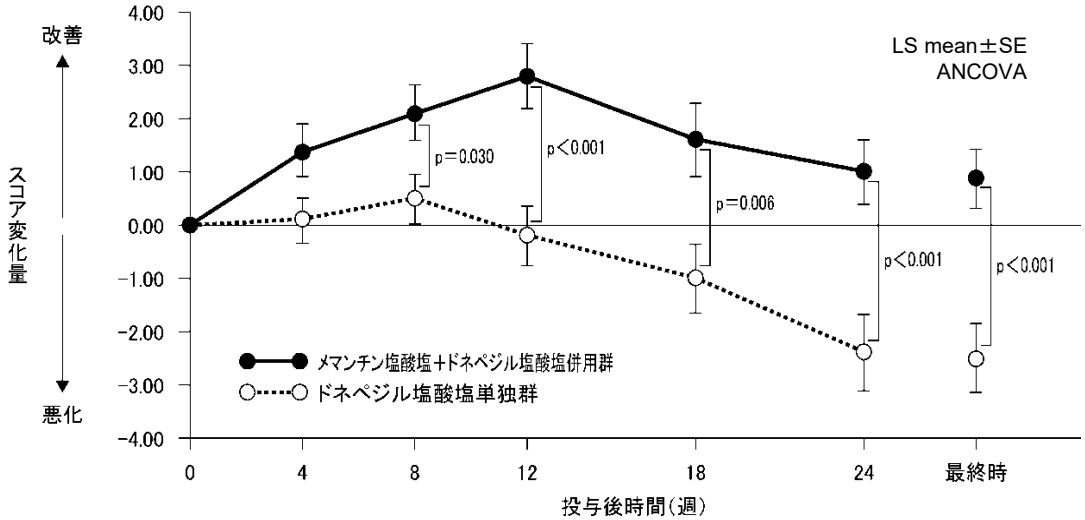
c.有効性に関する臨床成績

i)認知機能評価スコア変化量の推移

投与 8 週後以降の SIB スコア変化量において、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群はドネペジル塩酸塩単独群に対し有意に進行を抑制した。

投与 24 週後は、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 1.0 点、ドネペジル塩酸塩単独群−2.4 点で、最終時*においてもメマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 0.9 点、ドネペジル塩酸塩単独群−2.5 点で有意差が認められた。（*最終時：中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。以降の項も同様）

SIB スコア変化量の推移



	0	4	8	12	18	24	最終時
メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群（n）	198	197	190	185	181	171	198
ドネペジル塩酸塩単独群（n）	197	194	180	169	164	153	196

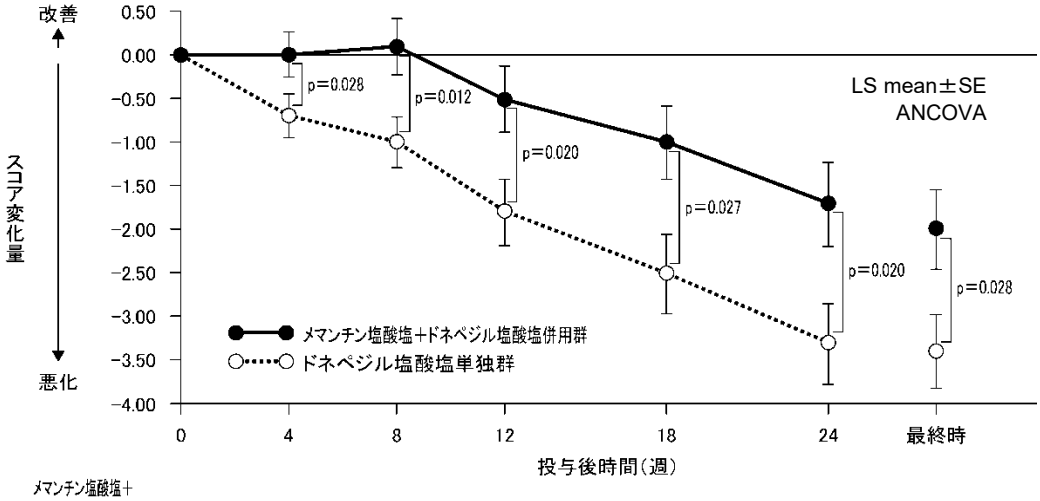
LSmeans±SE: 最小二乗平均値±標準誤差
ANCOVA: 共分散分析

ii)日常生活動作スコア変化量の推移

投与 4 週後以降の ADCS-ADL19 スコア変化量において、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群はドネペジル塩酸塩単独群に対し有意に進行を抑制した。

投与 24 週後はメマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群−1.7 点、ドネペジル塩酸塩単独群−3.3 点、最終時においてもメマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群−2.0 点、ドネペジル塩酸塩単独群−3.4 点で有意差が認められた。

ADCS−ADL19 スコア変化量の推移

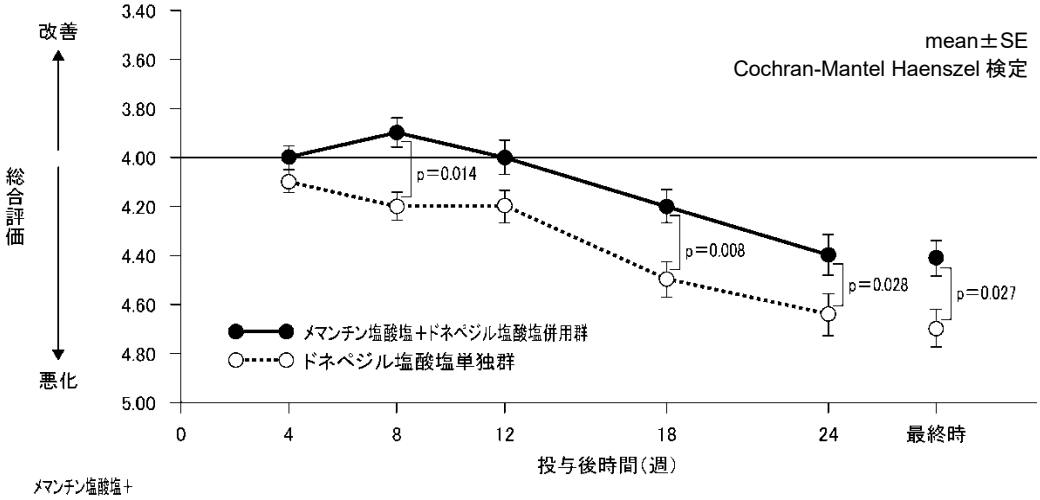


	0	4	8	12	18	24	最終時
メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群(n)	198	198	190	185	181	172	198
ドネペジル塩酸塩単独群(n)	197	195	182	170	163	152	197

iii)全般的臨床症状評価の推移

投与 24 週後の CIBIC-plus の評価において、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群はドネペジル塩酸塩単独群に対し有意に進行を抑制した。投与 24 週後はメマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 4.38、ドネペジル塩酸塩単独群 4.64 で、最終時においてもメマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 4.41、ドネペジル塩酸塩単独群 4.66 で有意差が認められた。

CIBIC-plus 評価の推移

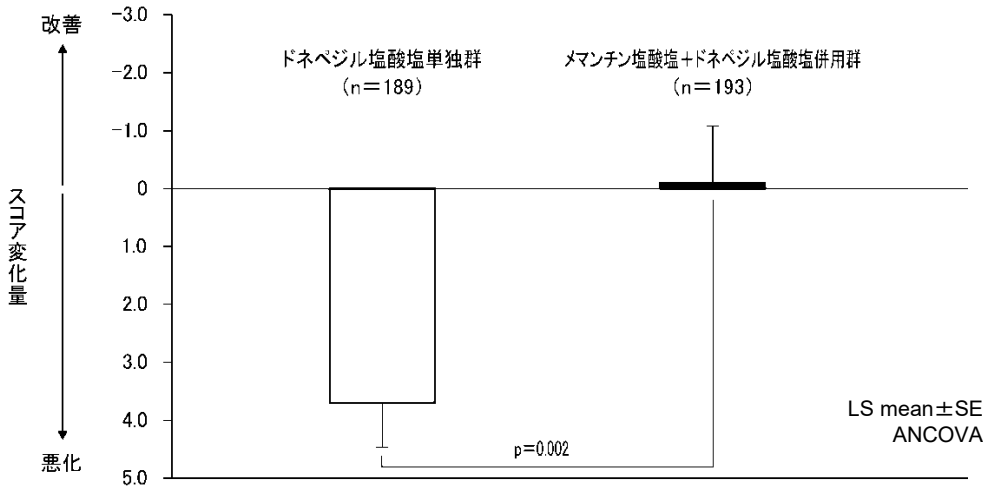


	4	8	12	18	24	最終時
メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群(n)	197	190	182	180	172	198
ドネペジル塩酸塩単独群(n)	194	181	170	164	152	196

iv)行動・心理症状スコア変化量

最終時の NPI スコア変化量は、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群−0.1 点、ドネペジル塩酸塩単独群 3.7 点で、有意差が認められた。

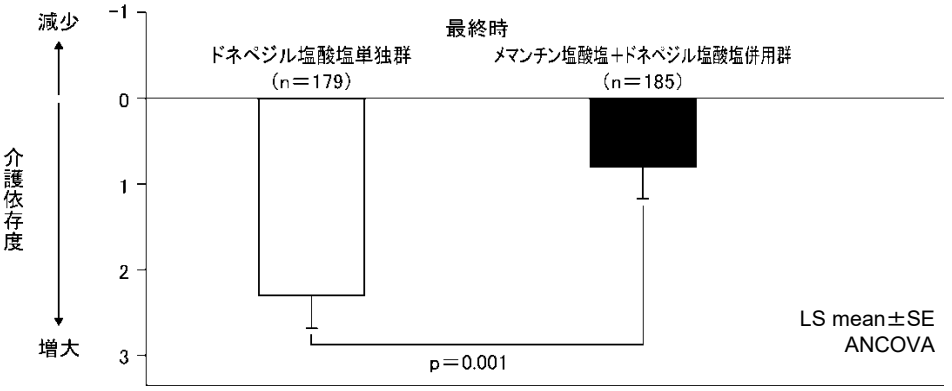
NPI スコア変化量（投与前～最終時）



v)BGP 介護依存度評価サブスケールスコア

最終時の BGP（介護依存度）スコア変化量において、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群は、ドネペジル塩酸塩単独群に対して、有意差が認められた。

BGP 介護依存度スコア変化量



d.安全性

i)副作用発現率

ドネペジル塩酸塩単独群の 60 例（29.9%）、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群の 68 例（33.7%）に副作用が認められた。

副作用発現率

	ドネペジル塩酸塩単独群（n=201）	メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群（n=202）
副作用合計例数	60（29.9）	68（33.7）
自律神経系障害	1（0.5）	1（0.5）
発汗量増加	1（0.5）	1（0.5）
一般的全身障害	16（8.0）	17（8.4）
転倒	7（3.5）	5（2.5）
傷害	2（1.0）	2（1.0）
末梢性浮腫	1（0.5）	3（1.5）
疲労	4（2.0）	4（2.0）
無力症	4（2.0）	4（2.0）
失神	2（1.0）	2（1.0）
発熱	0（0.0）	1（0.5）
敗血症	0（0.0）	1（0.5）
状態悪化	0（0.0）	1（0.5）
心血管障害	1（0.5）	3（1.5）
高血圧症	1（0.5）	3（1.5）
中枢・末梢神経系障害	21（10.4）	26（12.9）
浮動性めまい	13（6.5）	12（5.9）
頭痛	3（1.5）	9（4.5）
振戦	4（2.0）	2（1.0）
歩行障害	0（0.0）	3（1.5）
運動失調	1（0.5）	0（0.0）
運動機能低下	0（0.0）	1（0.5）
失語症	0（0.0）	1（0.5）
脳血管障害	1（0.5）	0（0.0）
痙攣	1（0.5）	0（0.0）
協調運動障害	1（0.5）	0（0.0）
筋緊張亢進症	0（0.0）	1（0.5）
回転性めまい	0（0.0）	1（0.5）
胃腸障害	15（7.5）	15（7.4）
下痢	6（3.0）	5（2.5）
便失禁	3（1.5）	0（0.0）
嘔吐	1（0.5）	4（2.0）
便秘	1（0.5）	2（1.0）
腹痛	1（0.5）	2（1.0）
悪心	4（2.0）	0（0.0）
ディスペプシア	1（0.5）	2（1.0）
嚥下障害	0（0.0）	1（0.5）
鼓腸（膨満）	1（0.5）	1（0.5）
排便習慣の変化	0（0.0）	1（0.5）
胃潰瘍	1（0.5）	0（0.0）
胃食道逆流症	0（0.0）	1（0.5）
消化器モニリア症	0（0.0）	1（0.5）

	ドネペジル塩酸塩単独群（n=201）	メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群（n=202）
心臓障害	4（2.0）	1（0.5）
徐脈	2（1.0）	0（0.0）
心房細動	1（0.5）	0（0.0）
不整脈	1（0.5）	0（0.0）
頻脈	0（0.0）	1（0.5）
肝・胆道系障害	2（1.0）	0（0.0）
肝酵素増加	1（0.5）	0（0.0）
AST（GOT）増加	1（0.5）	0（0.0）
ALT（GPT）増加	1（0.5）	0（0.0）
代謝・栄養障害	5（2.5）	6（3.0）
脱水症	0（0.0）	2（1.0）
体重減少	2（1.0）	0（0.0）
体重増加	0（0.0）	3（1.5）
高ナトリウム血症	0（0.0）	1（0.5）
NPN 増加	1（0.5）	1（0.5）
BUN 増加	0（0.0）	1（0.5）
高血糖症	1（0.5）	0（0.0）
低蛋白血症	0（0.0）	1（0.5）
口渇	1（0.5）	0（0.0）
筋骨格系障害	3（1.5）	4（2.0）
関節痛	0（0.0）	2（1.0）
背部痛	1（0.5）	0（0.0）
筋肉痛	1（0.5）	0（0.0）
関節炎	1（0.5）	0（0.0）
関節症	0（0.0）	1（0.5）
腱障害	0（0.0）	1（0.5）
新生物	0（0.0）	1（0.5）
乳房悪性新生物（女性）	0（0.0）	1（0.5）
血小板・出血・凝固障害	1（0.5）	1（0.5）
鼻出血	1（0.5）	1（0.5）
精神障害	29（14.4）	28（13.9）
激越	13（6.5）	8（4.0）
錯乱状態	1（0.5）	8（4.0）
うつ病	3（1.5）	1（0.5）
傾眠	4（2.0）	5（2.5）
食欲不振	2（1.0）	1（0.5）
不安	4（2.0）	0（0.0）
妄想	4（2.0）	2（1.0）
幻覚	1（0.5）	1（0.5）
不眠症	2（1.0）	3（1.5）
神経過敏	1（0.5）	1（0.5）
人格障害	2（1.0）	1（0.5）

副作用発現率

	ドネペジル塩酸塩単独群（n=201）	メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群（n=202）
認知障害	0（0.0）	1（0.5）
情緒不安定	2（1.0）	1（0.5）
攻撃的反応	1（0.5）	1（0.5）
無関心	0（0.0）	1（0.5）
アルツハイマー型認知症	0（0.0）	1（0.5）
神経症	1（0.5）	0（0.0）
食欲増進	0（0.0）	1（0.5）
譫妄	1（0.5）	0（0.0）
異常な夢	1（0.5）	0（0.0）
精神病	0（0.0）	1（0.5）
赤血球障害	0（0.0）	3（1.5）
貧血	0（0.0）	3（1.5）
生殖器障害（男性）	1（0.5）	0（0.0）
不能	1（0.5）	0（0.0）
呼吸器系障害	3（1.5）	3（1.5）
上気道感染症	1（0.5）	0（0.0）
咳嗽	0（0.0）	2（1.0）
鼻炎	1（0.5）	0（0.0）
副鼻腔炎	1（0.5）	0（0.0）
無気肺	0（0.0）	1（0.5）
皮膚・皮膚付属器障害	2（1.0）	1（0.5）
発疹	0（0.0）	1（0.5）
帯状疱疹	1（0.5）	0（0.0）
掻痒	1（0.5）	0（0.0）
泌尿器系障害	4（2.0）	7（3.5）
尿路感染症	0（0.0）	1（0.5）
尿失禁	3（1.5）	5（2.5）
頻尿	1（0.5）	1（0.5）
腎機能異常	0（0.0）	1（0.5）
血管障害（心臓以外）	0（0.0）	1（0.5）
深部血栓性静脈炎	0（0.0）	1（0.5）
視覚障害	1（0.5）	0（0.0）
結膜炎	1（0.5）	0（0.0）

例数（%）

ii)投与中止率

ドネペジル塩酸塩単独群、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群の投与中止率及び中止理由を下記に示す。

投与中止率

	ドネペジル塩酸塩単独群（n=201）		メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群（n=202）	
	例数	（%）	例数	（%）
中止例数	51	25.4	30	14.9
中止理由				
有害事象発現	25	12.4	15	7.4
効果不十分	3	1.5	1	0.5
プロトコール違反	5	2.5	1	0.5
同意撤回	16	8.0	8	4.0
追跡不能	0		1	0.5
その他	2	1.0	4	2.0

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

e.結論

有効性について、主要評価項目である SIB 及び ADCS-ADL[19]、並びに副次評価項目の CIBIC-plus において、メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群とドネペジル塩酸塩単独群の間に有意差が認められ、メマンチン塩酸塩をドネペジル塩酸塩治療中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者に対して併

用した場合、ドネペジル塩酸塩単独の治療と比較して有効であることが検証された。
安全性について、メマンチン塩酸塩とドネペジル塩酸塩との併用において、安全性上の問題は認められず、良好な忍容性が認められた。

6) Tariot PN, et al. : JAMA 2004;291(3):317-324
8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ドネペジル塩酸塩併用）

注）本邦における本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

3) 安全性試験（IE2301）

① 試験概要

目　　的	メマンチン塩酸塩の臨床試験に参加し、適切な代替治療法がない等の理由から、患者本人/家族並びに本治験の治験責任医師又は治験分担医師より使用継続の要望がある中等度から高度アルツハイマー型認知症患者に対し、本試験薬剤を継続提供する。併せて、本試験薬剤長期使用時の安全性を評価する。
対　　象	・選択基準（抜粋） 過去にメマンチン塩酸塩の臨床試験（前期第Ⅱ相試験（IE2901）、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）、臨床薬理試験（IE2201））に参加したアルツハイマー型認知症患者 ・除外基準（抜粋） 過去にメマンチン塩酸塩の臨床試験に参加後、同意撤回により中止となった患者、前観察期中に中止となった患者、副作用により中止となった患者、並びに後期第Ⅱ相試験（IE2101 二重盲検期）で非盲検拡張期への参加意思がなかった患者
用法･用量	薬剤は 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後（朝食後に服薬しなかった場合には遅くとも 14 時までに）経口投与した。メマンチン塩酸塩は 1 日 5mg より開始して 1 週間ごとに 5mg/日ずつ増量し、維持用量は 20mg/日とした。なお、本治験の前に参加した臨床試験（前試験）において、副作用により 10mg/日に減量となった被験者は、試験薬剤投与第 2 週より 10mg/日（維持用量）とした（使用薬剤：プラセボ 5mg 錠、メマンチン塩酸塩 5mg 錠、メマンチン塩酸塩 10mg 錠）。
評 価 項 目	安全性、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、MMSE

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

②患者背景

症例数		188
前試験（過去に参加した試験）	IE2901 IE2101 非盲検拡張期 IE2201	1（0.5%） 155（82.4%） 32（17.0%）
投与期間 a)（日）	mean±SD 中央値 最小値、最大値	508.1±216.6 516.5 7、902
	52 週未満 52 週以上 104 週未満 104 週以上	54（28.7%） 99（52.7%） 35（18.6%）
性別	男性 女性	59（31.4%） 129（68.6%）
年齢（歳）	mean±SD 中央値 最小値、最大値	73.3±8.8 74.0 53、95
	65 歳未満 65 歳以上 75 歳未満 75 歳以上 85 歳未満 85 歳以上	33（17.6%） 63（33.5%） 76（40.4%） 16（8.5%）
外来の種別	在宅 介護施設 その他	177（94.1%） 10（5.3%） 1（0.5%）
合併症	あり なし	165（87.8%） 23（12.2%）
前治療薬	あり なし	156（83.0%） 32（17.0%）
併用薬	あり なし	170（90.4%） 18（9.6%）
ドネペジル塩酸塩併用	あり なし	66（35.1%） 122（64.9%）
MMSE スコア	mean±SD 中央値 最小値、最大値	9.0±5.3 8.5 0、24
	9 以下 10 以上 14 以下 15 以上	105（55.9%） 51（27.1%） 32（17.0%）

a) 本治験においてメマンチン塩酸塩を投与した期間を示す

③有効性に関する臨床成績

該当しない

④安全性

a)副作用発現率

副作用（有害事象のうち、試験薬剤との因果関係が否定できないもの）の発現は 188 例中 32 例（17.0%）62 件に認められた。主な副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、脳梗塞各 4 例（2.1%）4 件であった。重篤な副作用は 188 例中 5 例（2.7%）7 件に認められ、脳梗塞 3 例（1.6%）3 件、心不全、胆管炎、胆嚢炎、胆石症各 1 例（0.5%）1 件であった。投与中止を必要とした非重篤な副作用は活動性低下、失禁、意識消失、低血圧、尿閉、全身性蕁麻疹、胃潰瘍各 1 例（0.5%）1 件であった。

b)投与中止率

投与中止率及び中止理由を以下に示す。

投与中止率

	メマンチン塩酸塩投与例（n=188）	
	例数	（%）
中止理由		
同意撤回	20	10.6
副作用による治験継続困難	9	4.8
中止基準抵触（1 週間を越える休薬）	6	3.2
その他（介護施設への入所、来院困難等）	31	16.5

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

⑤結論

メマンチン塩酸塩の長期投与により発現率の高い有害事象や副作用、重篤な有害事象や副作用が認められたが、それらの事象に臨床的に重要なもの（死亡の原因となる副作用、生命を脅かす副作用、障害をきたす副作用等）はなかった。以上のことから、本治験で発現した有害事象に安全性上問題となるようなものはないと考えられた。

前試験（IE2101 二重盲検期、IE2101 非盲検拡張期、IE2201）も含めてメマンチン塩酸塩投与時に発現した有害事象については、投与期間が長くなるにつれて発現率が高くなるものが認められた。しかしながら、それらの事象に重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。以上のことから、前試験も含むメマンチン塩酸塩投与時に発現した有害事象に安全性上問題となるようなものはないと考えられた。

以上、メマンチン塩酸塩は 20mg/日の長期投与においても安全性に問題がないと判断された。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①特定使用成績調査

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期使用実態下における下記の検討を目的として実施する。 ・未知の副作用の検出 ・副作用の発現状況等の把握 ・安全性、有効性に関する疑問点又は問題点の検出 ・肝機能障害及び腎機能障害などの特別な背景を有する患者における安全性情報の収集 ・1 年以上継続症例における安全性・有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度及び高度アルツハイマー型認知症（以下、「AD」）患者
実施期間	2011 年 12 月～2015 年 11 月
観察期間	〈第一期〉 本剤投与開始から 12 ヵ月とした。 〈第二期〉 本剤投与開始から 12 ヵ月を超える観察が可能である症例については、最大 36 ヵ月まで観察期間とした（ただし、実施施設において観察期間延長の了承が得られ、契約締結できた症例のみ）。
収集症例数	〈第一期〉3,011 例 〈第二期〉2,527 例
調査結果	第一期観察期間における安全性評価対象2,971例のうち、510例に副作用が認められ、副作用発現割合は、17.17%（510/2,971例）であった。1.0%以上発現した主な副作用は、浮動性めまい（167件、5.62%）、傾眠（152件、5.12%）、及び食欲減退（31件、1.04%）であった。重篤な副作用は34例に認められ、その発現率は1.14%（34/2,971例）であった。重篤な副作用のうち、5件以上認められた副作用は、転倒(10件)及び浮動性めまい（6件）であった。 第二期観察対象における安全性評価対象例 2,493 例の 36 ヵ月までの副作用発現率は、18.65%（465/2,493 例）であった。1.0%以上発現した主な副作用は、浮動性めまい（149 件、5.98%）、傾眠（137 件、5.50%）、及び食欲減退（27 件、1.08%）であった。いずれも第一期観察期間で認められた副作用であり、12 ヵ月を超えた長期投与による特徴的な副作用発現は認められなかった。 第一期観察期間における有効性評価対象2,930例の本剤投与開始時からの簡易認知機能検査（Mini-Mental State Examination、以下、「MMSE」）スコア変化量（平均［標準偏差］は、3ヵ月時点で0.7（3.00）点（$P<0.0001$）、6ヵ月時点で0.5（3.72）点（$P<0.0001$）、9ヵ月時点で0.5（3.85）点（$P=0.0002$）、12ヵ月時点で-0.1（4.13）点（$P=0.4346$）であり、投与開始後9ヵ月時点までは統計的に有意な改善が認められた。12ヵ月時点では悪化に転じたものの、自然経過（ADの自然経過におけるMMSEスコアの1年あたりの変化量は、MMSEスコア14～19点の患者で3～4点／年、MMSEスコア8～13点の患者で5～6点／年の低下との報告がある[9]）と比べると12ヵ月時点まで認知機能の低下は抑制されていると考えられた。第二期観察対象における有効性評価対象症例2,478例の本剤投与開始時からのMMSEスコアの変化量（平均［標準偏差］）は、3ヵ月時点で0.7（3.04）点（$P<0.0001$）、6ヵ月時点で0.5（3.74）点（$P<0.0001$）、9ヵ月時点で0.5（3.86）点（$P=0.0014$）、12ヵ月時点で−0.1（4.14）点（$P=0.4721$）、24ヵ月時点で−1.1（4.67）点（$P<0.0001$）、36ヵ月時点で−1.7（5.35）点（$P<0.0001$）であり、投与開始後9ヵ月時点までは統計的に有意な改善が認められた。12ヵ月以降は悪化に転じたものの、自然経過と比べると36ヵ月時点まで認知機能の低下は抑制されていると考えられた。

②製造販売後臨床試験

メマンチン塩酸塩の AD に対する製造販売後臨床試験	
目的	本邦において、メマンチン塩酸塩の AD に対する臨床試験に参加し、適切な代替治療法がない等の理由から、被験者本人又は家族より使用継続の要望があり、試験責任医師又は試験分担医師により本試験薬の継続使用が必要と判断された被験者に対し、本試験薬を継続提供し、長期投与時の安全性を調査する。
試験デザイン	多試験共同、非盲検試験
対象患者	AD 患者
実施期間	2005 年 8 月～2011 年 10 月（本剤承認前の期間を含む）
投与期間	被験者が本試験に参加している医療機関において本剤の処方が可能となった場合は、その日までを投与期間とした。
主要評価項目	中止に至る有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率及び服薬期間
投与症例数	433 例（製造販売臨床試験に切り替えた症例 115 例）
試験結果	製造販売後臨床試験の期間中に発現した副作用は急性心筋梗塞、緑内障、易刺激性、挫傷、痙攣および湿疹各 1 例であり、発現率は 5.2%（6/115 例）であった。重篤な副作用は死亡に至った急性心筋梗塞 1 例であり、発現率は 0.9%（1/115 例）であった。死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。

③製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）[10, 11]

メマンチン塩酸塩のドネペジル塩酸塩併用時における中等度及び高度アルツハイマー型認知症に対する製造販売後臨床試験

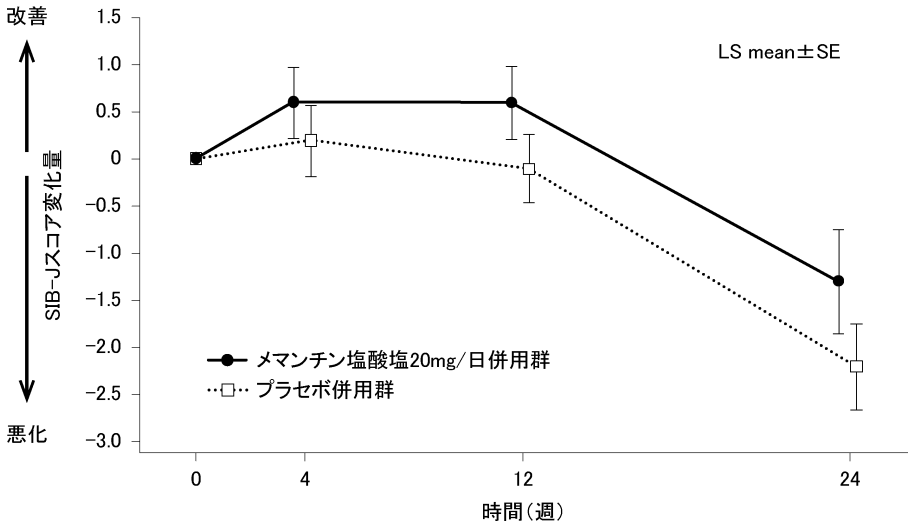
ドネペジル塩酸塩を服用中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者（MMSE スコア：1 点以上 14 点以下）546 例*を対象にメマンチン塩酸塩 20mg（5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与：計 24 週間投与）もしくはプラセボを 24 週間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

副作用の発現率は、メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群 15.8%（43/273 例）、プラセボ併用群の 12.5%（34/273 例）であった。主な副作用は、傾眠（5.5%、1.5%）及び浮動性めまい（3.3%、0.4%）であった。

認知機能を評価する SIB-J のスコア変化量の結果を以下に示す。SIB-J において、主たる解析である最終評価時点のメマンチン塩酸塩 20mg/日併用群のスコア変化量はプラセボ併用群を上回ったが、両群間に有意差は認められなかった（解析対象：527 例、p=0.2437、0 週時の SIB-J スコア及びドネペジル塩酸塩の 1 日量を共変量とした共分散分析）。

＊：一次登録（登録時 MMSE スコア 1 点以上 14 点以下）後、12 週間の観察期中 SIB-J スコアが安定していないなどの除外基準に該当する患者を除いた二次登録例数

SIB-J スコア変化量の推移



最終評価時点の SIB-J のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 a)	変化量の差 b)
		最小二乗平均値 ［95%信頼区間］	最小二乗平均値 ［95%信頼区間］
メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群	261	−1.34 ［−2.33，−0.35］	0.81 ［−0.56，2.19］
プラセボ併用群	266	−2.15 ［−3.13，−1.18］	−

a)　［最終評価時点の値］−［0 週の値］

b)　［メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値］−［プラセボ併用群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値］

その他の解析として行った Wilcoxon 順位和検定においても、両群間に有意差は認められなかった（p=0.0563）。

＜参考：追加解析＞

ドネペジル塩酸塩を服用中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 546 例のうち、承認時までに実施した臨床試験（IE3501、MEM-MD-02 等）の選択基準である二次登録時の MMSE スコアが 5 点以上 14 点以下の患者 429 例を対象として追加のサブグループ解析を行った。SIB-J において、最終評価時点のスコア変化量（平均値±標準偏差）は、メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群−0.72±8.46、プラセボ併用群−2.28±7.47 であり、両群間に有意差が認められた（解析対象：419 例、p=0.0165、Wilcoxon 順位和検定）。

9) Medndiondo MS, et al.：Stat Med 2000;19(11-12):1607-1616

10) 中村　祐ほか：Geriatr Med 2016;54(11):1147-1158

11) 社内資料：メマンチン塩酸塩のドネペジル塩酸塩併用時における中等度及び高度アルツハイマー型認知症に対する製造販売後臨床試験

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

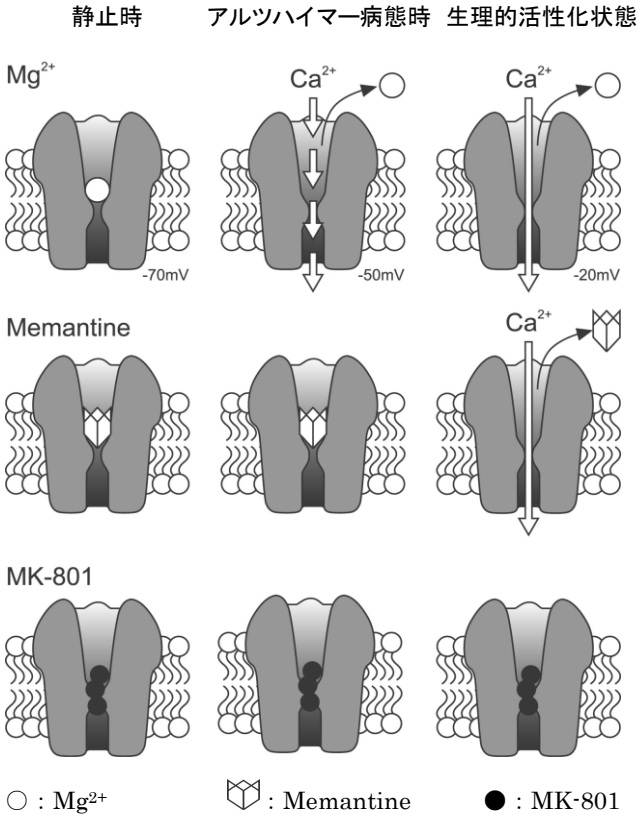
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA 受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンは NMDA 受容体チャネル阻害作用により、その機能異常を抑制する。

以下に NMDA 受容体チャネルにおける病態時のメマンチン塩酸塩の阻害様式を MK-801#と比較しながら模式的に示す。

NMDA 受容体の病態及び生理的活性化状態におけるメマンチン、Mg^{2+} 及び MK-801 の受容体拮抗様式の違い



NMDA 受容体の選択的アンタゴニストであり、NMDA 受容体の存在を探すなどの研究目的に使用される試薬

静止時：

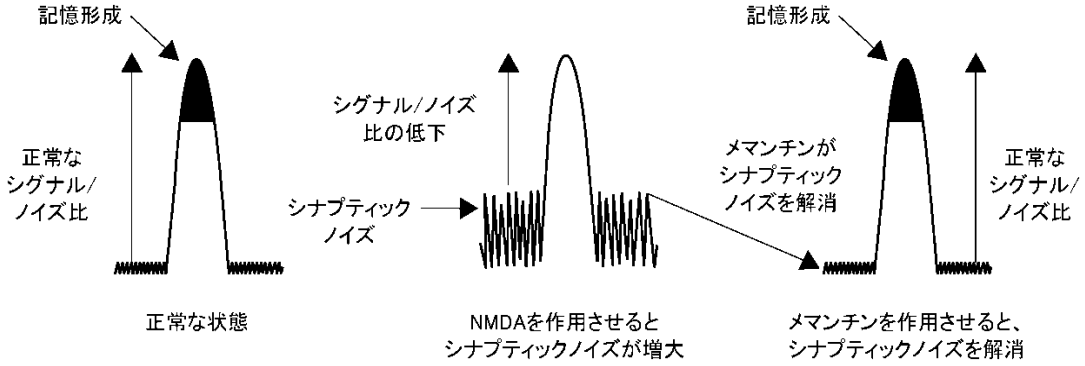
シナプス後膜電位が−70mV 程度の状態で、Mg^{2+}、メマンチン塩酸塩及び MK-801 は、NMDA 受容体に結合し、Ca^{2+}の流入は起きていない。

アルツハイマー病態時：
シナプス間隙の過剰なグルタミン酸により、シナプス後膜電位は−50mV に上昇する。この条件では Mg^{2+}が NMDA 受容体から解離し、細胞内への Ca^{2+}流入が起こり、記憶・学習障害に関わる細胞傷害やシナプティックノイズの増大が惹起されるが、メマンチン及び MK-801 は NMDA 受容体から解離することなく、Ca^{2+}流入を抑え、グルタミン酸による細胞傷害やシナプティックノイズを抑制する。
生理的活性化状態：
生理的な神経興奮により一過性に高濃度のグルタミン酸が遊離し、シナプス後膜電位が−20mV 程度まで上昇する。この強い脱分極条件では、メマンチン塩酸塩は受容体から速やかに解離し Ca^{2+}流入が起こる。
このとき、神経伝達の長期増強（long-term potentiation：LTP）形成には NMDA 受容体の活性化が必要であるが、メマンチン塩酸塩は解離しているため影響を及ぼさない。
一方、MK-801 は NMDA 受容体から解離しないため、LTP 形成を妨げる。

以上のように、メマンチン塩酸塩の NMDA 受容体拮抗作用における膜電位依存性の強さ及び受容体からの解離速度は、Mg^{2+}と MK-801 の間にあり、この性質によりメマンチン塩酸塩は、病態特異的な NMDA 受容体拮抗作用を示すと考えられる。

また、持続的な NMDA 受容体の活性化により、シナプティックノイズが増大した状態では、LTP のようなシナプス可塑性変化を誘導する伝達シグナルがノイズに隠れ、情報が伝わりにくくなる（シグナル/ノイズ比の低下）。メマンチン塩酸塩はそのシナプティックノイズを解消し、正常なシナプス可塑性変化の誘導を回復することによって、認知機能改善作用を示すと考えられている（シグナル/ノイズ仮説）。

＜シナプティックノイズの上昇時における NMDA 受容体に対するメマンチン塩酸塩の作用様式（仮説）＞[12)]



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) NMDA 受容体に対する作用

① NMDA 受容体親和性と選択性（*in vitro*）

ラット大脳皮質神経細胞膜画分の NMDA 受容体チャネルのフェンシクリジン（phencyclidine:PCP）結合部位に対して、選択的で低親和性の結合を示した[13)]。

	50%抑制濃度 IC_{50}（μmol/L）	阻害定数 Ki（μmol/L）
メマンチン塩酸塩	1.47	0.67

mean

メマンチン塩酸塩の結合活性を 61 種類の受容体に対して検討したところ、NMDA 受容体の PCP 結合部位に対しては、10μmol/L の濃度において 91.08%の結合活性を示したが、それ以外の 60 種類の受容体*に対しては、10μmol/L の濃度でも 50%以上の結合活性を示さなかった。

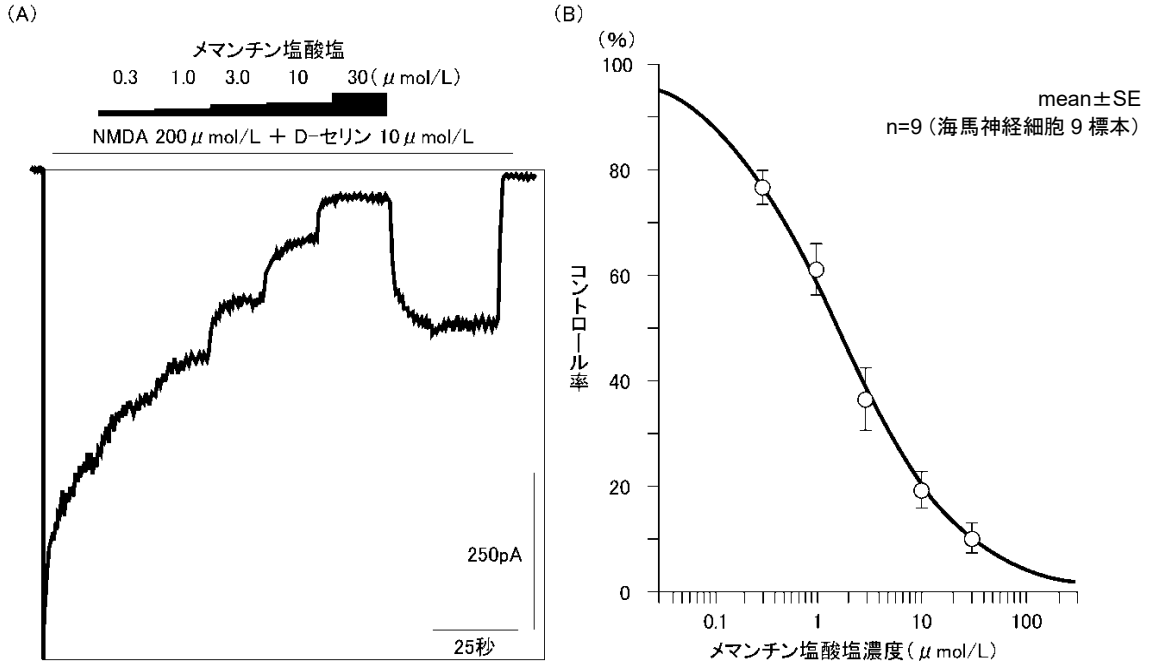
＊ NMDA 受容体の PCP 結合部位以外のリガンド結合部位、AMPA 受容体、カイニン酸受容体、及び各種のドパミン受容体、エストロゲン受容体、GABA 受容体、アンジオテンシン受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体、セロトニン受容体など、計 60 種類の受容体

② NMDA 受容体拮抗作用（*in vitro*）

a.濃度依存性

ラット初代培養海馬神経細胞において、NMDA 受容体チャネルの活性化によって生じる電流に対してメマンチン塩酸塩は膜電位依存性の阻害作用を示し（IC_{50}=1.56±0.09μmol/L）、その作用の発現及び消失は速やかであった[14]。

ラット培養海馬神経細胞の NMDA 誘発電流に対する
メマンチン塩酸塩の抑制作用

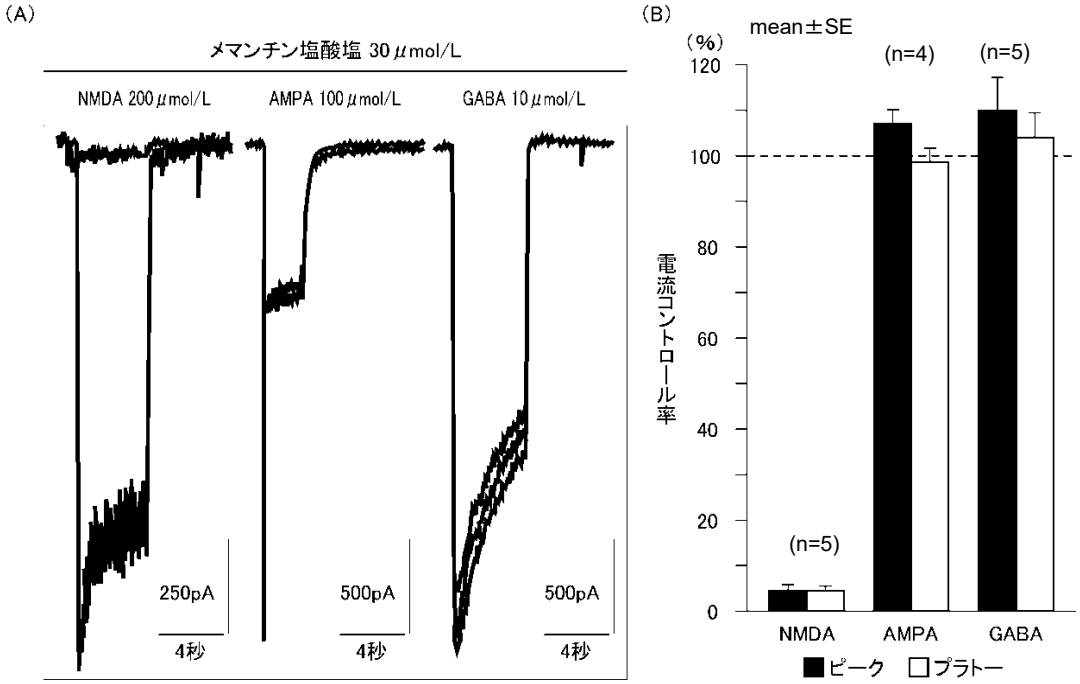


なお、ラット海馬スライスのシナプス伝達の長期増強（記憶・学習の基本モデル）の形成に対して濃度依存的な抑制作用を示すが、NMDA 受容体チャネル阻害作用の IC_{50} 値付近ではほとんど影響しなかった[14]。

b.各種アゴニストによる誘発電流に対する作用

メマンチン塩酸塩は、AMPA（α-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid）（100μmol/L）及びGABA（γ-aminobutyric acid）（10μmol/L）誘発電流に対し、30μmol/Lを添加しても抑制作用を示さなかった。

ラット培養海馬神経細胞のNMDA、AMPA、GABA誘発電流に対する
メマンチン塩酸塩の作用

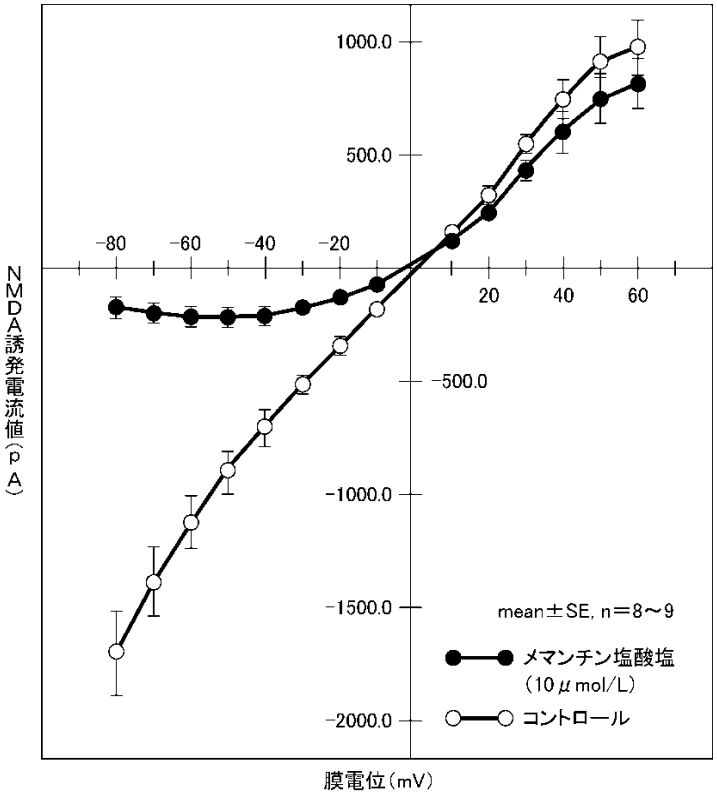


メマンチン塩酸塩を添加前、添加時及びその後の除去時における各電流を重ねて図示した。

c.膜電位依存性

メマンチン塩酸塩による NMDA 受容体拮抗作用は、膜電位が浅くなるほど抑制率が小さくなる膜電位依存性を示した。

ラット培養海馬神経細胞における NMDA 誘発電流に対する
メマンチン塩酸塩の抑制作用



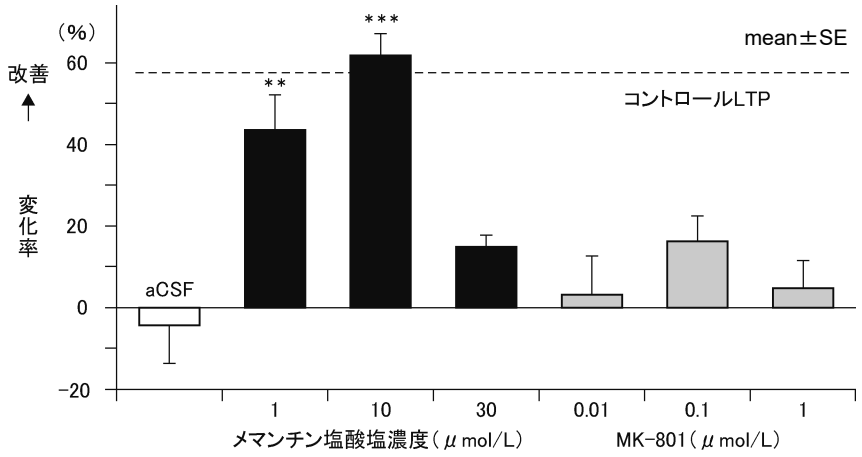
メマンチン塩酸塩添加時の NMDA 誘発電流値（●）は、メマンチン塩酸塩添加 10～11 秒後に記録された電流値の平均を示す。対照電流値（○）は、メマンチン塩酸塩の添加前と除去と共に＋70mV で 5 秒間脱分極を与えたのちにそれぞれ記録される NMDA 誘発電流値の平均を示す。

2) シナプス可塑性障害に対する作用

①長期増強（long-term potentiation：LTP）形成障害抑制作用（*in vitro*）

細胞外 Mg^{2+}濃度を低下させることによって内因性グルタミン酸を介して NMDA 受容体を持続的に活性化すると LTP 形成が障害されるが、メマンチン塩酸塩は 1 及び 10μmol/L の濃度でこれを抑制することが示された。LTP の大きさは、テタヌス刺激 30～60 分後の集合興奮性シナプス後電位（field excitatory postsynaptic potential：fEPSP）スロープを定常値の fEPSP スロープに対する変化率で表示した[16]。

ラット海馬スライスにおける低濃度 Mg^{2+}に誘発された LTP 形成障害に対する
メマンチン塩酸塩と MK-801 の作用



aCSF：人工脳脊髄液（溶媒対照）

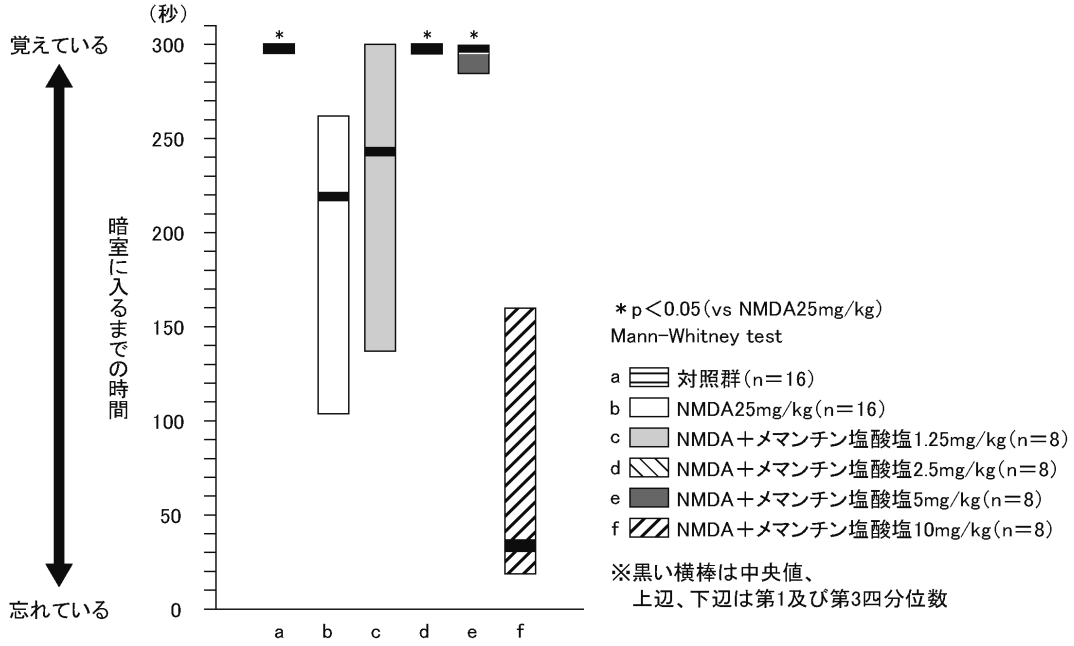
用いたスライスの数：aCSF 群（n=6）；メマンチン塩酸塩群 1μmol/L（n=6）、10μmol/L（n=6）、30μmol/L（n=7）
MK-801 群 0.01μmol/L（n=6）、0.1μmol/L（n=6）、1μmol/L（n=7）。

p＜0.005、*p＜0.001 vs aCSF 群（Student-Newman-Keuls test）

② NMDA 誘発学習障害抑制作用

ラット腹腔内への NMDA の投与により惹起された、神経細胞傷害に基づかない受動的回避学習障害を抑制した[17]。

NMDA 誘発受動的回避学習障害に対するメマンチン塩酸塩の作用



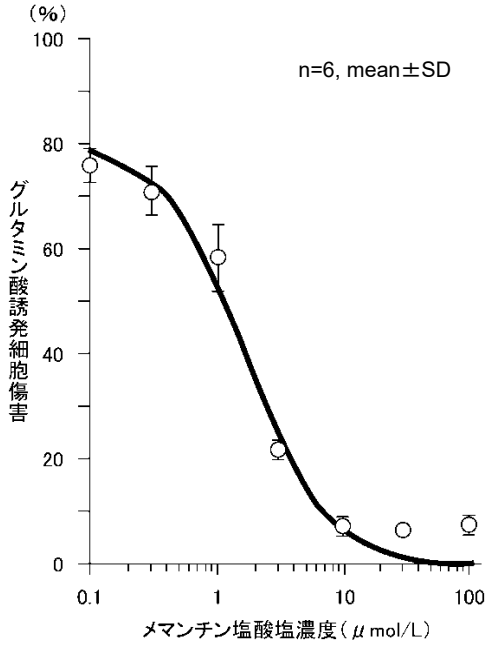
なお、正常ラットにメマンチン塩酸塩の高用量（腹腔内　10mg/kg）を投与した場合、受動的回避学習を障害したとの報告がある[18]。

3) 神経細胞傷害に対する作用

①グルタミン酸誘発神経細胞傷害に対する作用（*in vitro*）

ラット初代培養大脳皮質神経細胞において、メマンチン塩酸塩（0.1～100μmol/L：グルタミン酸添加時に同時添加）はグルタミン酸誘発細胞傷害を濃度依存的に抑制した（IC_{50}=1.66±0.36μmol/L）。メマンチン塩酸塩はグルタミン酸による細胞傷害に対して保護作用を有することが示された。

ラット培養大脳皮質神経細胞のグルタミン酸誘発細胞傷害に対する
メマンチン塩酸塩の抑制作用



② Aβ$_{25\text{-}35}$とグルタミン酸の併用により誘発される神経細胞傷害に対する作用（*in vitro*）

ラット初代培養大脳皮質神経細胞において、Aβ$_{25\text{-}35}$（1μmol/L）及びグルタミン酸（50μmol/L）はそれぞれ単独では神経細胞傷害を惹起することはなかったが、Aβ$_{25\text{-}35}$添加 2 日後にグルタミン酸を添加すると、グルタミン酸添加の 1 日後に顕著な傷害が惹起された。

この神経細胞傷害に対して、メマンチン塩酸塩（0.1～3μmol/L）は、グルタミン酸添加直前に添加することで濃度依存的な抑制作用を示し（IC_{50}=0.13μmol/L）、0.3μmol/L 以上の濃度において有意な保護作用が認められた。

Aβ$_{25\text{-}35}$及びグルタミン酸添加によって惹起される大脳皮質神経細胞傷害に対する
メマンチン塩酸塩の作用

添加物質	濃度（μmol/L）	吸光度の差（OD570nm-OD650nm）平均値±標準誤差	生存率（%）
溶媒	–	0.48±0.03	100
Aβ$_{25\text{-}35}$（1μmol/L）	–	0.46±0.04	94
グルタミン酸（50μmol/L）	–	0.43±0.03	83
Aβ$_{25\text{-}35}$+グルタミン酸	–	0.20±0.01＃＃	0
Aβ$_{25\text{-}35}$+グルタミン酸 +メマンチン塩酸塩	0.1 0.3 1.0 3.0	0.32±0.03 0.40±0.02* 0.51±0.03** 0.47±0.01**	41 71 111 99

＊p＜0.05 及び＊＊p＜0.01 vs Aβ$_{25\text{-}35}$+グルタミン酸処置群、
＃＃p＜0.01 vs 溶媒群（non-parametric Dunnett's test）

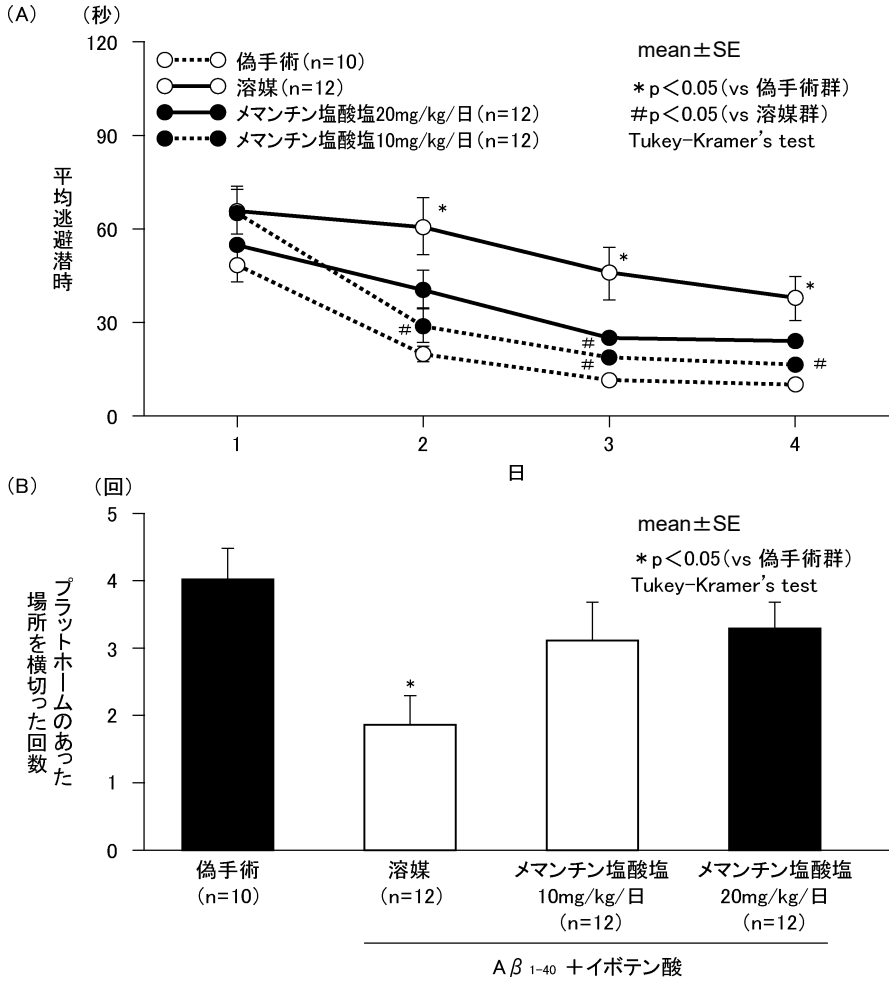
③Aβ$_{1\text{-}40}$及びイボテン酸の両側海馬内注入ラットモデルにおける学習障害抑制作用

ラット海馬へのAβ$_{1\text{-}40}$及びイボテン酸（NMDA 受容体作動薬）の注入により惹起された神経細胞傷害及び空間認知機能障害をメマンチン塩酸塩は抑制した。

すなわち、メマンチン塩酸塩 10 及び 20mg/kg/日をAβ$_{1\text{-}40}$注入 24 時間前から 6 週間持続皮下投与する

ことにより、溶媒投与群でみられた、獲得試行における逃避潜時の延長を短縮し（以下 A 図）、探査試行における回数の減少を抑制する傾向を示した（以下 B 図）。また神経細胞傷害のマーカーである PTBBS（peripheral type benzodiazepine binding site）レベルの増加に対しては抑制作用を示した（以下 C 表）。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった[19]。

Aβ1-40 及びイボテン酸海馬内注入ラットの
水迷路学習障害に及ぼすメマンチン塩酸塩の作用



Aβ1-40 及びイボテン酸海馬内注入によって惹起される
神経細胞傷害（PTBBS レベルの増加）に対するメマンチン塩酸塩の作用

(C)

群	例数	PTBBS レベル（%偽手術群）
偽手術	10	100
溶媒（生理食塩液）	12	312.9±19.9*
メマンチン塩酸塩（10mg/kg/日）	12	215.7±21.4*,#
メマンチン塩酸塩（20mg/kg/日）	12	196.5±21.1*,#

mean±SE（偽手術群の絶対値：64.4±2.9fmol/mg タンパク質）。
＊p＜0.05（vs 偽手術群）、＃p＜0.05（vs 溶媒群）、Tukey-Kramer's test

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

「Ⅶ.1.(3) 2) 反復投与」参照

(2)最高血中濃度到達時間

下記「Ⅶ.1.(3) 1) 単回投与」参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度

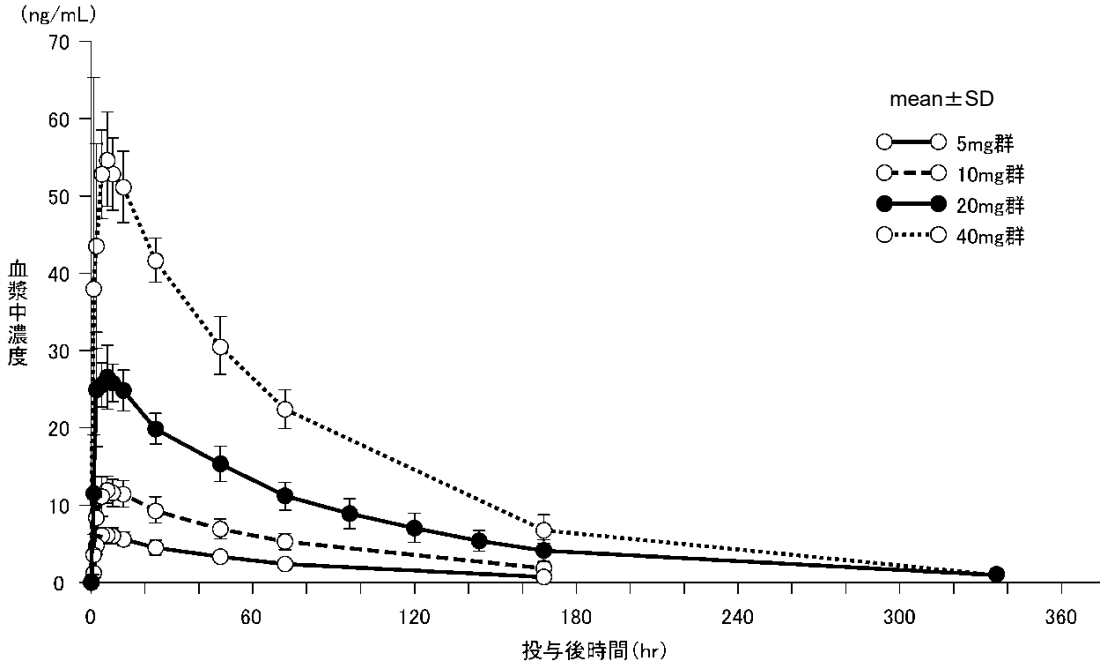
1) 単回投与

①健康成人

a) メマンチン塩酸塩錠[20)]

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩 5、10、20 及び 40mg を空腹時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（C_{max}）と血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{∞}）は投与量にほぼ比例して増加した。消失半減期（$t_{1/2}$）は 55.3～71.3 時間であり、投与量による変化はみられなかった。

メマンチン塩酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
5mg	6	6.86±0.66	5.3±2.1	489.4± 51.0	55.3± 6.4
10mg	6	12.18±1.68	5.3±1.6	1,091.7± 172.7	63.1± 11.8
20mg	6	28.98±3.65	6.0±3.8	2,497.6± 482.8	71.3± 12.6
40mg	6	60.11±13.08	4.5±2.3	4,794.0± 572.3	57.3± 8.0

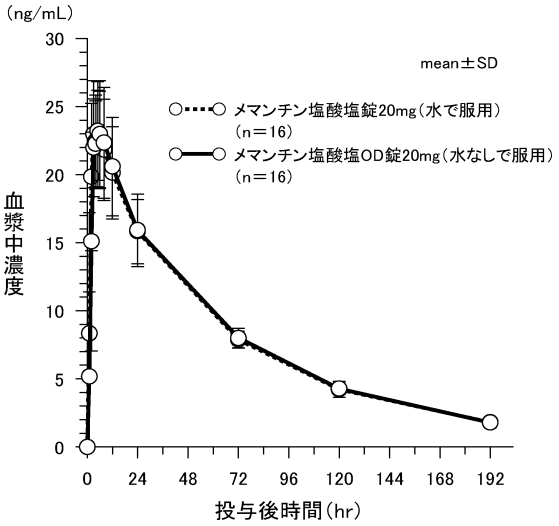
（mean±SD）

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

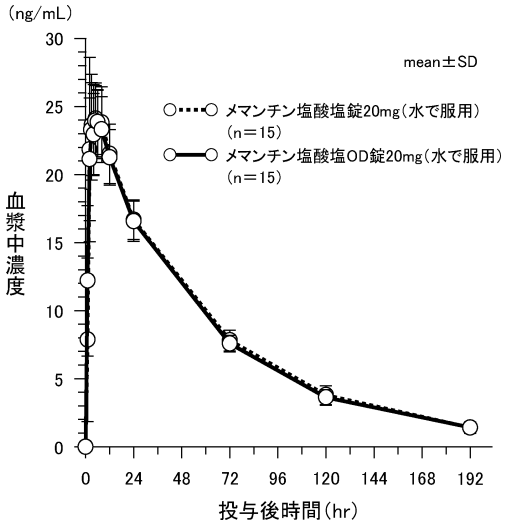
b) メマンチン塩酸塩 OD 錠[21)]

健康成人男性にメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg（水なしで服用又は水で服用）又はメマンチン塩酸塩錠 20mg（水で服用）をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与したとき、いずれの場合も両製剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であった。メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、メマンチン塩酸塩錠 20mg（水で服用）と生物学的に同等であることが確認された*[1)]。

単回経口投与時の血漿中濃度推移
（メマンチン塩酸塩 OD 錠を
水なしで服用したとき）



単回経口投与時の血漿中濃度推移
（メマンチン塩酸塩 OD 錠を
水で服用したとき）



メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg（水なしで服用）又はメマンチン塩酸塩錠 20mg（水で服用）を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}192h}$ (ng· hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD 錠 20mg（水なしで服用）	16	24.3±3.72	4.19±1.42	1,540±154	53.6±5.75
錠 20mg（水で服用）	16	24.3±4.53	3.50±1.55	1,530±157	55.4±8.14

（mean±SD）

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg（水で服用）又はメマンチン塩酸塩錠 20mg（水で服用）を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}192h}$ (ng· hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
OD 錠 20mg（水で服用）	15	24.9±2.37	4.80±2.11	1,510±114	47.8±6.96
錠 20mg（水で服用）	15	25.8±3.07	4.40±2.29	1,540±140	48.0±7.63

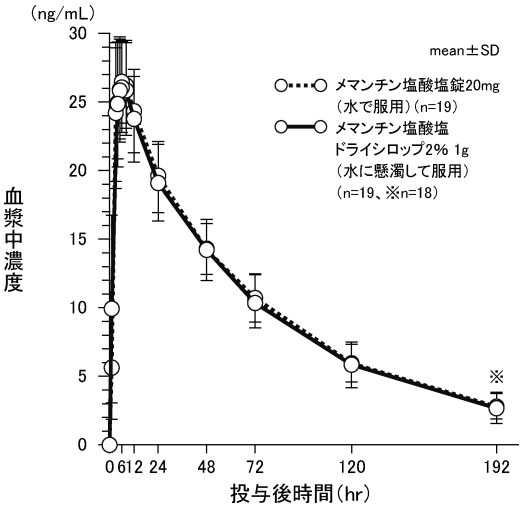
（mean±SD）

＊1 本生物学的同等性試験は、「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 783 号）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』及び『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて実施した。

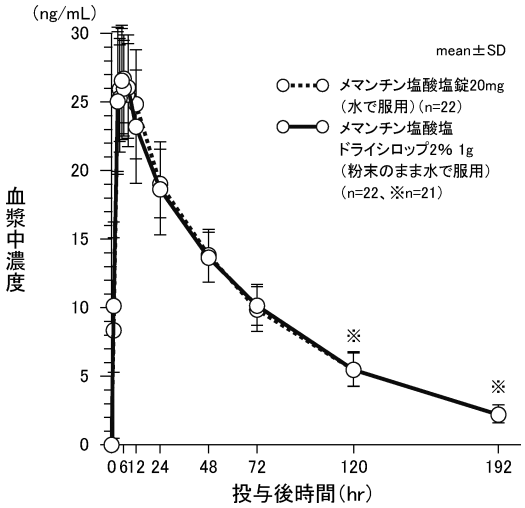
c) メマンチン塩酸塩ドライシロップ[22, 23]

健康成人男性にメマンチン塩酸塩ドライシロップ 1g（1g 中にメマンチン塩酸塩を 20mg 含有、水に懸濁して服用又は粉末のまま水で服用）又はメマンチン塩酸塩錠 20mg（水で服用）を空腹時単回経口投与したとき、いずれの服用方法でも両製剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であった。メマンチン塩酸塩ドライシロップは水に懸濁して服用又は粉末のまま水で服用した場合のいずれも、メマンチン塩酸塩 20mg（水で服用）と生物学的に同等であることが確認された*[2]。

単回経口投与時の血漿中濃度推移
（メマンチン塩酸塩ドライシロップを
水に懸濁して服用したとき）



単回経口投与時の血漿中濃度推移
（メマンチン塩酸塩ドライシロップを
粉末のまま水で服用したとき）



メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 1g（水に懸濁して服用）又はメマンチン塩酸塩錠 20mg（水で服用）を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}192h}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ドライシロップ2% 1g（水に懸濁して服用）	19	27.3±3.89	5.16±1.89	1,890±315[注)]	60.6±12.5
錠20mg（水で服用）	19	27.9±3.81	5.74±1.85	1,950±288	60.3±10.1

注）n = 18　　（mean±SD）

メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 1g（粉末のまま水で服用）又はメマンチン塩酸塩錠 20mg（水で服用）を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}192h}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
ドライシロップ2% 1g（粉末のまま水で服用）	22	27.7±3.94	4.68±1.76	1,890±266[注)]	57.1±7.68[注)]
錠20mg（水で服用）	22	28.5±3.70	4.95±2.17	1,880±271	57.3±8.07

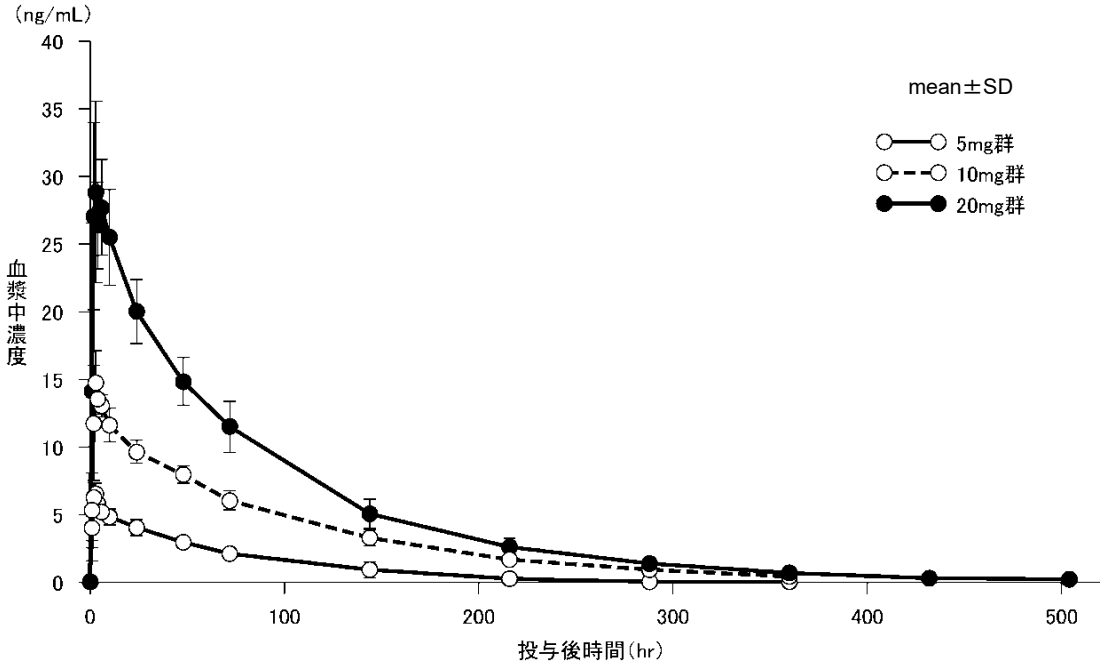
注）n = 21　　（mean±SD）

＊2 本生物学的同等性試験は、『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 4 剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン』に準じて実施した。

②高齢者

健康高齢男性にメマンチン塩酸塩錠 5、10 及び 20mg を単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC_{∞} は投与量にほぼ比例して増加した。また、$t_{1/2}$ は 61.50～82.15 時間であり、投与量によらずほぼ同程度であった。

健康高齢男性の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ	5mg 群 (n=6)	10mg 群 (n=6)	20mg 群 (n=11)
C_{max}（ng/mL）	6.777 ±0.799	15.207 ±2.153	31.730 ±4.514
T_{max}（hr）	2.5 ±0.5	3.5 ±1.4	3.4 ±1.8
AUC_{∞}（ng・hr/mL）	462.2 ±85.9	1,370.7 ±115.7	2,490.4 ±334.6
$t_{1/2}$（hr）	61.50 ±15.44	82.15 ±11.03	75.42 ±17.53
CL/F*（mL/min）	154.50 ±30.99	101.40 ±7.58	113.15 ±15.52

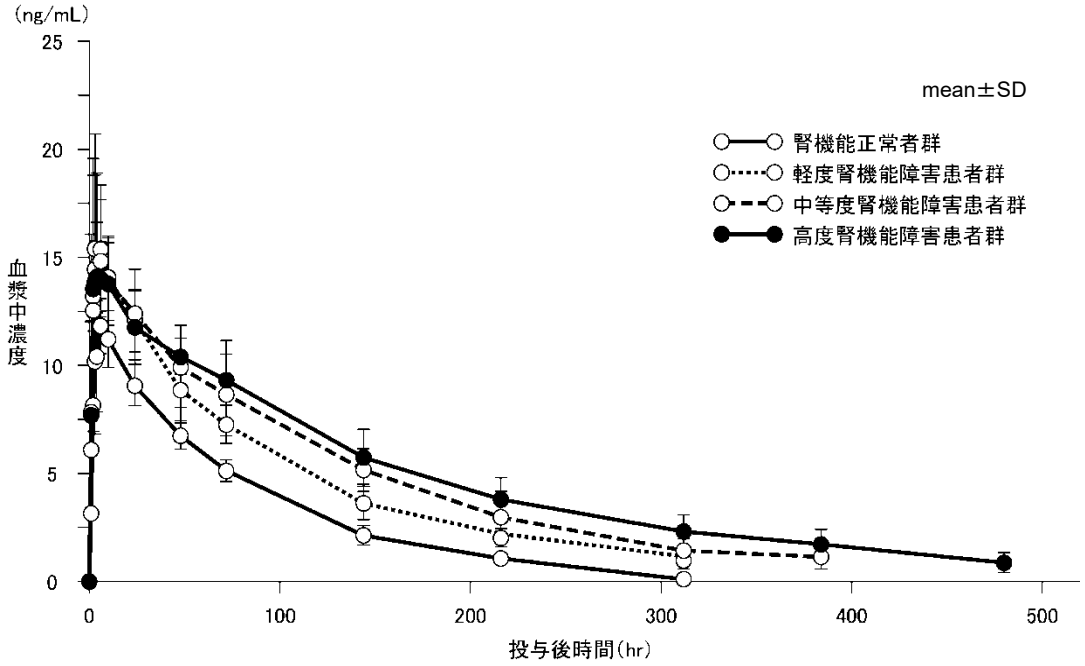
（mean±SD）

*：全身クリアランス

③腎機能障害患者 3)

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤の $t_{1/2}$ の延長と AUC の増大が認められた。

メマンチン塩酸塩 10mg 単回経口投与時の腎機能障害患者及び
腎機能正常者における平均血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩 10mg 単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

腎機能 (Ccr)	n	平均 Ccr (推定値) (mL/min)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	累積尿中 排泄率 (%)*1)	CL/F (mL/min)	CLr*2) (mL/min)	Vd/F(L)*3)
正常者 (Ccr>80)	6	91.1	12.66 ±2.14	1,046±82	61.2 ±7.5	33.68 ±8.30	133.0 ±9.6	82.2 ±19.8	703.8 ±99.3
軽度障害患者 (50≦Ccr≦80)	6	62.7	17.25 ±3.94	1,640±180	83.0 ±17.0	33.47 ±3.40	85.3 ±8.8	62.1 ±10.9	609.3 ±127.2
中等度障害患者 (30≦Ccr<50)	6	40.9	15.76 ±3.70	2,071±531	100.1 ±16.3	23.60 ±2.86	70.4 ±17.0	42.1 ±9.0	592.5 ±71.6
高度障害患者 (5≦Ccr<30)	7	19.1	15.83 ±0.62	2,437±451	124.3 ±21.0	16.17 ±6.05	58.6 ±11.3	28.5 ±12.2	617.4 ±89.4

(mean±SD)

*1) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率
*2) 腎クリアランス
*3) 分布容積

（参考） Cockcroft & Gault の式によるクレアチニンクリアランス（Ccr）推定値の算出方法：
男性：Ccr =（140−年齢）×体重（kg）/［72×血清クレアチニン（mg/dL）］
女性：Ccr =0.85×（140−年齢）×体重（kg）/［72×血清クレアチニン（mg/dL）］

④肝機能障害患者

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

中等度の肝機能障害はメマンチン塩酸塩の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	肝機能正常者群 (n=8)	中等度肝機能障害患者群 (n=8)
C_{max}（ng/mL）	21.82 ± 5.35	21.06 ± 5.42
T_{max}（hr）	8.38 ± 2.26	6.00 ± 3.46
AUC_{∞}（ng·hr/mL）	2,018.87 ± 332.75	2,031.64 ± 759.00
$t_{1/2}$（hr）	70.80 ± 18.66	81.91 ± 29.78
CL/F（mL/min）	140.43 ± 22.57	151.10 ± 45.77
CL_r（mL/min）	86.70 ± 17.93	86.53 ± 30.65
V_d/F（L）	855.44 ± 235.92	975.56 ± 111.72
累積尿中排泄率*)（%）	58.82 ± 8.81	53.38 ± 9.97

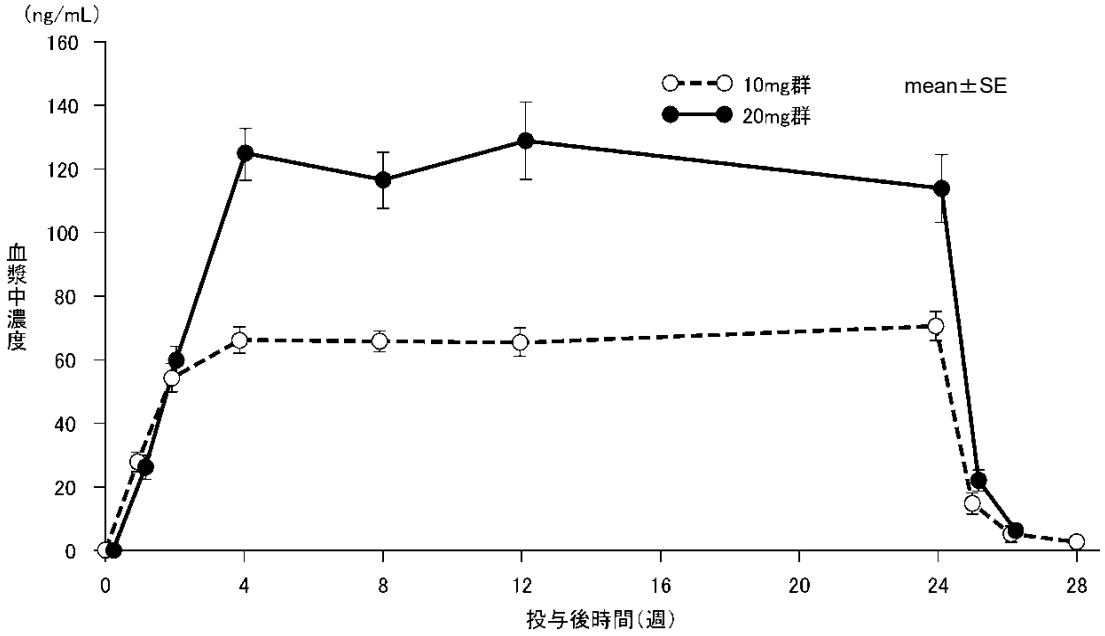
（mean±SD）

*) 投与 336 時間後までの累積尿中排泄率

2) 反復投与 [24)]

アルツハイマー型認知症患者（10mg/日：11 例、20mg/日：12 例）を対象に、メマンチン塩酸塩 1 日 1 回（朝食後）5mg から開始し、1 週間ごとに 5mg ずつ漸増し 10mg 又は 20mg を維持用量として 24 週間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与 4 週後ではほぼ定常状態に達しており、その時の血漿中濃度は 10mg/日群で 64.8～69.8ng/mL、20mg/日群で 112.9～127.8ng/mL であった。

メマンチン塩酸塩反復経口投与時の血漿中濃度推移



	前観察期（初回）	投与 1 週後	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与終了又は中止後		
								1 週	2 週	4 週
10mg/日群	n=11	n=11	n=10	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=10	n=1
	0.00 ±0.00	27.88 ±8.14	54.44 ±12.73	65.87 ±13.55	65.54 ±11.96	64.77 ±15.00	69.76 ±17.56	14.54 ±6.76	3.88 ±2.55	2.11
20mg/日群	n=12	n=12	n=12	n=11	n=11	n=10	n=10	n=8	n=10	−
	0.00 ±0.00	26.13 ±6.16	58.84 ±16.89	124.35 ±28.63	116.46 ±28.47	127.83 ±41.75	112.94 ±34.50	21.54 ±9.71	5.31 ±3.10	−

単位：ng/mL
（mean±SD）

(4)中毒域

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

「Ⅷ.10.過量投与」参照

(5)食事・併用薬の影響

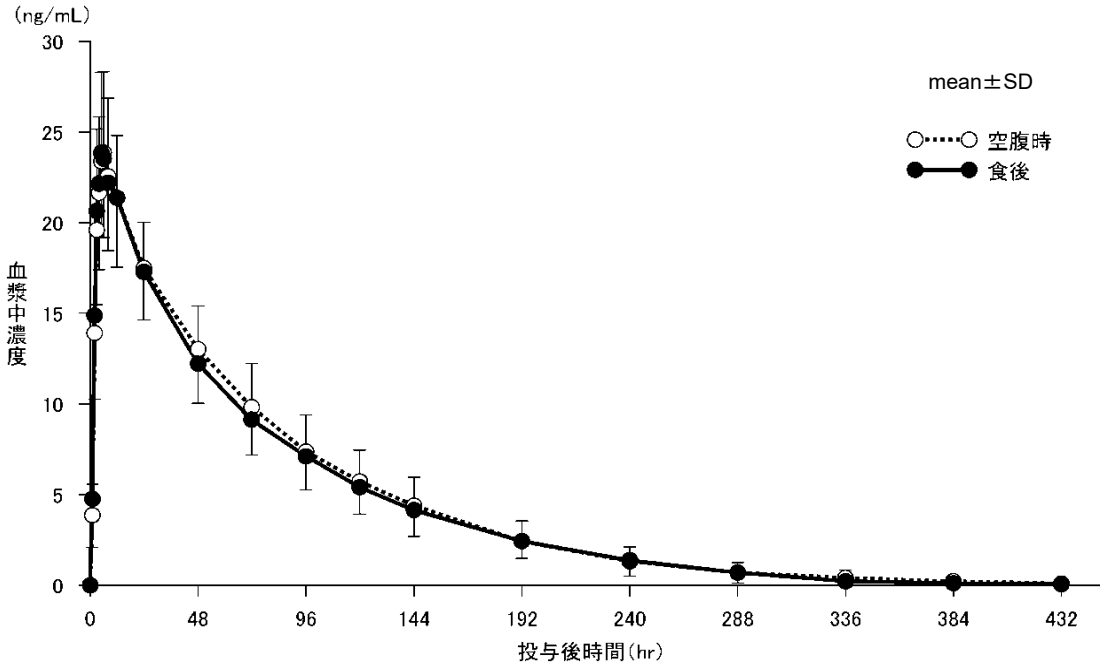
1) 食事の影響

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

健康成人 23 例にメマンチン塩酸塩 20mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、C_{max} はそれぞれ 24.4ng/mL 及び 24.7ng/mL、AUC_{∞}はそれぞれ 1,939.7ng･hr/mL 及び 1,898.9ng･hr/mL であり、両群間に有意差は認められず、メマンチン塩酸塩の体内動態は食事の影響を受けないことが示された。

空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ	空腹時投与（n=23）	食後投与（n=23）	90%信頼区間
C_{max}（ng/mL）	24.4 ±4.4	24.7 ±4.4	0.98,1.05
T_{max}（hr）	5.6 ±0.8	5.0 ±2.0	−
AUC_{∞}（ng・hr/mL）	1,939.7 ±472.1	1,898.9 ±444.3	0.95,1.02

（mean±SD）

2) 併用薬の影響

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

①ドネペジル塩酸塩

健康成人 24 例にメマンチン塩酸塩とドネペジル塩酸塩を併用したとき、メマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ及びドネペジル塩酸塩の薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

メマンチン塩酸塩単独及びドネペジル塩酸塩併用時のメマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドネペジル塩酸塩併用無 （n=19）	ドネペジル塩酸塩併用有 （n=19）
C_{max}（ng/mL）	12.8 ±2.4	13.0 ±2.0
T_{max}（hr）	6.5 ±2.1	6.5 ±1.3
AUC_{∞}（ng・hr/mL）	1,124.5 ±211.3	1,188.2 ±222.6
$t_{1/2}$（hr）	70.9 ±24.1	72.3 ±16.3

（mean±SD）

ドネペジル塩酸塩単独及びメマンチン塩酸塩併用時のドネペジル塩酸塩の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 （n=19）	メマンチン塩酸塩併用有 （n=19）
C_{max}（ng/mL）	49.1 ±14.5	55.4 ±18.0
T_{max}（hr）	3.4 ±1.5	3.3 ±1.7
AUC_{24}（ng・hr/mL）	857.6 ±246.5	934.4 ±249.5

（mean±SD）

②ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン（HCT/TA）配合剤*

健康成人 21 例にメマンチン塩酸塩とヒドロクロロチアジド・トリアムテレン配合剤を併用したとき、ヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び AUC は単独投与時の約 80%に低下した [25]。

*HCT/TA 配合剤は国内未発売

メマンチン塩酸塩単独、HCT/TA 配合剤単独、及びメマンチン塩酸塩並びに
HCT/TA 配合剤併用時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩単独投与（期間 2）（n=20）	HCT/TA 配合剤単独投与（期間 1）		メマンチン塩酸塩及び HCT/TA 配合剤併用投与（期間 3）		
		HCT（n=20）	TA/OH-TA[a)]（n=20）	メマンチン（n=20）	HCT（n=20）	TA/OH-TA[a)]（n=20）
$C_{max,24}$ [*1)]（ng/mL）	100.67 ±21.30	246.04 ±71.02	88.37±54.11	106.15 ±24.55	199.30 ±52.52	91.85 ±52.56
			787.65 ±281.89			855.44 ±335.95
$T_{max,24}$ [*2)]（hr）	4.45 ±2.57	2.18 ±0.64	1.28±0.65	3.78±1.57	1.93 ±0.52	1.15±0.88
			1.48±0.67			1.43±1.01
$AUC_{24,ss}$ [*3)]（ng・hr/mL）	2,056.94 ±478.84	1,522.45 ±314.66	358.34 ±214.96	2,104.04 ±496.14	1,219.57 ±271.61	334.32 ±149.10
			3,400.10 ±679.69			3,512.17 ±863.48

（mean±SD）

a) TA のパラメータ（上欄）及び OH-TA（トリアムテレンの水酸化代謝物）のパラメータ（下欄）
期間 1（1～4 日目）：HCT25mg/TA50mg 配合剤を投与
期間 2（5～25 日目）：メマンチン塩酸塩 5mg を 5～7 日目、10mg を 8～11 日目、20mg を 12～25 日目に投与
期間 3（26～32 日目）：メマンチン塩酸塩 20mg 及び HCT25mg/TA50mg 配合剤を投与
*1) 定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血漿中濃度
*2) 定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血漿中濃度到達時間
*3) 定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血漿中濃度―時間曲線下面積

③グリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤*

健康成人 24 例にメマンチン塩酸塩とグリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤を併用したとき、メマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ及びグリベンクラミドとメトホルミン塩酸塩の薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

*：グリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤は国内未発売

メマンチン塩酸塩単独及びグリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤と併用時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	配合剤併用無（n=21）	配合剤併用有（n=21）
C_{max}（ng/mL）	29.3 ±5.4	27.9 ±5.9
T_{max}（hr）	4.8 ±1.7	6.0 ±2.2
AUC_{∞}（ng・hr/mL）	2,170.2 ±443.8	2,063.1 ±478.9
$t_{1/2}$（hr）	59.2 ±12.2	56.4 ±12.2

（mean±SD）

グリベンクラミドの薬物動態パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無（n=21）	メマンチン塩酸塩併用有（n=21）
C_{max}（ng/mL）	64.6 ±20.9	66.4 ±23.4
T_{max}（hr）	2.9 ±0.8	2.7 ±0.9
AUC_{12}（ng・hr/mL）	289.9 ±90.0	284.2 ±77.3

（mean±SD）

メトホルミン塩酸塩の薬物動態パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無（n=21）	メマンチン塩酸塩併用有（n=21）
C_{max}（ng/mL）	640.5 ±100.5	662.6 ±129.2
T_{max}（hr）	3.3 ±0.7	3.3 ±1.1
AUC_{12}（ng・hr/mL）	4,153.0 ±725.1	4,433.2 ±757.6

（mean±SD）

④ワルファリン

健康成人男性 20 例にメマンチン塩酸塩とワルファリンを併用したとき、メマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ及びワルファリンの薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

R-及び S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	R-ワルファリン		S-ワルファリン	
	メマンチン塩酸塩＋ワルファリン（n=16）	プラセボ＋ワルファリン（n=16）	メマンチン塩酸塩＋ワルファリン（n=16）	プラセボ＋ワルファリン（n=16）
C_{max}（ng/mL）a)	1,474	1,486	1,487	1,494
T_{max}（hr）b)	2.48	2.04	1.51	2.04
AUC_{∞}（ng・hr/mL）a)	83,134	83,799	59,272	59,915
$t_{1/2}$（hr）a)	46.1	47.1	36.1	36.0

a) mean
b) 中央値

定常状態におけるメマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ（ワルファリン併用有無別）

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩＋ワルファリン（19 日目）（n=16）	メマンチン塩酸塩単独（18 日目）（n=16）
$C_{max, ss}$（ng/mL）a)	106	104
$T_{max, ss}$（hr）b)	2.51	3.01
$AUC_{24, ss}$（ng･hr/mL）a)	2,112	2,045

a) mean
b) 中央値

(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

母集団薬物動態解析の結果、腎機能（Ccr）が臨床的に意義のある共変量として検出された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

薬物動態成績の解析：ノンコンパートメントモデル

血漿中濃度シミュレーション及び母集団薬物動態解析：1-又は 2-コンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

$Ka(hr^{-1})$=1.22（母集団薬物動態解析による推定値）

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

メマンチン塩酸塩 40mg 単回投与時の絶対バイオアベイラビリティ：97%

(4)消失速度定数

メマンチン塩酸塩（5mg 錠）　：　0.01238±0.00237h^{-1}（n=18）（mean±SD）（健康成人単回投与）

メマンチン塩酸塩（10mg 錠）：　0.01222±0.00220h^{-1}（n=18）（mean±SD）（健康成人単回投与）

(5)クリアランス

「Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者」参照

(6)分布容積

「Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者」参照

(7)血漿蛋白結合率

in vitro における ^{14}C-標識体とヒト血漿蛋白との結合率を限外ろ過法にて検討した結果、血漿蛋白結合率は41.9%～45.3%であり、濃度によらず同程度であった。

ヒト血漿蛋白結合率

	メマンチン濃度（μmol/L）				
	0.5	1	2	5	10
結合率（%）	43.7	45.3	43.5	42.3	41.9

3. 吸　収

(1)吸収部位

消化管

(2)吸収率

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

「Ⅶ.2.(3)バイオアベイラビリティ」参照

4. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

SD 系の雌雄のラットにメマンチン塩酸塩の 30mg/kg/日を 29 日間混餌投与し、最終投与日に 24 時間にわたり脳内及び血漿中メマンチン濃度を測定した。脳内メマンチンの AUC は血漿中メマンチンの AUC に対して雄で 18 倍、雌で 25 倍であり、メマンチンは脳に分布した。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

妊娠中のウサギに ^{14}C-標識体の 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

授乳期の SD 系のラットに ^{14}C-標識体の 7.22mg/kg を単回経口投与し、血漿及び乳汁中の放射能濃度を測定したところ、投与後 1～48 時間の乳汁中の放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 3～4 倍であった[26)]。

(4)髄液への移行性

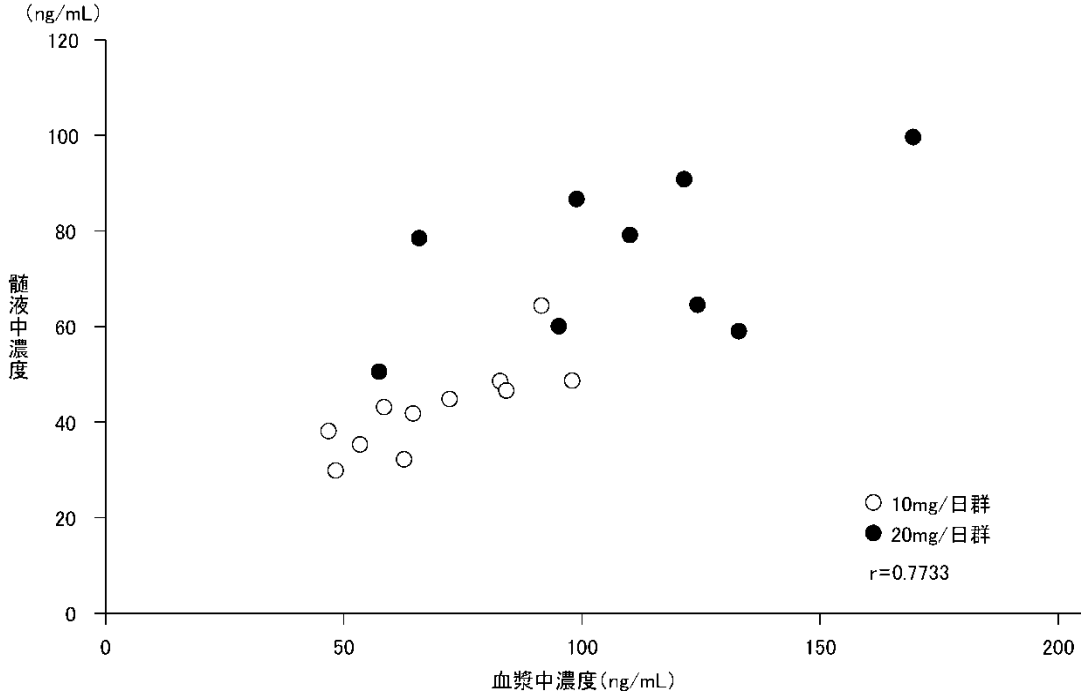
アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を維持用量として 10mg 又は 20mg 朝食後反復経口投与したとき、20～24 週後の髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の 0.63、0.72 倍であり、投与量によらず一定の比率で髄液への移行を示した。

投与 20～24 週後の髄液中濃度

	10mg/日群	20mg/日群
例数	11	9
mean±SD	43.26±9.35	74.00±16.61

（単位：ng/mL）

血漿中濃度と髄液中濃度の散布図



(5)その他の組織への移行性

健康成人男性にメマンチン塩酸塩 5、10、20 及び 40mg を空腹時に単回経口投与した場合、涙液中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。また、涙液中濃度は血漿中濃度の 2.17～2.76 倍で、投与量によらず一定の比率であった[20]。

単回経口投与時の涙液中及び血漿中濃度

	投与後時間（hr）	5mg 群（n=6）	10mg 群（n=6）	20mg 群（n=6）	40mg 群（n=6）
涙液中メマンチン濃度（ng/mL）	4	12.70 ±3.85	24.88 ±6.08	43.44 ±17.13	128.53 ±35.37
	52	9.20 ±2.75[b]	16.84 ±3.56	34.58 ±13.47	85.46 ±18.57
血漿中メマンチン濃度（ng/mL）	4	6.10 ±0.93	11.14 ±2.54	25.52 ±2.81	52.77 ±5.75
	48	3.31 ±0.42	6.91 ±1.27	15.31 ±2.22	30.64 ±3.74
血漿中に対する濃度比（涙液／血漿）	4	2.17 ±0.97	2.30 ±0.68	1.68 ±0.53	2.47 ±0.75
	52[a]	2.76 ±0.60[b]	2.45 ±0.34	2.32 ±1.07	2.78 ±0.34

（mean±SD）

a) 血漿中メマンチン濃度は 48 時間の値を用いて濃度比を算出
b) 5 例で算出

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

＜参考：動物データ＞

ラットに ^{14}C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は主として消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓に分布した。

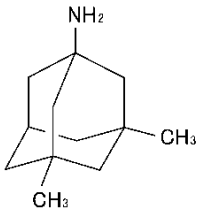
ラットにメマンチン塩酸塩を混餌投与したとき、脳内メマンチンの AUC は血漿中メマンチンの AUC の 18 倍以上高かった。

5. 代　謝

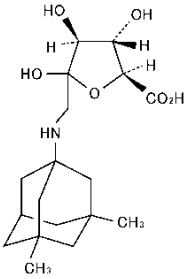
(1)代謝部位及び代謝経路

1) 単回投与

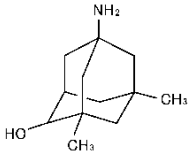
健康高齢者男性 11 例にメマンチン塩酸塩 20mg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は、未変化体、代謝物であるフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体（グルダンタン体）、6-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体がそれぞれ 34.1%、2.2%、1.1%、0.4%であった。



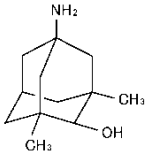
未変化体（メマンチン）



グルダンタン体 注）



6-ヒドロキシ体



4-ヒドロキシ体

注）グルダンタン体：アミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体

2) **反復投与**

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

メマンチン塩酸塩の 15mg（1 回 5mg、1 日 3 回）を 19 日間外国人健康成人男性に反復経口投与し、最終投与日の 1 回目投与後から 24 時間までに排泄された尿中代謝物を測定した。メマンチン及び代謝物を合わせた総濃度に対するメマンチン濃度の比率は 68.7%であり、メマンチン塩酸塩はヒトでは代謝されにくいと考えられた。なお、主な代謝物はグルダンタン体（12.9%）であり、次いで 6-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体であった。

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

1) **ヒトのチトクローム P450 発現ヒト肝細胞を用いた代謝（*in vitro*）**

メマンチン塩酸塩は、ヒトチトクローム P450（CYP）分子種を発現した細胞を用いた検討で、ヒトの P450 で代謝されにくいことが示された。

インキュベーション後の培地中メマンチン濃度の減少率（%）

ヒト CYP 分子種の種類	インキュベーション時間	
	2 時間	24 時間
CYP 非発現細胞	20.7	21.9
CYP1A2	17.6	23.8
CYP2A6	22.1	24.6
CYP2B6	20.9	24.7
CYP2C9	15.1	21.1
CYP2C19	15.0	22.4
CYP2D6	16.5	13.4
CYP2E1	18.2	28.0
CYP3A4	16.3	25.3

（CYP 発現細胞：n=1、CYP 非発現細胞：n=2 の平均値）

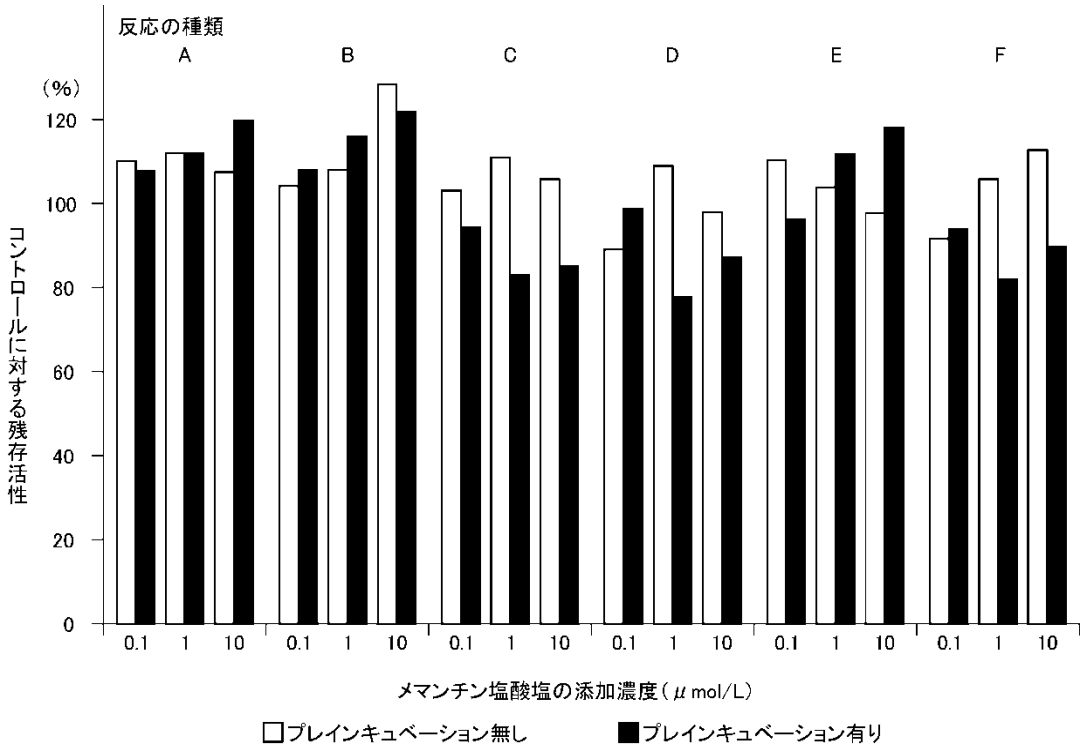
メマンチン塩酸塩濃度：CYP 非発現細胞、CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 では 10μmol/L
その他の CYP 分子種では 100μmol/L

2) ヒトの肝細胞を用いた酵素誘導（*in vitro*）

0.1、1.0 及び 10μmol/L のメマンチン塩酸塩を含む培地中でヒトの肝細胞を 3 日間インキュベーションし、各 CYP 分子種の酵素活性を測定した。10μmol/L の濃度においても CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の活性は陰性対照と同じ程度であったことから、メマンチン塩酸塩はこれら分子種を誘導しないことが示された。

3) ヒトの肝ミクロソームを用いた酵素阻害（*in vitro*）

臨床用量における血漿中濃度付近（1μmol/L）で、ヒト肝ミクロソームにおける各 P450 活性（次図）、エポキシド加水分解酵素（EH）活性、フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）活性、グルクロン酸転移酵素（UGT）活性及び硫酸転移酵素（SULT）活性を阻害しなかった。



A：メトキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性（CYP1A2）
B：クマリン 7 位水酸化活性（CYP2A6）
C：トルブタミド 4 位水酸化活性（CYP2C9）
D：デキストロメトルファン O-脱メチル化活性（CYP2D6）
E：4-ニトロフェノール 水酸化活性（CYP2E1）
F：コルチゾール 6β-水酸化活性（CYP3A4）

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜参考：外国人データ、動物データ＞

ラット、ヒヒ及びヒトに［^{14}C］-メマンチン塩酸塩又はメマンチン塩酸塩を経口投与したときの、血漿又は血液中の放射能濃度及びメマンチン濃度を比較して初回通過効果を検討した。ラット及びヒヒでは、投与直後から放射能濃度（メマンチンと代謝物）はメマンチン濃度よりも C_{max} で 3～11 倍高く、代謝物が投与直後から生成することが示された。一方、ヒトでは投与直後の放射能濃度はメマンチン濃度とほぼ等しかった。これらの結果から、メマンチンはラット及びヒヒで初回通過効果を受けやすく、ヒトでは初回通過効果を受けにくいと推察された。

(4)代謝物の活性の有無及び比率

メマンチンの代謝物について、NMDA 受容体チャネル結合置換活性及び NMDA 受容体チャネル阻害活性を測定した。代謝物の中で 4-ヒドロキシ体が最も強い NMDA 受容体チャネル結合置換活性を示した（IC_{50}=19.95μmol/L、Ki=9.07μmol/L）が、その強さはメマンチン塩酸塩の 1/10 以下であった。また、4-ヒドロキシ体を含む 4 化合物（4-ヒドロキシ体、7-ヒドロキシ体、3-ヒドロキシメチル体及び N-ヒドロキシ体）の NMDA 誘発電流抑制作用はいずれも弱いものであった（IC_{50}>30μmol/L）。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排　泄

(1)排泄部位及び経路

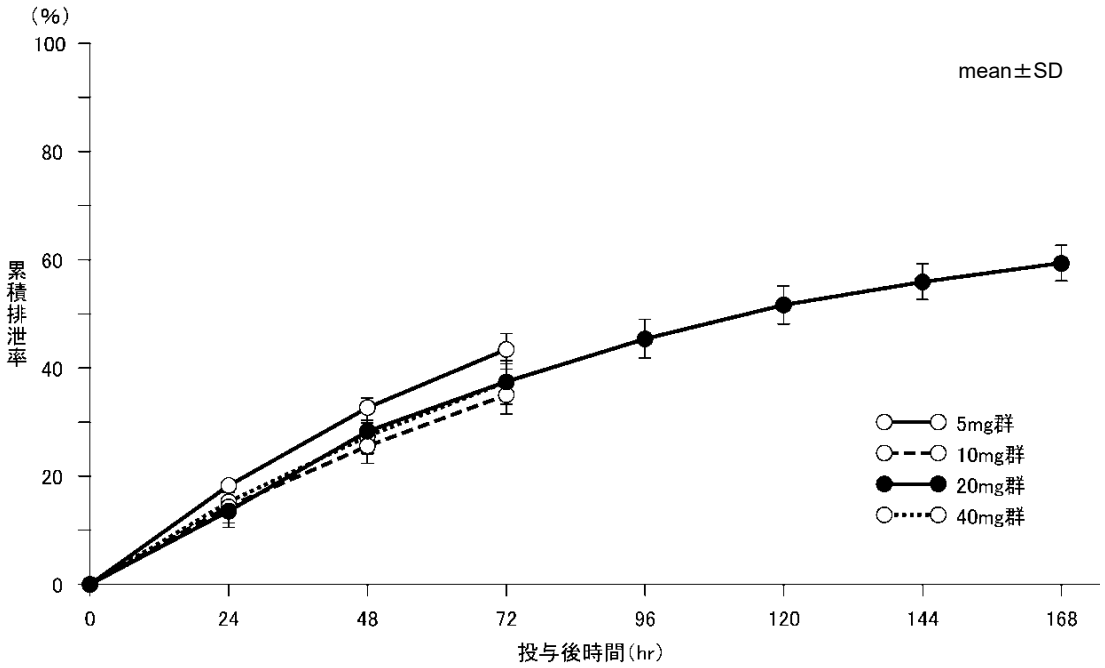
1) 健康成人男性

①単回投与

健康成人男性にメマンチン塩酸塩 5、10、20mg 及び 40mg を空腹時単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は 34.8～43.4%であり、投与量によらず同程度であった。

なお、20mg の投与における 168 時間までの累積尿中排泄率は 59.21%であった。

単回投与時の累積尿中排泄率推移



注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

②反復投与

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩 5mg を 1 日 3 回経口投与し、定常状態に到達した 13 日目の初回投与時に ^{14}C-標識体 5mg を経口投与したところ、総放射能の尿中への累積排泄率は投与 20 日後までに 83.2±11.7%であり、糞中への累積排泄率は 7 日後までに 0.54±0.41%であった。

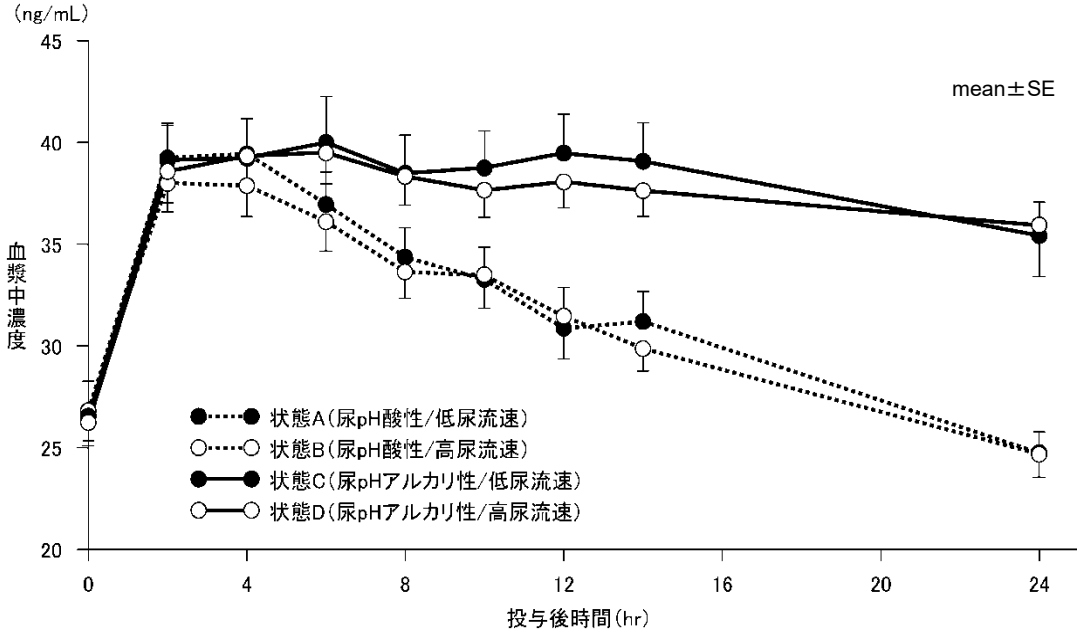
③尿 pH の影響 [27)]

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

健康成人男性に炭酸水素ナトリウムを併用し、尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランス（CL/F）は単独投与時と比べて大きく低下した。なお、尿 pH を酸性状態にするためには塩化アンモニウムを併用し、尿流速は水分摂取量により変動させた。

尿 pH 及び尿流速別の血漿中濃度推移（海外データ）



	状態 A（尿 pH 酸性/低尿流速）	状態 B（尿 pH 酸性/高尿流速）	状態 C（尿 pH アルカリ性/低尿流速）	状態 D（尿 pH アルカリ性/高尿流速）
$C_{max,ss}$（ng/mL）	39.01	38.53	41.39	40.74
$T_{max,ss}$（hr）	4.0	4.0	8.0	6.0
$AUC_{24,ss}$（ng・hr/mL）	776.0	748.6	915.0	891.3
CL/F（mL/min）	223.3	234.3	42.0	51.7
CLr（mL/min）	210.2	218.7	19.4	30.5
累積尿中排泄量（mg）*	9.43	9.77	1.29	1.71

中央値、　*：投与 24 時間後までの累積尿中排泄量

2) 腎機能障害患者

「Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者」参照

3) 肝機能障害患者

「Ⅶ.1.(3) 1) ④肝機能障害患者」参照

(2)排泄率

「Ⅶ.6.(1) 1) ①単回投与」、「Ⅶ.6.(1) 1) ②反復投与」参照

(3)排泄速度

「Ⅶ.6.(1) 1) 健康成人男性」、「Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者」参照

7. トランスポーターに関する情報

メマンチン塩酸塩は一部が尿細管分泌（有機カチオン輸送体 OCT2）により排泄される[28]。

「Ⅷ.7.相互作用」参照

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説：

本剤の成分（有効成分又は添加物）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.1.効能又は効果」参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.用法及び用量」参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 投与開始初期においてめまい、傾眠が認められることがある。また、これらの症状により転倒等を伴うことがあるため、十分に注意すること。

8.2 通常、中等度及び高度アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力が低下することがある。また、本剤により、めまい、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.3 本剤投与により効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

解説：

8.1 めまいは、本剤において最も発現率が高く、本剤の特徴的な副作用である。

国内におけるメマリー錠承認時までの臨床試験において本剤を投与された患者 1,115 例のうち、めまいは 52 例に認められた。そのうち、浮動性めまいは 46 例（4.1%）、回転性めまいは 4 例（0.4%）、体位性めまいは 2 例（0.2%）であった。重篤例（入院）は浮動性めまいの 1 例にのみ認められた。

浮動性めまいについて、46 例中 25 例は投与開始初期（投与開始から 1 ヵ月以内）に発現し、浮動性めまいに対する処置として投与中止に至った症例は、投与開始初期に発現した 9 例を含む 10 例であったが、投与中止により消失又は軽快した。投与中止例を除く 36 例については、無処置 24 例のほか、休薬・減量・治療薬投与等の処置が必要な症例は認められたが、いずれも投与継続が可能で、浮動性めまいは消失又は軽快した。

市販直後調査期間中（2011 年 6 月 8 日～2011 年 12 月 7 日）に収集した副作用は、1,096 例 1,585 件であった。主な副作用は、傾眠 293 例、浮動性めまい 266 例、食欲減退 95 例、悪心 48 例、頭痛 36 例、嘔吐 35 例、攻撃性 33 例等であった。

本剤の投与開始初期にめまい（特に浮動性めまい）、傾眠が認められることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
また、これら症状の発現後に転倒を伴った症例が報告されたため、「めまい、傾眠による転倒」の発現に注意すること。

8.2 自動車の運転等危険を伴う機械の操作については、アルツハイマー型認知症の病態自体が影響を及ぼすことに加え、本剤の副作用に傾眠、浮動性めまい等の神経系障害が認められており、これらの操作に影響を及ぼす可能性があるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないようにすること。

8.3 本剤の対象疾患であるアルツハイマー型認知症は進行性の疾患である。本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていないため、アルツハイマー型認知症が、明らかに本剤の効果が期待できない状態まで悪化した場合等に、漫然と投与を継続しないこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん又は痙攣の既往のある患者

発作を誘発又は悪化させることがある。

9.1.2 尿 pH を上昇させる因子（尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染等）を有する患者

尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。［10.2、16.5 参照］

解説：

9.1.1 メマリー錠の国内臨床試験において、痙攣の発現が報告された。また、海外市販後自発報告においても痙攣の報告が集積されている。てんかん又は痙攣の既往のある患者では、発作を誘発又は悪化させる可能性が考えられることから設定した。

9.1.2 炭酸水素ナトリウムの併用により尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランスは単独投与時の値と比べて大きく低下した[27]。尿細管性アシドーシス、重度の尿路感染症等を有する患者では、尿 pH の上昇により、本剤の血漿中濃度が高くなり、安全性に影響する可能性が考えられることから設定した（「Ⅶ.6.(1) 1) ③尿 pH の影響」参照）。

(2)腎機能障害患者

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

9.2 腎機能障害患者

本剤は腎排泄型の薬剤であり、排泄が遅延する。［16.6.1 参照］

9.2.1 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）のある患者

［7.2 参照］

メマリードライシロップ 2%

9.2 腎機能障害患者

本剤は腎排泄型の薬剤であり、排泄が遅延する。［16.6.1 参照］

9.2.1 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）のある患者

［7.3 参照］

解説：

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能の低下に応じて、本剤の $t_{1/2}$ の延長と AUC の増大が認められている（「**Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者**」参照）。高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）を有する患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10mg とすること。

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 高度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者
臨床試験では除外されている。

解説：

メマリー錠の臨床試験では高度の肝機能障害のある患者は除外された。

また、海外で中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）を対象とした臨床薬理試験が実施された。

中等度の肝機能障害患者群のそれぞれのパラメータは、肝機能正常者群に比べ差は認められず、中等度までの肝機能障害はメマンチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（「**Ⅶ.1.(3) 1) ④肝機能障害患者**」参照）。

なお、高度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）に対する薬物動態の評価は行われていない。

本剤は腎排泄型の薬剤であり、肝代謝はほとんど受けないことから、肝機能の影響は受けにくいと考えられるが、高度の肝機能障害での安全性に関する情報が得られていないことから設定した。

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ウサギ）で胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。［16.3.3 参照］

解説：

妊婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

動物実験で胎児への移行（ウサギ）、また、胎児及び出生児の体重増加抑制（ラット）が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、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。

(6)授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。［16.3.3 参照］

解説：

授乳婦に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

動物実験（ラット）[26]で、乳汁中への移行が認められている（「**Ⅶ.4.(3)乳汁への移行性**」参照）。授乳婦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。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

アルツハイマー型認知症において小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性に関する情報が得られていないことから設定した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 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
ドパミン作動薬 レボドパ等	ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。	本剤のNMDA（N-メチル-D-アスパラギン酸）受容体拮抗作用が、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。
ヒドロクロロチアジド ［16.7参照］	ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。	機序は不明である。
腎尿細管分泌（カチオン輸送系）により排泄される薬剤 シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は一部が尿細管分泌（カチオン輸送系）により排泄されるため、同じ輸送系を介する薬剤と競合する可能性がある。
尿アルカリ化を起こす薬剤[27)] アセタゾラミド等 ［9.1.2、16.5参照］	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	尿のアルカリ化により、本剤の尿中排泄率が低下するため。
NMDA受容体拮抗作用を有する薬剤 アマンタジン塩酸塩、 デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物等	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：

ドパミン作動薬

本剤のNMDA受容体拮抗作用は、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。そのため、ドパミン作動薬（レボドパ等）の作用を増強させるおそれがあるので、本剤との併用には注意が必要である。

ヒドロクロロチアジド

本剤とヒドロクロロチアジド/トリアムテレン配合剤の併用に関する臨床薬理試験で、本剤及びトリアムテレンの薬物動態に影響は認められなかったものの、本剤を併用したときのヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は単独投与時の約 80%に低下した。機序は不明であるが、本剤との併用により、ヒドロクロロチアジドの効果に影響する可能性があるので、本剤との併用には注意が必要である。

腎尿細管分泌（カチオン輸送系）により排泄される薬剤

本剤は一部が尿細管分泌（有機カチオン輸送体 OCT2）により排泄されるため [28]、同じ輸送系を介するシメチジン等の薬剤と競合する可能性がある。そのため、シメチジン等との併用により血漿中メマンチン濃度が高くなり、安全性に影響する可能性があるので、併用には注意が必要である。

尿アルカリ化を起こす薬剤

炭酸水素ナトリウムの併用により尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランスは単独投与時の値と比べて大きく低下した [27]（「**Ⅶ.6.(1) 1) ③尿 pH の影響**」参照）。尿アルカリ化作用を有する薬剤（例えば、アセタゾラミド等）の影響から、血漿中メマンチン濃度が高くなり、安全性に影響する可能性があるので、併用には注意が必要である。

NMDA 受容体拮抗作用を有する薬剤

アマンタジン塩酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物等の NMDA 受容体拮抗作用を有する薬剤では、相互に作用を増強させるおそれがあるので、併用には注意が必要である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（0.3%）

11.1.2 失神（頻度不明）、**意識消失**（頻度不明）

11.1.3 精神症状

激越（0.2%）、攻撃性（0.1%）、妄想（0.1%）、幻覚（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、せん妄（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害（頻度不明）、**黄疸**（頻度不明）

AST、ALT、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

11.1.6 完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈（頻度不明）

解説：

国内外の臨床試験成績及び国内外の市販後自発報告に基づき記載した。

11.1.1 痙攣（0.3%）

メマリー錠の承認時までの国内臨床試験では、3 例に重篤な痙攣の報告があった。そのうち 2 例は投与中止により消失した。1 例は投与終了後 17 日目に発現したが、すみやかに消失した。

痙攣が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等**

のある患者」参照）。

11.1.2 **失神**（頻度不明）**、意識消失**（頻度不明）

メマリー錠の承認時までの国内臨床試験では、失神の報告はない。また、意識消失は非重篤な副作用として 6 例に認められた。発現機序は不明であるが、失神・意識消失は、海外市販後自発報告において多く認められたため、重大な副作用として設定した。

失神、意識消失が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.3 **精神症状**

メマリー錠の承認時までの国内臨床試験では、重篤な副作用として、激越 2 例（0.2%）、攻撃性 1 例（0.1%）、妄想 1 例（0.1%）の報告がある。幻覚、錯乱、せん妄の重篤例の報告はなかったが、海外市販後自発報告において多く認められたため、重大な副作用として設定した。

これらの精神症状は、原疾患の随伴症状として発現する場合もあるが、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1.4 **肝機能障害**（頻度不明）**、黄疸**（頻度不明）

本剤との関連性が否定できない重篤な「肝機能障害、黄疸」関連の報告が国内において集積されたことから設定した。

11.1.5 **横紋筋融解症**（頻度不明）

本剤との関連性が否定できない重篤な「横紋筋融解症」関連の報告が国内において集積されたことから設定した。

11.1.6 **完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈**（頻度不明）

本剤との関連性が否定できない重篤な「徐脈性不整脈」関連の報告が国内において集積されたことから設定した。

(2)その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	顔面浮腫、眼瞼浮腫
精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安	歩行障害、不随意運動（振戦、チック、ジスキネジー等）、活動性低下、鎮静
腎臓		頻尿、尿失禁、尿潜血、BUN 上昇	
肝臓	肝機能異常		
消化器	便秘、食欲不振	消化管潰瘍、悪心、嘔吐、下痢、便失禁	
循環器	血圧上昇	血圧低下、上室性期外収縮	
その他	血糖値上昇、転倒、浮腫、体重減少、CK 上昇	貧血、倦怠感、発熱、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇	脱力感

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

メマリー錠の承認時までの臨床試験における副作用発現状況

	例数	（%）
評価対象例数	1,115	
副作用発現例数（発現率）	408	(36.6)

副作用の種類	発現例数	（%）
血液及びリンパ系障害	5	(0.4)
貧血	4	(0.4)
リンパ節症	1	(0.1)
心臓障害	19	(1.7)
急性心筋梗塞	1	(0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.1)
心房細動	3	(0.3)
第一度房室ブロック	1	(0.1)
右脚ブロック	1	(0.1)
心不全	1	(0.1)
急性心不全	1	(0.1)
慢性心不全	1	(0.1)
うっ血性心不全	1	(0.1)
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.1)
心膜炎	1	(0.1)
上室性期外収縮	4	(0.4)
上室性頻脈	1	(0.1)
心室性不整脈	1	(0.1)
心室性期外収縮	2	(0.2)
左室肥大	1	(0.1)
耳及び迷路障害	5	(0.4)
メニエール病	1	(0.1)
回転性めまい	4	(0.4)
眼障害	18	(1.6)
白内障	5	(0.4)
結膜炎	1	(0.1)
角膜びらん	1	(0.1)
緑内障	3	(0.3)
涙液分泌低下	1	(0.1)
網膜出血	1	(0.1)
網膜静脈閉塞	2	(0.2)
網膜静脈血栓症	1	(0.1)
ブドウ膜炎	1	(0.1)
結膜充血	1	(0.1)
角膜障害	1	(0.1)
眼球運動失調	1	(0.1)
結膜弛緩症	1	(0.1)

副作用の種類	発現例数	（%）
胃腸障害	77	(6.9)
腹部膨満	1	(0.1)
腹痛	4	(0.4)
上腹部痛	2	(0.2)
結腸ポリープ	1	(0.1)
便秘	35	(3.1)
下痢	6	(0.5)
十二指腸潰瘍	2	(0.2)
消化不良	1	(0.1)
おくび	1	(0.1)
便失禁	3	(0.3)
大腿ヘルニア	1	(0.1)
胃潰瘍	3	(0.3)
痔核	2	(0.2)
過敏性腸症候群	1	(0.1)
メレナ	1	(0.1)
悪心	7	(0.6)
食道潰瘍	1	(0.1)
急性膵炎	1	(0.1)
歯周炎	1	(0.1)
逆流性食道炎	2	(0.2)
口内炎	1	(0.1)
歯痛	1	(0.1)
嘔吐	8	(0.7)
肛門出血	1	(0.1)
大腸出血	1	(0.1)
全身障害及び投与局所様態	28	(2.5)
無力症	2	(0.2)
胸痛	1	(0.1)
顔面浮腫	1	(0.1)
顔面痛	1	(0.1)
異常感	3	(0.3)
歩行障害	2	(0.2)
易刺激性	3	(0.3)
倦怠感	3	(0.3)
浮腫	1	(0.1)
末梢性浮腫	11	(1.0)
発熱	3	(0.3)

副作用の種類	発現例数	(%)
肝胆道系障害	11	(1.0)
胆管炎	1	(0.1)
胆嚢炎	1	(0.1)
急性胆嚢炎	1	(0.1)
胆石症	2	(0.2)
肝機能異常	8	(0.7)
脂肪肝	1	(0.1)
感染症及び寄生虫症	14	(1.3)
気管支炎	1	(0.1)
膀胱炎	2	(0.2)
蓄膿	1	(0.1)
胃腸炎	2	(0.2)
肝膿瘍	1	(0.1)
咽頭炎	1	(0.1)
肺炎	2	(0.2)
足部白癬	1	(0.1)
尿路感染	2	(0.2)
細菌性髄膜脳炎	1	(0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	18	(1.6)
転倒・転落	11	(1.0)
大腿骨骨折	2	(0.2)
損傷	2	(0.2)
肋骨骨折	4	(0.4)
擦過傷	3	(0.3)
挫傷	4	(0.4)
皮膚裂傷	1	(0.1)
歯牙破折	1	(0.1)
臨床検査	160	(14.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.5)
血中アミラーゼ減少	1	(0.1)
血中ビリルビン増加	3	(0.3)
血中コレステロール増加	3	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	(1.1)
血中クレアチニン増加	1	(0.1)
血中ブドウ糖減少	1	(0.1)
血中ブドウ糖増加	10	(0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	5	(0.4)
血圧低下	2	(0.2)
血圧上昇	15	(1.3)
血中ナトリウム減少	1	(0.1)
血中ナトリウム増加	1	(0.1)
血中トリグリセリド増加	9	(0.8)
血中尿素増加	6	(0.5)
血中尿酸増加	5	(0.4)

副作用の種類	発現例数	(%)
体温上昇	1	(0.1)
C-反応性蛋白増加	1	(0.1)
心電図異常	1	(0.1)
心電図 ST 部分上昇	1	(0.1)
脳波異常	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	(1.0)
尿中ブドウ糖陽性	8	(0.7)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.1)
隅角鏡検査異常	2	(0.2)
ヘマトクリット増加	1	(0.1)
尿中血陽性	4	(0.4)
ヘモグロビン減少	2	(0.2)
ヘモグロビン増加	1	(0.1)
肝機能検査異常	2	(0.2)
血小板数減少	5	(0.4)
赤血球数増加	1	(0.1)
体重減少	24	(2.2)
体重増加	6	(0.5)
白血球数減少	3	(0.3)
白血球数増加	2	(0.2)
心電図 ST-T 部分異常	2	(0.2)
尿中蛋白陽性	7	(0.6)
尿中ウロビリン陽性	2	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	16	(1.4)
尿量減少	1	(0.1)
便潜血	1	(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	(0.1)
代謝及び栄養障害	37	(3.3)
食欲不振	12	(1.1)
脱水	3	(0.3)
糖尿病	7	(0.6)
痛風	1	(0.1)
高アンモニア血症	1	(0.1)
高コレステロール血症	3	(0.3)
過食	1	(0.1)
高尿酸血症	2	(0.2)
低コレステロール血症	1	(0.1)
低カリウム血症	1	(0.1)
食欲減退	8	(0.7)
高脂血症	1	(0.1)
2 型糖尿病	1	(0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	9	(0.8)
関節痛	1	(0.1)
関節炎	2	(0.2)
頚部脊柱管狭窄症	1	(0.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(0.1)
外骨腫	1	(0.1)
筋骨格痛	1	(0.1)

副作用の種類	発現例数	（%）
四肢痛	1	(0.1)
姿勢異常	1	(0.1)
変形性脊椎炎	1	(0.1)
四肢不快感	1	(0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1	(0.1)
胃癌	1	(0.1)
神経系障害	97	(8.7)
自律神経失調	1	(0.1)
手根管症候群	1	(0.1)
脳梗塞	6	(0.5)
痙攣	3	(0.3)
アルツハイマー型認知症	5	(0.4)
意識レベルの低下	2	(0.2)
浮動性めまい	46	(4.1)
体位性めまい	2	(0.2)
構音障害	1	(0.1)
脳症	1	(0.1)
頭痛	23	(2.1)
運動過多	2	(0.2)
過眠症	1	(0.1)
意識消失	6	(0.5)
記憶障害	1	(0.1)
パーキンソニズム	1	(0.1)
傾眠	4	(0.4)
失神	1	(0.1)
一過性脳虚血発作	2	(0.2)
椎骨脳底動脈不全	1	(0.1)
嗅覚減退	1	(0.1)
認知障害	3	(0.3)
精神障害	61	(5.5)
攻撃性	5	(0.4)
激越	10	(0.9)
怒り	5	(0.4)
不安	3	(0.3)
活動性低下	2	(0.2)
譫妄	7	(0.6)
妄想	7	(0.6)
摂食障害	1	(0.1)
幻覚	8	(0.7)
幻聴	1	(0.1)
幻視	3	(0.3)
錯覚	1	(0.1)
不眠症	11	(1.0)
リビドー亢進	1	(0.1)
気力低下	2	(0.2)
気分変化	1	(0.1)
徘徊癖	8	(0.7)
落ち着きのなさ	5	(0.4)
抑うつ症状	1	(0.1)
感情不安定	1	(0.1)
不安障害	1	(0.1)
異常行動	2	(0.2)
認知症の行動と心理症状	1	(0.1)
腎及び尿路障害	19	(1.7)
排尿困難	1	(0.1)
失禁	1	(0.1)
夜間頻尿	3	(0.3)
頻尿	4	(0.4)
切迫性尿失禁	1	(0.1)
尿失禁	6	(0.5)
尿閉	3	(0.3)
腎後性腎不全	1	(0.1)
腎機能障害	1	(0.1)
生殖系及び乳房障害	4	(0.4)
女性化乳房	2	(0.2)
卵巣腫大	1	(0.1)
腟びらん	1	(0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	13	(1.2)
喘息	1	(0.1)
咳嗽	6	(0.5)
呼吸困難	2	(0.2)
肺気腫	1	(0.1)
間質性肺疾患	1	(0.1)
喘鳴	1	(0.1)
口腔咽頭不快感	1	(0.1)
皮膚及び皮下組織障害	16	(1.4)
湿疹	2	(0.2)
貨幣状湿疹	1	(0.1)
紅斑	1	(0.1)
皮下出血	1	(0.1)
そう痒症	2	(0.2)
発疹	4	(0.4)
全身性皮疹	2	(0.2)
皮膚びらん	1	(0.1)
蕁麻疹	2	(0.2)
中毒性皮疹	1	(0.1)
血管障害	19	(1.7)
大動脈解離	1	(0.1)
高血圧	13	(1.2)
低血圧	2	(0.2)
起立性低血圧	1	(0.1)
血栓性静脈炎	1	(0.1)
静脈瘤	1	(0.1)

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.11.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。

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

二重盲検試験（IE2101 二重盲検期、IE2201、IE3501、MA3301）における

背景因子別副作用発現状況（メマリー錠申請時）

		プラセボ群		メマンチン塩酸塩 10mg+20mg 群	
背景因子		被験者数	発現例数（%）	被験者数	発現例数（%）
性別	男	181	56(30.9)	270	90(33.3)
	女	336	90(26.8)	559	170(30.4)
年齢（歳）	50 以上 65 未満	89	26(29.2)	133	37(27.8)
	65 以上 75 未満	154	51(33.1)	250	81(32.4)
	75 以上 85 未満	228	63(27.6)	379	121(31.9)
	85 以上	46	6(13.0)	67	21(31.3)
体重（kg）	45 未満	154	40(26.0)	239	73(30.5)
	45 以上 60 未満	282	78(27.7)	447	146(32.7)
	60 以上 75 未満	72	26(36.1)	134	39(29.1)
	75 以上	9	2(22.2)	9	2(22.2)
Ccr 推定値 a)（mL/min）	30 未満	18	9(50.0)	27	9(33.3)
	30 以上 50 未満	145	33(22.8)	243	84(34.6)
	50 以上 80 未満	282	79(28.0)	445	137(30.8)
	80 以上	71	24(33.8)	114	30(26.3)
合併症	あり	458	132(28.8)	739	236(31.9)
	なし	59	14(23.7)	90	24(26.7)

a：Ccr は Cockcroft and Gault 式を用いて算出

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

メマンチン塩酸塩 400mg 服用患者において、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失等があらわれ、また、メマンチン塩酸塩 2,000mg 服用患者において、昏睡、複視及び激越があらわれ、それぞれ回復したとの報告がある（外国人における報告）。

13.2 処置

尿の酸性化により、僅かに排泄が促進したとの報告がある。

解説：

13.1　過量投与例について

メマリー錠の承認時までの国内臨床試験では過量投与例はなかったが、海外市販後での例に基づいて記載した。

13.2　処置について

本剤の中毒や過量投与に対する特定の中和剤はなく、標準的な医療処置を適切に行うことが重要と考えられる。中枢神経系の刺激過剰の症状がみられた場合は、その症状に応じて慎重に治療を検討すること。

なお、臨床薬理試験における検討で、塩化アンモニウムの併用により尿 pH を酸性状態にした場合には、本剤のクリアランスは単独投与時の値よりやや大きく、本剤の排泄に寄与する可能性がある。

11.適用上の注意

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD 錠〉

14.1.2 舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

メマリードライシロップ 2%

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

本剤は、服用直前に水に懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの高用量投与実験（メマンチン塩酸塩 100mg/kg 単回経口投与、25mg/kg/日以上 14 日間反復経口投与、又は 100mg/kg/日 14 日間混餌投与）において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められた。

解説：

ラットの高用量投与実験において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められていることが報告されている。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

一般症状・行動及び中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット）、呼吸・循環器系に及ぼす影響（イヌ、*in vitro*）、自律神経系・平滑筋に及ぼす影響（モルモット）、消化器系に及ぼす影響（ラット）、尿量・尿中電解質排泄に及ぼす影響（ラット）について検討した結果、薬効用量で臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

投与量は、メマンチン塩酸塩換算で表記している。

(1)単回投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）

マウス、ラット、イヌに単回経口投与した場合、LD_{50}値はマウスで420mg/kg、ラットで300mg/kg、イヌでは雄で50mg/kg、雌で75mg/kgであった。

(2)反復投与毒性試験

1) 13週間投与（ラット、ヒヒ）

ラット及びヒヒに13週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを検討した。

ラットを用いて検討した結果、40（雄）/ 30（雌）mg/kg/日以上に体重増加の抑制、脾臓重量の低下が、90（雄）/ 75（雌）mg/kg/日以上にリンパ球比率の低下、肺に泡状マクロファージが、135（雄）/ 120（雌）mg/kg/日以上に死亡/切迫殺例、眼病変が認められた。

（無毒性量：40（雄）/ 30（雌）mg/kg/日未満）

ヒヒを用いて検討した結果、2mg/kg/日以上の雌雄に行動性の低下などが、4mg/kg/日以上の雌雄で投与初期に軽度の体重減少などが認められた。

（無毒性量：2mg/kg/日未満）

2) 26週間投与（ラット、イヌ）

ラット及びイヌに26週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを検討した。

ラットを用いて検討した結果、20mg/kg/日以上の雄及び40mg/kg/日の雌で脾臓重量の低下が認められた。

（無毒性量：10（雄）/ 20（雌）mg/kg/日）

イヌを用いて検討した結果、18mg/kg/日の雄で痙攣、協調性障害及び頻呼吸、脱力などの症状を呈し、切迫殺若しくは死亡が認められた。

（無毒性量：9mg/kg/日）

3) 52 週間投与（ラット、ヒヒ）

ラット及びヒヒに 52 週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを検討した。

ラットを用いて検討した結果、20（雄）/ 15（雌）mg/kg/日以上で間質性腎炎及び腎乳頭の石灰化が高頻度で認められた。

（無毒性量：10mg/kg/日［推定*］）

ヒヒを用いて検討した結果、2mg/kg/日以上の雌雄に行動性の低下などが、4mg/kg/日以上の雌雄で投与初期に軽度の体重減少が、8mg/kg/日以上の雌雄にうずくまりなどが認められた。

（無毒性量：2mg/kg/日未満）

＊ 認められた変化が軽度であったこと、及びラットがん原性試験の 10mg/kg/日で腎臓にメマンチン由来の器質的変化が認められなかったことから、無毒性量は 10mg/kg/日と推定した。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期（ラット）

ラットの経口投与では、18mg/kg/日で親動物に体重増加の抑制及び摂餌量の低下が、第 1 世代（F1）胎児及び出生児に体重増加抑制が認められた。ただし、親動物の生殖能力に影響は認められなかった。

（無毒性量：親動物の一般毒性 6mg/kg/日、親動物の生殖能力 18mg/kg/日、次世代 6mg/kg/日）

2) 胎児器官形成期（ラット、ウサギ）

ラットの経口投与では、6mg/kg/日以上で母動物に体重減少及び摂餌量の低下が認められたが、6mg/kg/日の変化は軽度であった。ただし、18mg/kg/日でも胎児の発育に影響は認められなかった。

（無毒性量：母動物 6mg/kg/日、胚･胎児 18mg/kg/日）

ウサギの経口投与では、30mg/kg/日で母動物に不安定姿勢、散瞳、円背位、嗜眠、摂餌量の低下及び体重減少が認められた。ただし、30mg/kg/日でも胎児の発育に影響は認められなかった。

（無毒性量：母動物 10mg/kg/日、胚･胎児 30mg/kg/日）

3) 周産期・授乳期（ラット）

ラットの経口投与では、18mg/kg/日で母動物に体重減少/増加抑制及び摂餌量低下が、出生児に体重増加抑制が認められた。ただし、出生児の発育分化に影響は認められなかった。

（無毒性量：母動物 6mg/kg/日、出生児 6mg/kg/日）

(4)その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性（*in vitro*、マウス）

in vitro における、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性（マウス、ラット）

マウス及びラットで検討した結果、2 年間以上経口投与してもがん原性は認められなかった。

3) 眼毒性（ラット、イヌ）

アルビノ及び有色ラットに 6 週間経口投与し検討した結果、120mg/kg/日以上で角膜の形成異常、角膜炎及び水晶体の局所混濁が認められた。なお、角膜の病変は有色ラットに、水晶体の病変はアルビノラットに高頻度で認められた。さらに追加検討のため、6 週間経口投与した結果、160mg/kg/日で両系統ともに組織学的な異常を伴わない眼の軽度混濁が認められた。また、イヌに 18mg/kg/日を 52 週間経口投与した結果、角膜の白濁が認められたが、投与期間中に消失した。

4) 腎毒性（ラット）

ラットに 52 週間経口投与し検討した結果、20/15（雄/雌）mg/kg/日以上で間質性腎炎及び腎乳頭の石灰化の増加が、40/30（雄/雌）mg/kg/日以上で腎乳頭の出血及びうっ血の増加が認められた。また、ラット

に 2 年間以上経口投与した結果、40（投与第 71 週から 20 に減量）mg/kg/日以上で腎臓髄質の石灰化の増加が認められた。

5) **神経毒性（ラット、ヒヒ）**

ラットに 100mg/kg を単回経口投与、25mg/kg/日以上を 14 日間反復経口投与、並びに 100mg/kg を単回及び 14 日間経口投与し検討した結果、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の神経細胞の空胞化/壊死が認められた。また、ラットに 7.82mg/kg/hr を 6 時間以上で持続静脈内投与した結果、同様の変化が観察された。しかし、ヒヒに 8mg/kg/日を 14 日間経口投与した結果、帯状回皮質の神経細胞に対する影響は認められなかった。

6) **身体依存性（ラット、サル）**

アルビノ及び有色ラットに 6 週間経口投与した後の休薬期間において、40 及び 80mg/kg/日で両系統の休薬第 1 週に体重減少及び摂餌量の減少が、160mg/kg/日で有色ラットに退薬症候によるものと考えられる自咬行為が認められた。また、アカゲザルを用いて検討した結果、退薬症候の発現が示唆された。

7) **リン脂質代謝異常（ラット）**

ラットに 13 週間経口投与、及び 52 週間経口投与し検討した結果、それぞれ 90/75（雄/雌）mg/kg/日以上、40/30（雄/雌）mg/kg/日で肺に泡沫状マクロファージの出現が認められた。また、ラットに 6 週間経口投与した結果、160mg/kg/日で腎尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。いずれの変化も休薬により速やかに回復した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬

処方箋医薬品：注意―医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

20. 取扱い上の注意 〈OD 錠〉 20.1 アルミピロー又はプラスチックボトル開封後は湿気を避けて保存すること。 20.2 製剤の特性上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。 20.3 5mg 錠、10mg 錠は、それぞれ錠剤表面に使用色素による赤色、黄色の斑点がみられることがある。

メマリードライシロップ 2%

20. 取扱い上の注意 分包又はプラスチックボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.2**」及び「**Ⅷ.11.適用上の注意**」参照

患者向医薬品ガイド：有り　　くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包　装

〈メマリー錠 5mg〉

（プラスチックボトル：バラ）　100 錠

（PTP）　14 錠（14 錠×1）　56 錠（14 錠×4）

〈メマリー錠 10mg〉

（プラスチックボトル：バラ）　100 錠

（PTP）　14 錠（14 錠×1）　56 錠（14 錠×4）

〈メマリー錠 20mg〉

（プラスチックボトル：バラ）　100 錠

（PTP）　56 錠（14 錠×4）　112 錠（14 錠×8）

〈メマリーOD 錠 5mg〉

（プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り）　100 錠

（PTP：乾燥剤入り）　14 錠（14 錠×1）　56 錠（14 錠×4）

〈メマリーOD 錠 10mg〉

（プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り）　100 錠

（PTP：乾燥剤入り）　14 錠（14 錠×1）　56 錠（14 錠×4）

〈メマリーOD 錠 20mg〉

（プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り）　100 錠

（PTP：乾燥剤入り）　56 錠（14 錠×4）　112 錠（14 錠×8）

〈メマリードライシロップ 2%〉

（分包）　0.25g×14 包　0.5g×14 包　1g×56 包

（プラスチックボトル：乾燥剤入り）　100g

7. 容器の材質

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリエチレンキャップ

メマリードライシロップ 2%

分包：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリプロピレン・ポリエチレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

9. 国際誕生年月日

2002 年 5 月 15 日（ドイツ）

10.製造販売承認年月日及び承認番号

メマリー錠

製造販売承認年月日：2011 年 1 月 21 日

承認番号：メマリー錠 5mg ：22300AMX00423

メマリー錠 10mg：22300AMX00424

メマリー錠 20mg：22300AMX00425

メマリーOD 錠

製造販売承認年月日：2013 年 12 月 16 日

承認番号：メマリーOD 錠 5mg ：22500AMX01942

メマリーOD 錠 10mg：22500AMX01943

メマリーOD 錠 20mg：22500AMX01944

メマリードライシロップ

製造販売承認年月日：2018 年 2 月 26 日

承認番号：メマリードライシロップ 2%：23000AMX00438

11.薬価基準収載年月日

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg：2011 年 3 月 11 日

メマリーOD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg：2014 年 5 月 30 日

メマリードライシロップ 2%：2018 年 5 月 30 日

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2020 年 9 月 23 日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

14.再審査期間

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg：8 年（2011 年 1 月 21 日～2019 年 1 月 20 日、終了）

メマリーOD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg：

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg の残余期間（2013 年 12 月 16 日～2019 年 1 月 20 日、終了）

メマリードライシロップ 2%：

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg の残余期間（2018 年 2 月 26 日～2019 年 1 月 20 日、終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16.各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
メマリー錠 5mg	1204711010201（プラスチックボトル 100 錠） 1204711010102（PTP 14 錠） 1204711010101（PTP 56 錠）	1190018F1023	622047101
メマリー錠 10mg	1204728010201（プラスチックボトル 100 錠） 1204728010102（PTP 14 錠） 1204728010101（PTP 56 錠）	1190018F2020	622047201
メマリー錠 20mg	1204735010201（プラスチックボトル 100 錠） 1204735010101（PTP 56 錠） 1204735010102（PTP 112 錠）	1190018F3026	622047301
メマリーOD 錠 5mg	1230604010201（プラスチックボトル 100 錠） 1230604010101（PTP 14 錠） 1230604010102（PTP 56 錠）	1190018F4022	622306001
メマリーOD 錠 10mg	1230611010201（プラスチックボトル 100 錠） 1230611010101（PTP 14 錠） 1230611010102（PTP 56 錠）	1190018F5029	622306101
メマリーOD 錠 20mg	1230628010401（プラスチックボトル 100 錠） 1230628010301（PTP 56 錠） 1230628010302（PTP 112 錠）	1190018F6025	622306201
メマリードライシロップ 2%	1263930010101（分包 0.25g×14） 1263930010201（分包 0.5g×14） 1263930010301（分包 1g×56） 1263930010401（プラスチックボトル 100g）	1190018R1020	622639301

17.保険給付上の注意

本製剤の効能・効果は「中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」であることから、中等度及び高度のアルツハイマー型認知症であることが確認された患者に対して使用した場合に限り算定できるものであること。（平成 23 年 3 月 11 日　保医発 0311 第 2 号）

XI. 文　　献

1. 引用文献

1) Ditzler K：Arzneimittelforschung 1991;41(8):773-780
2) Goertelmeyer R and Erbler H：Arzneimittelforschung 1992;42(7):904-913
3) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討（メマリー錠　2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.6.8）
4) 北村　伸ほか：老年精神医学雑誌 2011;22(4):453-463
5) 中村　祐ほか：老年精神医学雑誌 2011;22(4):464-473
6) Tariot PN, et al.：JAMA 2004;291(3):317-324
7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験
8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ドネペジル塩酸塩併用）
9) Medndiondo MS, et al.：Stat Med 2000;19(11-12):1607-1616
10) 中村　祐ほか：Geriatr Med 2016;54(11):1147-1158
11) 社内資料：メマンチン塩酸塩のドネペジル塩酸塩併用時における中等度及び高度アルツハイマー型認知症に対する製造販売後臨床試験
12) Parsons CG, et al.：Neuropharmacology 1999;38(6):735-767
13) 社内資料：NMDA 受容体チャネル親和性の検討（メマリー錠　2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.2.2）
14) Parsons CG, et al.：Neuropharmacology 1993;32(12):1337-1350
15) Frankiewicz T, et al.：Br J Pharmacol 1996;117(4):689-697
16) Frankiewicz T and Parsons CG：Neuropharmacology 1999;38(9):1253-1259
17) Zajaczkowski W, et al.：Neuropharmacology 1997;36(7):961-971
18) Misztal M, et al.：Behav Pharmacol 1995;6(5 and 6):550-561
19) Nakamura S, et al.：Eur J Pharmacol 2006;548(1-3):115-122
20) 社内資料：健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討（メマリー錠　2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.6.4）
21) 社内資料：健康成人男性を対象としたフィルムコーティング錠及び口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
22) Maekawa Y, et al.：Adv Ther 2019;36(10):2930-2940
23) 社内資料：健康成人男性を対象としたフィルムコーティング錠及びドライシロップ剤の生物学的同等性試験
24) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討（メマリー錠　2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.7.6.7）
25) 社内資料：メマンチン塩酸塩とヒドロクロロチアジド・トリアムテレン配合剤との薬物動態学的相互作用の検討（メマリー錠　2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.16）
26) 社内資料：ラットにおける ^{14}C-標識体を用いた乳汁中への移行（メマリー錠　2011 年 1 月 21 日承認、CTD 2.6.4.6）
27) Freudenthaler S, et al.：Br J Clin Pharmacol 1998;46(6):541-546
28) Busch AE, et al.：Mol Pharmacol 1998;54(2):342-352

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

欧州各国及び米国を含む世界 86 の国や地域で主に「中等度から高度のアルツハイマー型認知症」を適応として承認されている（販売名：Axura、Ebixa*、NAMENDA**等）。

OD 錠及びドライシロップ剤は、海外で販売されていない。（2020 年 9 月現在）

*：Lundbeck 社の販売名
**：米国では NAMENDA の名前で Allergan USA 社が販売

主な外国での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

出　典	記載内容
米国の添付文書 [NAMENDA (memantine hydrochloride) tablets, for oral use, NAMENDA (memantine hydrochloride) solution, for oral use, Allergan USA, Inc., 2018 年 11 月]	**1 INDICATIONS AND USAGE** NAMENDA (memantine hydrochloride) is indicated for the treatment of moderate to severe dementia of the Alzheimer's type. **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION** The recommended starting dose of NAMENDA is 5 mg once daily. The dose should be increased in 5 mg increments to 10 mg/day (5 mg twice daily), 15 mg/day (5 mg and 10 mg as separate doses), and 20 mg/day (10 mg twice daily). The minimum recommended interval between dose increases is one week. The dosage shown to be effective in controlled clinical trials is 20 mg/day. NAMENDA can be taken with or without food. If a patient misses a single dose of NAMENDA, that patient should not double up on the next dose. The next dose should be taken as scheduled. If a patient fails to take NAMENDA for several days, dosing may need to be resumed at lower doses and retitrated as described above. Specific Populations *Renal Impairment* A target dose of 5 mg twice daily is recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance of 5 – 29 mL/min based on the Cockcroft-Gault equation). *Hepatic Impairment* NAMENDA should be administered with caution to patients with severe hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.
英国の SPC [Ebixa 10 mg film-coated tablets, Ebixa 20 mg film-coated tablets, Lundbeck Limited, 2016 年 10 月]	**4. Clinical particulars** **4.1 Therapeutic indications** Treatment of adult patients with moderate to severe Alzheimer's disease. **4.2 Posology and method of administration** Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the diagnosis and treatment of Alzheimer's dementia. <u>Posology</u> Therapy should only be started if a caregiver is available who will regularly monitor the intake of the medicinal product by the patient. Diagnosis should be made according to current guidelines. The tolerance and dosing of memantine should be reassessed on a regular basis, preferably within three months after

	start of treatment. Thereafter, the clinical benefit of memantine and the patient's tolerance of treatment should be reassessed on a regular basis according to current clinical guidelines. Maintenance treatment can be continued for as long as a therapeutic benefit is favourable and the patient tolerates treatment with memantine. Discontinuation of memantine should be considered when evidence of a therapeutic effect is no longer present or if the patient does not tolerate treatment. *Adults:* *Dose titration* The maximum daily dose is 20 mg per day. In order to reduce the risk of undesirable effects, the maintenance dose is achieved by upward titration of 5 mg per week over the first 3 weeks as follows: *Week 1 (day 1-7)* The patient should take half a 10 mg film-coated tablet (5 mg) per day for 7 days. *Week 2 (day 8-14)* The patient should take one 10 mg film-coated tablet (10 mg) per day for 7 days. *Week 3 (day 15-21):* The patient should take one and a half 10 mg film-coated tablets (15 mg) per day for 7 days. *From Week 4 on:* The patient should take two 10 mg film-coated tablets (20 mg) or one 20 mg film-coated tablet per day. *Maintenance dose* The recommended maintenance dose is 20 mg per day. *Elderly* On the basis of the clinical studies, the recommended dose for patients over the age of 65 years is 20 mg per day (two 10 mg film-coated tablets or one 20 mg film-coated tablet once a day) as described above. *Renal impairment* In patients with mildly impaired renal function (creatinine clearance 50 – 80 ml/min) no dose adjustment is required. In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 – 49 ml/min) daily dose should be 10 mg per day. If tolerated well after at least 7 days of treatment, the dose could be increased up to 20 mg/day according to standard titration scheme. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 5 – 29 ml/min) daily dose should be 10 mg per day. *Hepatic impairment* In patients with mild or moderate hepatic impaired function (Child-Pugh A and Child-Pugh B), no dose adjustment is needed. No data on the use of memantine in patients with severe hepatic impairment are available. Administration of Ebixa is not recommended in patients with severe hepatic impairment. *Paediatric population* No data available. Method of administration Ebixa should be administered orally once a day and should be taken at the same time every day. The film-coated tablets can be taken with or without food.

本邦における本剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

5.2 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.3 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

メマリー錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

7.1 1 日 1 回 5mg からの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。

7.2 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10mg とすること。［9.2.1、16.6.1 参照］

7.3 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

メマリードライシロップ 2%

7.1 各有効成分量に対するドライシロップとしての用量は次のとおりである。

有効成分	ドライシロップ
5mg	0.25g
10mg	0.5g
15mg	0.75g
20mg	1.0g

7.2 1 日 1 回 5mg（本剤 0.25g）からの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。

7.3 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min 未満）のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は 1 日 1 回 10mg（本剤 0.5g）とすること。［9.2.1、16.6.1 参照］

7.4 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
オーストラリア分類基準	B2 EBIXA FILM-COATED TABLETS Lundbeck Australia Pty Ltd （2020 年 5 月）	Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

妊婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [NAMENDA (memantine hydrochloride) tablets, for oral use, NAMENDA (memantine hydrochloride) solution, for oral use, Allergan USA, Inc., 2018 年 11 月]	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.1 Pregnancy** Risk Summary There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of NAMENDA in pregnant women. Adverse developmental effects (decreased body weight, and skeletal ossification) were observed in the offspring of rats administered memantine during pregnancy at doses associated with minimal maternal toxicity. These doses are higher than those used in humans at the maximum recommended daily dose of NAMENDA *[see Data].* In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of memantine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of NAMENDA on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NAMENDA and any potential adverse effects on the breastfed infant from NAMENDA or from the underlying maternal condition.
英国の SPC [Ebixa 10 mg film-coated tablets, Ebixa 20 mg film-coated tablets, Lundbeck Limited, 2016 年 10 月]	**4.Clinical particulars** **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** *Pregnancy* There are no or limited amount of data from the use of memantine in pregnant women. Animal studies indicate a potential for reducing intrauterine growth at exposure levels, which are identical or slightly higher than at human exposure (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Memantine should not be used during pregnancy unless clearly necessary. *Breast-feeding* It is not known whether memantine is excreted in human breast milk but, taking

	into consideration the lipophilicity of the substance, this probably occurs. Women taking memantine should not breast-feed. *Fertility* No adverse reactions of memantine were noted on male and female fertility.

本邦における本剤の使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。動物実験（ウサギ）で胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。［16.3.3 参照］ 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。［16.3.3 参照］

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [NAMENDA (memantine hydrochloride) tablets, for oral use, NAMENDA (memantine hydrochloride) solution, for oral use, Allergan USA, Inc., 2018 年 11 月]	**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC [Ebixa 10 mg film-coated tablets, Ebixa 20 mg film-coated tablets, Lundbeck Limited, 2016 年 10 月]	**4.Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* No data available.

本邦における本剤の使用上の注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

XIII. 備　　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口：
第一三共株式会社　製品情報センター
TEL：0120-189-132、FAX：03-6225-1922

2. その他の関連資料

＜有効性評価項目＞

国内・海外の臨床試験で認知機能評価、全般的臨床症状評価及び日常生活動作評価に使用した有効性評価項目は以下のとおりである。

1. 認知機能評価

(1) SIB（The severe impairment battery）、SIB−J（SIB の日本語版）

SIB は高度に障害された患者の認知機能を評価することを目的に作成された評価スケールである。評価項目は 40 項目からなり、得点範囲は 0～100 点で、得点が低いほど認知機能障害の程度が高度であることを示す。なお、SIB-J は、SIB の日本語版（Japanese version）で SIB と同様、40 の質問項目からなる 9 つの下位領域（1. 社会的相互行為、2. 記憶、3. 見当識、4. 注意、5. 実行、6. 視空間能力、7. 言語、8. 構成、9. 名前への志向）によって構成されている。

(2) MENFIS（Mental function impairment scale）

認知症患者の中核症状を評価する目的で作成された評価スケールである。
評価項目は 13 項目からなり、得点範囲は 0～78 点で、得点が高いほど障害の程度が高度であることを示す。CIBIC plus-J の下位尺度としても使用される。

(3) MMSE（Mini-mental state examination）

簡易認知機能検査で、1975 年に Folstein らによって作成された。見当識、記憶、計算・注意力、言語機能等について評価する。合計スコアは 30 点であり、得点が低いほど、認知機能の障害の程度が高度であることを示す。認知症及び重症度の診断、スクリーニングを目的として、国際的に広く使用されているだけでなく、臨床試験における患者の選択基準（重症度の規定）としても広く使用される。信頼性及び妥当性が確認されている。

2. 全般的臨床症状評価

(1) CIBIC−plus（Clinician’s interview-based impression of change plus）、CIBIC plus−J

主治医とは別の医師が患者及び介護者から情報収集を行い、認知症の全般的臨床症状を評価する方法である。CIBIC plus-J は CIBIC-plus の日本版で認知症患者の症状領域を中核症状、日常生活動作及び行動・心理症状の 3 領域に仮定し、それぞれ MENFIS、DAD 及び Behave-AD の下位尺度を用いて評価する。全般的臨

床症状は、患者の評価時点の状態を初回評価時の状態と比較し、下位尺度の評価を勘案して臨床的な判断（印象）により 7 段階（1：大幅な改善、2：中程度の改善、3：若干の改善、4：症状の変化なし、5：若干の悪化、6：中程度の悪化、7：大幅な悪化）で評価する。

(2) Modified CIBIC plus−J

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者を評価する場合に CIBIC plus-J の日常生活動作を評価する下位尺度を DAD から FAST に変更したものである。評価の手順は、CIBIC plus-J と同一である。

3. 日常生活動作評価

(1) ADCS−ADL$_{19}$（The alzheimer's disease cooperative study−activities of daily living inventory 19 items）ADCS ADL−J（ADCS−ADL$_{19}$の日本語版）

ADCS-ADL は日常生活動作を評価するスケールで、45 項目から構成されている。ADCS-ADL$_{19}$は中等度から高度の認知症患者の特徴に合うように 19 項目に組み換えて構成されている。臨床医等が介護者への問診により評価する。19 項目、合計点 54 点で評価するが、得点が低いほど、日常生活動作の障害が高度であることを示す。なお、ADCS-ADLsev は、ADCS-ADL$_{19}$と同じものである。

(2) FAST（Functional assessment staging）

認知症患者の日常生活動作から認知症の重症度を評価するスケールである。認知症の病期を 7 段階（FAST ステージ 1～7）に分類し、高度の認知症に分類されるステージ 6、7 についてはさらに 6a～6e、7a～7f のサブステージに分類している。

(3) GDS（Global deterioration scale）

正常高齢者及び認知症患者に対して、認知機能及び機能の程度を評価するスケールである。記憶や能力の低下の自覚症状及び問診による機能評価により 7 項目の評価を行う。

4. 行動・心理症状

(1) Behave−AD（Behavioral pathology in alzheimer's disease）

アルツハイマー型認知症患者にみられる行動・心理症状を評価するスケールで、介護者との面接から得られる情報によって症状又は行動の重症度を評価する 25 項目と、それらを総合した全般評価項目を加えた 26 項目から構成され、得点が高いほど行動・心理症状が強いことを示す。

CIBIC plus-J の下位尺度としても使用される。

(2) NPI（The neuropsychiatric inventory）

認知症患者の行動・心理症状を評価するスケールである。妄想、幻覚、興奮、うつ・不快、不安、多幸、無為・無関心、脱抑制、易刺激性・不安定性、異常行動、睡眠及び食事の 12 項目の頻度と重症度を評価し、NPI 全体の評価を算出する。得点が高いほど行動・心理症状が強いことを示す。

なお日本では、睡眠と食事を除いた 10 項目で評価されている。

(3) BGP（Behavioural rating scale for geriatric patients）

介護者が判定する高齢患者の行動評価のための評価スケールである。4 つのサブスケール（介護依存度、攻撃性、身体障害・抑うつ性行動・精神障害、不活動性）からなり、特定の観察期間における行動についての 35 項目より構成されている。患者の介護依存度判定に用いることができ、薬効評価にも使用可能である。得点が高いほど、行動・心理症状が強いことを示す。

＜配合変化試験成績＞

メマリードライシロップ 2%と他剤との配合変化試験

1. 試験方法

メマリードライシロップ 2%（1g 分包品）と配合薬剤とを配合して一包化した分包品（材質：セロハン／ポリエチレンラミネートフィルム）を作製し、25℃／75%RH の条件下で 2、及び 4 週間保存した。保存後、外観及びメマリードライシロップ 2%の含量を評価した。

配合薬剤の販売名、製造販売会社名は配合変化試験実施時のものである。

2. 結果

ツムラ抑肝散エキス顆粒（医療用）において、経時で外観の顕著な変化が認められたが、含量の変化は認められなかった。その他の製剤については、外観及び含量の変化は認められなかった。

配合薬剤 販売名（製造販売元）	配合量*	試験項目**	保存期間 開始時	2 週間	4 週間
アスピリン「バイエル」 （バイエル薬品）	1.5g	外観	白色の結晶性の粉末、並びに白色の粒及び粉末の混合物	白色の結晶性の粉末、並びに白色の粒及び粉末の混合物	白色の結晶性の粉末、並びに白色の粒及び粉末の混合物
		残存率（%）		100	100
アリセプト細粒 0.5% （エーザイ）	2g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	99
アリセプト ドライシロップ 1% （エーザイ）	1g	外観	淡黄色の粒及び粉末、並びに白色の粒及び粉末	淡黄色の粒及び粉末、並びに白色の粒及び粉末	淡黄色の粒及び粉末、並びに白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	99
アルダクトン A 細粒 10% （ファイザー）	0.5g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
エビリファイ散 1% （大塚製薬）	3g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
ガスター散 10% （アステラス製薬）	0.4g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
グラマリール細粒 10% （アステラス製薬）	0.5g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
サアミオン散 1% （田辺三菱製薬）	0.5g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
酸化マグネシウム「NP」 原末 （ニプロ）	0.5g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		99	98
ジプレキサ細粒 1% （日本イーライリリー）	2g	外観	微黄色の粒、並びに白色の粒及び粉末の混合物（斑状）	微黄色の粒、並びに白色の粒及び粉末の混合物（斑状）	微黄色の粒、並びに白色の粒及び粉末の混合物（斑状）
		残存率（%）		100	100

配合薬剤 販売名（製造販売元）	配合量*	試験項目**	保存期間 開始時	2 週間	4 週間
セロクエル細粒 50% （アステラス製薬）	0.75g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
ツムラ抑肝散エキス顆粒 （医療用） （ツムラ）	5g	外観	淡灰褐色の粒、並びに白色の粒及び粉末	灰褐色の粒、並びに白色の粒及び粉末 全体的に凝集を認めた	褐色の粒、並びに白色の粒及び粉末 全体的に凝集を認めた
		残存率（%）		100	100
デパケン細粒 40% （協和発酵キリン）	1.5g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	99
ナウゼリン細粒 1% （協和発酵キリン）	1g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
ナウゼリン ドライシロップ 1% （協和発酵キリン）	2g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
乳糖水和物「ヨシダ」 （吉田製薬）	1g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
ビオフェルミン配合散 （ビオフェルミン製薬）	3g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
PL 配合顆粒 （塩野義製薬）	1g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
プレタール散 20% （大塚製薬）	0.5g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
ムコスタ顆粒 20% （大塚製薬）	0.5g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
ラシックス細粒 4% （サノフィ）	2g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
ラックビー微粒 N （興和）	2g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100
リスパダール細粒 1% （ヤンセンファーマ）	0.6g	外観	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
		残存率（%）		100	100

*　：メマリードライシロップ 2%　1g に対する配合量

**：残存率は、保存開始時の含量を 100%として算出

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132

専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

メマリー錠、OD 錠 (01)14987081102508　メマリードライシロップ (01)14987081103482

MEM8IF0119
2023 年 7 月改訂