

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

メマンチン塩酸塩錠 5mg「DSEP」
メマンチン塩酸塩錠 10mg「DSEP」
メマンチン塩酸塩錠 20mg「DSEP」
メマンチン塩酸塩OD錠 5mg「DSEP」
メマンチン塩酸塩OD錠 10mg「DSEP」
メマンチン塩酸塩OD錠 20mg「DSEP」
メマンチン塩酸塩ドライシロップ[®] 2%「DSEP」

MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS, OD TABLETS, DRY SYRUP「DSEP」

メマンチン塩酸塩製剤

剤形	錠 5mg、錠 10mg、錠 20mg：錠剤（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	錠 5mg、OD錠 5mg：1錠中にメマンチン塩酸塩 5mg を含有 錠 10mg、OD錠 10mg：1錠中にメマンチン塩酸塩 10mg を含有 錠 20mg、OD錠 20mg：1錠中にメマンチン塩酸塩 20mg を含有 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	錠、OD錠	ドライシロップ	
薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日	2020年2月17日	2020年8月17日
	薬価基準収載年月日	2020年6月19日	2020年12月11日
	発売年月日	2020年6月19日	2020年12月11日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php		

本IFは2020年6月改訂（メマンチン塩酸塩錠、OD錠「DSEP」第1版）、2020年12月改訂（メマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。

最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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。
- ② IF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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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もあり、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 溶出性	10
1. 開発の経緯	1	10. 容器・包装	10
2. 製品の治療学的特性	1	11. 別途提供される資材類	12
3. 製品の製剤学的特性	1	12. その他	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2		
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	13
6. RMPの概要	2	1. 効能又は効果	13
		効能又は効果に関連する注意	13
II. 名称に関する項目	3	2. 用法及び用量	13
1. 販売名	3	用法及び用量に関連する注意	14
(1) 和名	3	3. 臨床成績	15
(2) 洋名	3	(1) 臨床データパッケージ	15
(3) 名称の由来	3	(2) 臨床効果	16
2. 一般名	3	(3) 臨床薬理試験	18
(1) 和名(命名法)	3	(4) 探索的試験	18
(2) 洋名(命名法)	3	(5) 検証的試験	19
(3) ステム	3	1) 無作為化並行用量反応試験	19
3. 構造式又は示性式	3	2) 比較試験	25
4. 分子式及び分子量	4	3) 安全性試験	45
5. 化学名(命名法)	4	4) 患者・病態別試験	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	48
7. CAS登録番号	4	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)	48
		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
III. 有効成分に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	50
1. 物理化学的性質	5	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	50
(1) 外観・性状	5	2. 薬理作用	50
(2) 溶解性	5	(1) 作用部位・作用機序	50
(3) 吸湿性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	50
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(3) 作用発現時間・持続時間	50
(5) 酸塩基解離定数	5		
(6) 分配係数	5	VII. 薬物動態に関する項目	51
(7) その他の主な示性値	5	1. 血中濃度の推移	51
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 最高血中濃度到達時間	51
		(3) 臨床試験で確認された血中濃度	51
		(4) 中毒域	57
		(5) 食事・併用薬の影響	57
		2. 薬物速度論的パラメータ	60
		(1) 解析方法	60
		(2) 吸収速度定数	60
		(3) 消失速度定数	60
		(4) クリアランス	60
		(5) 分布容積	60
		(6) その他	60
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	60
		(1) 解析方法	60
		(2) パラメータ変動要因	60
		4. 吸収	60
		5. 分布	61
		(1) 血液-脳関門通過性	61
IV. 製剤に関する項目	6		
1. 剤形	6		
(1) 剤形の区別	6		
(2) 剤形の外観及び性状	6		
(3) 識別コード	7		
(4) 製剤の物性	7		
(5) その他	7		
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) 電解質等の濃度	8		
(4) 熱量	8		
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	8		
7. 調製法及び溶解後の安定性	10		
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10		

(2) 血液-胎盤関門通過性.....	61		
(3) 乳汁への移行性.....	61		
(4) 髄液への移行性.....	61		
(5) その他の組織への移行性.....	62		
(6) 血漿蛋白結合率.....	62		
6. 代謝.....	62		
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	62		
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種、寄与率.....	63		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	64		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	64		
7. 排泄.....	65		
(1) 排泄部位及び経路.....	65		
(2) 排泄率.....	66		
(3) 排泄速度.....	66		
8. トランスポーターに関する情報.....	66		
9. 透析等による除去率.....	66		
10. 特定の背景を有する患者.....	67		
11. その他.....	67		
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目.....	68		
1. 警告内容とその理由.....	68		
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	68		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	68		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	68		
5. 重要な基本的注意とその理由.....	68		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	69		
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	69		
(2) 腎機能障害患者.....	69		
(3) 肝機能障害患者.....	70		
(4) 生殖能を有する者.....	70		
(5) 妊婦.....	70		
(6) 授乳婦.....	70		
(7) 小児等.....	71		
(8) 高齢者.....	71		
7. 相互作用.....	71		
(1) 併用禁忌とその理由.....	71		
(2) 併用注意とその理由.....	71		
8. 副作用.....	72		
(1) 重大な副作用と初期症状.....	72		
(2) その他の副作用.....	73		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	77		
10. 過量投与.....	77		
11. 適用上の注意.....	77		
12. その他の注意.....	78		
(1) 臨床使用に基づく情報.....	78		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	78		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	79		
1. 薬理試験.....	79		
(1) 薬効薬理試験.....	79		
(2) 安全性薬理試験.....	79		
(3) その他の薬理試験.....	79		
2. 毒性試験.....	79		
(1) 単回投与毒性試験.....	79		
(2) 反復投与毒性試験.....	79		
(3) 遺伝毒性試験.....	80		
(4) がん原性試験.....	80		
(5) 生殖発生毒性試験.....	80		
(6) 局所刺激性試験.....	80		
(7) その他の特殊毒性.....	80		
X. 管理的事項に関する項目.....	82		
1. 規制区分.....	82		
2. 有効期間.....	82		
3. 包装状態での貯法.....	82		
4. 取扱い上の注意点.....	82		
5. 患者向け資材.....	82		
6. 同一成分・同効薬.....	82		
7. 国際誕生年月日.....	82		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	83		
9. 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.....	83		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	83		
11. 再審査期間.....	83		
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	83		
13. 各種コード.....	84		
14. 保険給付上の注意.....	84		
XI. 文 献.....	85		
1. 引用文献.....	85		
2. その他の参考文献.....	85		
XII. 参考資料.....	86		
1. 主な外国での発売状況.....	86		
2. 海外における臨床支援情報.....	86		
XIII. 備 考.....	87		
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.....	87		
2. その他の関連資料.....	87		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
Ccr	Creatinine Clearance	クレアチニンクリアランス
CPK	Creatinine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CL/F	Whole body clearance	全身クリアランス
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	薬物代謝酵素 P450
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
In vitro	in vitro	試験管内
In vivo	in vivo	生体内
γ -GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vd/F	Distribution volume	分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

－：該当する表記なし

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

メマンチン塩酸塩は、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、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確認されている。

また、*in vivo* 学習障害病態モデルにおいても、本剤に学習障害抑制作用が確認されており、欧州医薬品庁 (EMA)、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、世界各国や地域で、中等度から高度アルツハイマー型認知症治療剤として承認されている。

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「DSEP」、メマンチン塩酸塩錠 10mg 「DSEP」、メマンチン塩酸塩錠 20mg 「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「DSEP」は、第一三共株式会社が製造販売しているメモリー®錠、メモリー®OD 錠と原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして、第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2020 年 2 月に承認を取得し、2020 年 6 月に販売を開始した。

また、メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 「DSEP」は、第一三共株式会社が製造販売しているメモリー®ドライシロップ 2% と原薬、添加物及び製造方法・製造場所が、それぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして、第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2020 年 8 月に承認を取得し、2020 年 12 月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

(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) 本邦初のメマンチン塩酸塩製剤のオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic) である。

(3) 重大な副作用として、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報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

(1) 原薬、添加物及び製造方法は、メモリー®錠及びメモリー®OD 錠と同一である。

(2) 錠剤に、製品名と有効成分の含量を両面印字し、判別しやすくしている。

(3) 錠剤及び OD 錠の PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別し易くしている。

(4) 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、メモリー®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)。

(5) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、錠剤及び OD 錠の PTP シート裏面に 1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2019年11月1日現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「DSEP」
 メマンチン塩酸塩錠 10mg 「DSEP」
 メマンチン塩酸塩錠 20mg 「DSEP」
 メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」
 メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」
 メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「DSEP」
 メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 「DSEP」

(2)洋名

MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg 「DSEP」
 MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 10mg 「DSEP」
 MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 20mg 「DSEP」
 MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg 「DSEP」
 MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 10mg 「DSEP」
 MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 20mg 「DSEP」
 MEMANTINE HYDROCHLORIDE DRY SYRUP 2% 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

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)

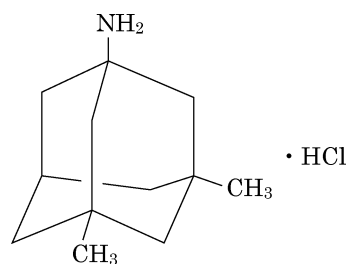
Memantine Hydrochloride (JAN)

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



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$

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

該当しない

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（pH1、1-オクタノール／緩衝液）

0.32（pH7、1-オクタノール／緩衝液）

1.49（pH12、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、pH1～9 の pH 領域では同様の溶解度（30.0～34.3mg/mL）を示し、pH12 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

安定性試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	60 ヶ月	ポリエチレン袋	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH	6 ヶ月	+ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	6 ヶ月	シャーレ	変化なし
	湿度	25℃ 90%RH	6 ヶ月	ガラス瓶（開放）	変化なし
		40℃ 75%RH	6 ヶ月		
	光	25℃ 60%RH (D65 ランプ)	≥120 万 Lux・hr (≥200W・hr/m ²)	シャーレ（開放）	変化なし

(2) 主な分解生成物

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、定量法

確認試験法：

(1) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）

(2) 塩化物の定性反応(2)

定量法：

滴定終点検出法（電位差滴定法）








IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

- メマンチン塩酸塩錠 5mg「DSEP」、錠 10mg「DSEP」 : フィルムコーティング錠
- メマンチン塩酸塩錠 20mg「DSEP」 : 楕円形・割線入りフィルムコーティング錠
- メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「DSEP」、OD 錠 10mg「DSEP」 : 素錠（口腔内崩壊錠）
- メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「DSEP」 : 割線入り素錠（口腔内崩壊錠）
- メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2%「DSEP」 : 微細な粒又は粉末

(2) 剤形の外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
メマンチン塩酸塩錠 5mg「DSEP」	1錠中 メマンチン塩酸塩 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
メマンチン塩酸塩錠 10mg「DSEP」	1錠中 メマンチン塩酸塩 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
メマンチン塩酸塩錠 20mg「DSEP」	1錠中 メマンチン塩酸塩 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
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「DSEP」	1錠中 メマンチン塩酸塩 5mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡赤白色	 6.1(直径)	 約 3.2	 約 85
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「DSEP」	1錠中 メマンチン塩酸塩 10mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄白色	 7.6(直径)	 約 3.6	 約 140
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「DSEP」	1錠中 メマンチン塩酸塩 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
販売名	有効成分	剤形	色	形状		
メマンチン塩酸塩 ドライシロップ 2% 「DSEP」	1g 中 メマンチン塩酸塩 20mg	微細な粒又は粉末	白色～ 微黄白色	微細な粒又は粉末		

(3) 識別コード

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「DSEP」	: メマンチン	5	DSEP
メマンチン塩酸塩錠 10mg 「DSEP」	: メマンチン	10	DSEP
メマンチン塩酸塩錠 20mg 「DSEP」	: メマンチン	20	DSEP
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」	: メマンチン	OD 5	DSEP
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」	: メマンチン	OD 10	DSEP
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「DSEP」	: メマンチン	OD 20	DSEP
メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 「DSEP」	: 該当しない		

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「DSEP」	: 1 錠中にメマンチン塩酸塩 5mg を含有
メマンチン塩酸塩錠 10mg 「DSEP」	: 1 錠中にメマンチン塩酸塩 10mg を含有
メマンチン塩酸塩錠 20mg 「DSEP」	: 1 錠中にメマンチン塩酸塩 20mg を含有
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「DSEP」	: 1 錠中にメマンチン塩酸塩 5mg を含有
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「DSEP」	: 1 錠中にメマンチン塩酸塩 10mg を含有
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「DSEP」	: 1 錠中にメマンチン塩酸塩 20mg を含有
メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 「DSEP」	: 1g 中にメマンチン塩酸塩 20mg を含有

(2) 添加物

錠 5mg 「DSEP」	: 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
錠 10mg、20mg 「DSEP」	: 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
OD 錠 5mg 「DSEP」	: 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
OD 錠 10mg 「DSEP」	: 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

IV. 製剤に関する項目

OD錠 20mg「DSEP」 : 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

ドライシロップ 2%
「DSEP」 : 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)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

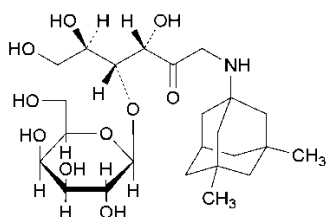
該当しない

4. カ 価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ラクトース体 (メマンチン塩酸塩錠のみ)



6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

最終包装製品を用いたメモリー®錠、OD錠、ドライシロップの長期保存試験 (25°C、相対湿度 60%、3年) の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、メマンチン塩酸塩錠 5mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩錠 10mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩錠 20mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「DSEP」及びメマンチン塩酸塩ドライシロップ 2%「DSEP」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

メマンチン塩酸塩錠 5mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩錠 10mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩錠 20mg「DSEP」

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 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	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 ヶ月	シャーレ（開放）	類縁物質の増加
	湿度	25℃ 90%RH	3 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし
	光	25℃ (D65 ランプ)	≥120 万 Lux・hr (≥200W・hr/m ²)	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）

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「DSEP」

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 ヶ月	PTP+乾燥剤 +アルミ袋	変化なし
				プラスチックボトル +乾燥剤	
加速試験	40℃ 75%RH		6 ヶ月	PTP+乾燥剤 +アルミ袋	変化なし
				プラスチックボトル +乾燥剤	
苛酷試験	温度	60℃	3 ヶ月	プラスチックボトル +乾燥剤	変化なし
	湿度	30℃ 75%RH	3 ヶ月	シャーレ（開放）	外観変化(表面のざらつき) 硬度低下
	光	2000Lux 25℃ (D65 ランプ)	≥120 万 Lux・hr (≥200W・hr/m ²)	シャーレ+ラップ (ポリエチレン製)	変化なし

※：試験項目（性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度等）

IV. 製剤に関する項目

メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 「DSEP」

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 ヶ月	アルミ分包	変化なし
				プラスチックボトル +乾燥剤	
加速試験	40℃ 75%RH		6 ヶ月	アルミ分包	変化なし
				プラスチックボトル +乾燥剤	
苛酷試験	温度	60℃	3 ヶ月	プラスチックボトル +乾燥剤	変化なし
	温度 湿度	30℃ 75%RH	3 ヶ月	シャーレ（開放）	変化なし
	光	2000Lux 25℃ (D65 ランプ)	≥120 万 Lux・hr (≥200W・hr/m ²)	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）

7. 調製法及び溶解後の安定性

メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 「DSEP」

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。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 「DSEP」

「ⅩⅢ.備考<配合変化試験成績>」参照

9. 溶出性

日本薬局方一般試験法「溶出試験法（パドル法）」による。

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2)包 装

メマンチン塩酸塩錠	:	(プラスチックボトル)	100 錠
5mg 「DSEP」		(PTP)	14 錠 (14 錠×1)
			56 錠 (14 錠×4)
メマンチン塩酸塩錠	:	(プラスチックボトル)	100 錠
10mg 「DSEP」		(PTP)	14 錠 (14 錠×1)
			56 錠 (14 錠×4)
メマンチン塩酸塩錠	:	(プラスチックボトル)	100 錠
20mg 「DSEP」		(PTP)	56 錠 (14 錠×4)
			112 錠 (14 錠×8)

メマンチン塩酸塩 OD錠	:	(プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り)	100錠
5mg「DSEP」		(PTP：乾燥剤入り)	14錠 (14錠×1)
			56錠 (14錠×4)
メマンチン塩酸塩 OD錠	:	(プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り)	100錠
10mg「DSEP」		(PTP：乾燥剤入り)	14錠 (14錠×1)
			56錠 (14錠×4)
メマンチン塩酸塩 OD錠	:	(プラスチックボトル：バラ：乾燥剤入り)	100錠
20mg「DSEP」		(PTP：乾燥剤入り)	56錠 (14錠×4)
			112錠 (14錠×8)
メマンチン塩酸塩	:	(分包)	0.25g×14包
ドライシロップ 2%「DSEP」			0.5g×14包
			1g×56包
		(プラスチックボトル：乾燥剤入り)	100g

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質**メマンチン塩酸塩錠「DSEP」**

PTP包装：

P T P :ポリプロピレン、アルミニウム箔

ピロー :アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱 :紙

バラ包装：

ボトル :ポリエチレン

キャップ :ポリエチレン

個装箱 :紙

メマンチン塩酸塩 OD錠「DSEP」

PTP包装：

P T P :ポリプロピレン、アルミニウム箔

ピロー :アルミラミネートフィルム

乾燥剤 :シリカゲル

個装箱 :紙

バラ包装：

ボトル :ポリエチレン

キャップ :ポリエチレン

乾燥剤 :シリカゲル

個装箱 :紙

メマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」

分包包装：

分 包 : アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

個 装 箱 : 紙

ボトル包装：

ボ ト ル : ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン、ポリエチレン

乾 燥 剤 : シリカゲル

個 装 箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

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^{2,3)}、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

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。

メマンチン塩酸塩錠「DSEP」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠「DSEP」

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>7.3 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。</p>
--

【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【解説】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。
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。

メマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」

<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>有効成分</th> <th>ドライシロップ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg</td> <td>0.25g</td> </tr> <tr> <td>10mg</td> <td>0.5g</td> </tr> <tr> <td>15mg</td> <td>0.75g</td> </tr> <tr> <td>20mg</td> <td>1.0g</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>7.4 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。</p>	有効成分	ドライシロップ	5mg	0.25g	10mg	0.5g	15mg	0.75g	20mg	1.0g
有効成分	ドライシロップ									
5mg	0.25g									
10mg	0.5g									
15mg	0.75g									
20mg	1.0g									

【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【解説】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。
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
- 7.3 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。

3. 臨床成績

メマンチン塩酸塩錠「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠「DSEP」及びメマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」は臨床試験を実施していない。

(1)臨床データパッケージ

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	AD ^{c)} における薬物動態試験	AD ^{c)} 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		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態試験	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	○	—	—
	第 I 相試験及び臨床薬理試験	海外	外因性要因を検討した薬物動態試験	利尿薬との薬物相互作用試験	961201/Me.Me	○	—
海外		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	○	—	—
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 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まれた試験

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

※：本インタビューフォームに掲載している試験

(2) 臨床効果

1) 国内成績

- i) 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）。

- ii) 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]

一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)	変化量の差 ^{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]

- iii) 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（5 mg/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。認知機能を評価する SIB-J のスコア変化量の結果を表に示す。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）。

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 ^{注1)}	変化量の差 ^{注2)}
		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]	

注 1) [最終評価時点の値] - [0 週の値]

注 2) [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 ($p=0.0563$)。

2) 外国成績

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を 6 ヶ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⁾。

- i) 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-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	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]

- ii) 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)	変化量の差 ^{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]

- iii) 日常生活動作を評価する ADCS-ADL₁₉ 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-ADL₁₉ 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]

(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。

※: 本剤の承認用法・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。

※: 本剤の承認用法・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⁾

i) 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	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 除外基準（抜粋） <p>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。</p>																																								
用法・用量	<p>プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験</p> <p>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。</p> <p>投与群と投与量及び治験薬の服薬方法</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th>観察期</th> <th colspan="4">用量漸増期</th> <th>用量維持期</th> </tr> <tr> <th>-4~0 週</th> <th>第 1 週</th> <th>第 2 週</th> <th>第 3 週</th> <th>第 4 週</th> <th>第 5~24 週</th> </tr> </thead> <tbody> <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 10mg 群</td> <td>プラセボ</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> <td>10mg</td> <td>10mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>メマンチン塩酸塩 20mg 群</td> <td>プラセボ</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> <td>15mg</td> <td>20mg</td> <td>20mg</td> </tr> </tbody> </table>							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
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	<p>(1)主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <p>(2)副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <p>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。</p>																																								

※ 本剤の承認用法・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。

ii) 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 その他	36 (33.6%) 67 (62.6%)	27 (25.2%) 67 (62.6%)	29 (29.0%) 68 (68.0%)	92 (29.3%) 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	71.18±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

iii) 有効性に関する臨床成績

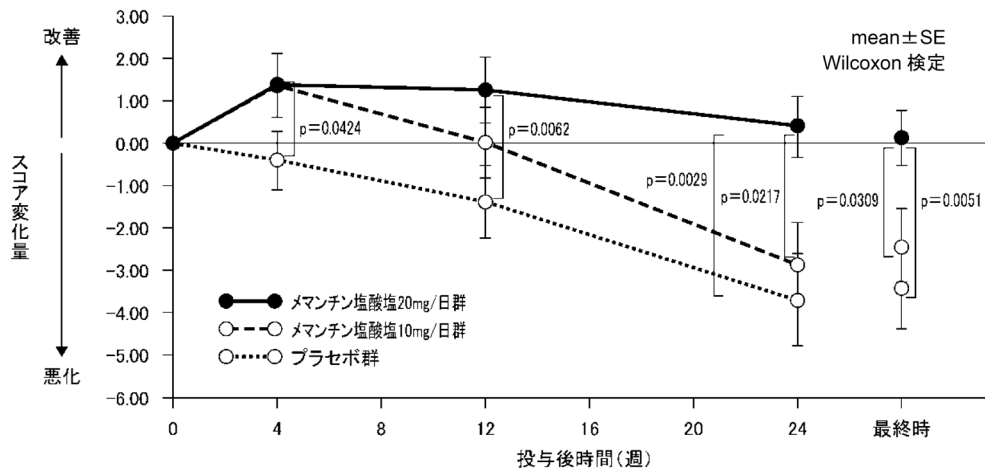
① 認知機能評価スコア変化量の推移

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)

SIB-J スコア変化量の推移

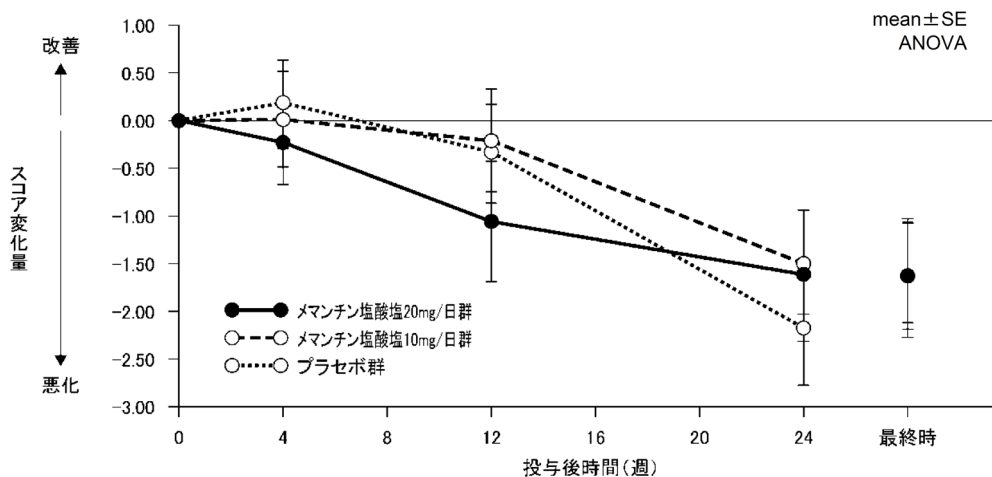


メマンチン塩酸塩 10mg 群 (n)	107	101	97	92	107
メマンチン塩酸塩 20mg 群 (n)	100	96	89	83	100
プラセボ群 (n)	107	104	95	85	107

② 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。

ADCS ADL-J スコア変化量の推移



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

③ 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）。

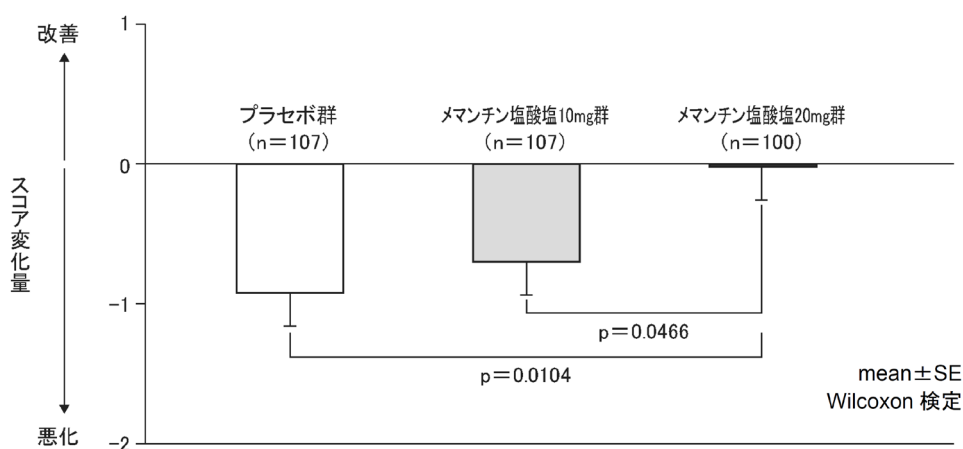
④ 行動・心理症状評価のスコア変化量

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）。

⑤ 簡易認知機能検査のスコア変化量

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。

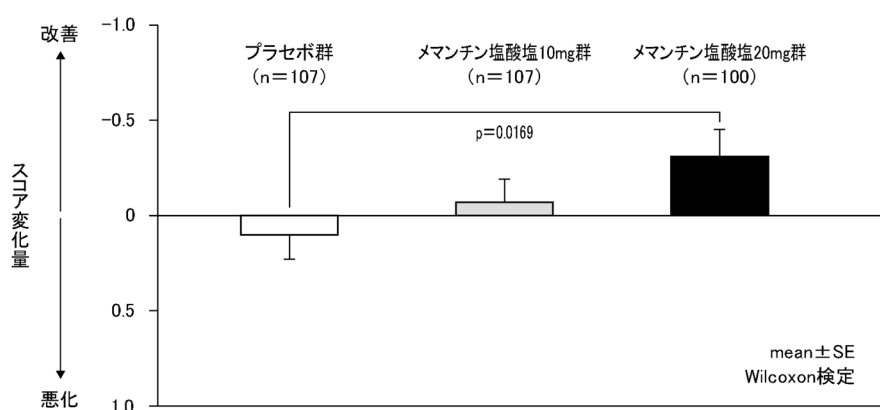
MMSE スコア変化量（投与前～最終時）



⑥ 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。

FAST スコア変化量（投与前～最終時）



iv) 安全性

① 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 : $p=0.8809$)

② 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のあるいは時期依存の傾向は認められなかった。

基本語 (PT)	1 日投与量	第 1 週*		第 2 週*		第 3 週		第 4 週	
		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								

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

斜線のセル：該当せず

③ 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

v) 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及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。

※本剤の承認用法・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⁾

i) 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 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。																																
対象	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 除外基準（抜粋） <p>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。</p> <p>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。</p>																																
用法・用量	<p>プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験</p> <p>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。</p> <p>投与群と投与量及び治験薬の服薬方法</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th>観察期</th> <th colspan="4">用量漸増期</th> <th>用量維持期</th> </tr> <tr> <th>-4~0 週</th> <th>第 1 週</th> <th>第 2 週</th> <th>第 3 週</th> <th>第 4 週</th> <th>第 5~24 週</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>						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	メマンチン塩酸塩群	プラセボ	5mg	10mg	15mg	20mg	20mg
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																											
メマンチン塩酸塩群	プラセボ	5mg	10mg	15mg	20mg	20mg																											
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <p>[下位尺度] Behave-AD（行動・心理症状を評価するスケール）</p> <p>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）</p> <p>MENFIS（認知症の中核症状を評価するスケール）</p> <p>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。</p>																																

ii) 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	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 (5.3%)	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

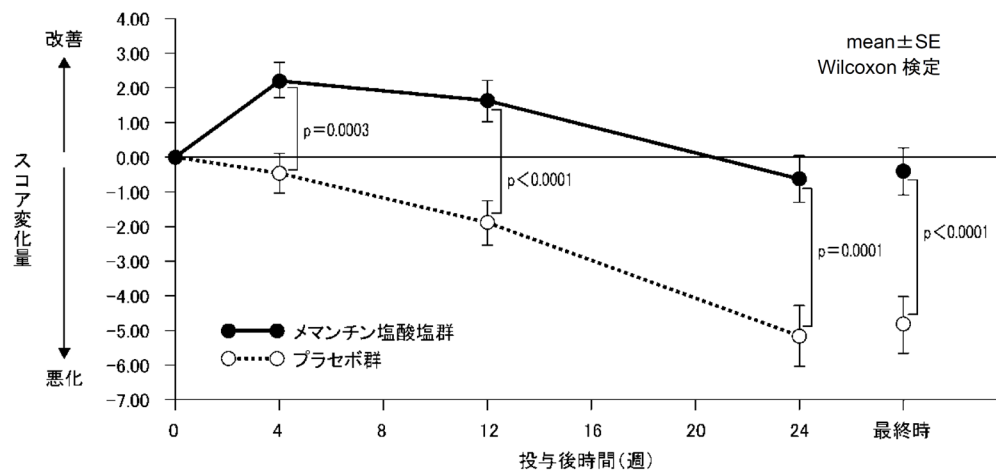
ステージ7a: 6、ステージ7b: 7、ステージ7c: 8、ステージ7d: 9、ステージ7e: 10、ステージ7f: 11

iii) 有効性に関する臨床成績

① 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）

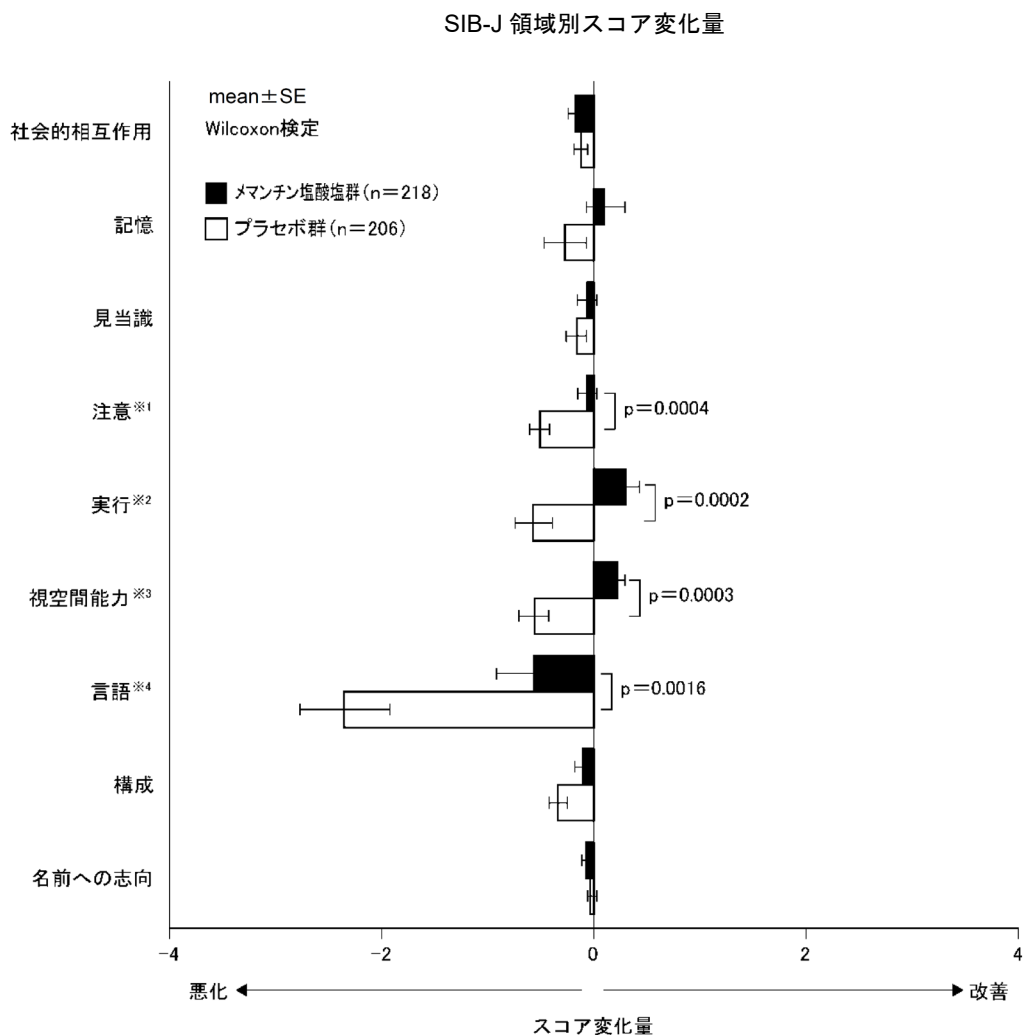
SIB-J スコア変化量の推移



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

②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。



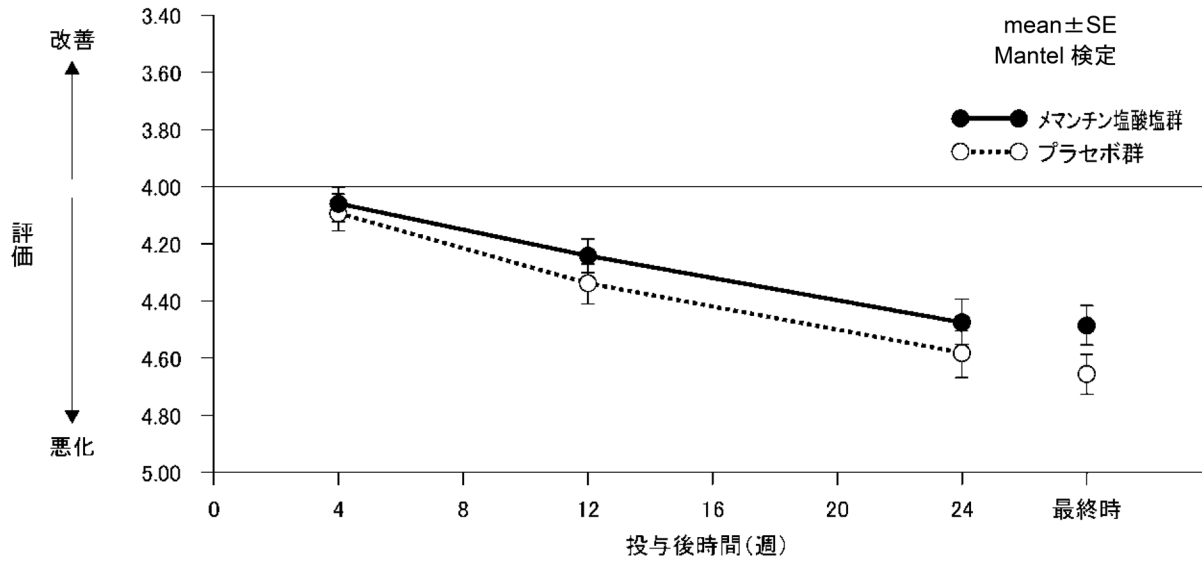
〈国内第Ⅲ相試験の SIB-J で有意差が認められた領域の解説〉

- ※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の評価
- ※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

③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）。

Modified CIBIC plus-J 評価の経時的推移

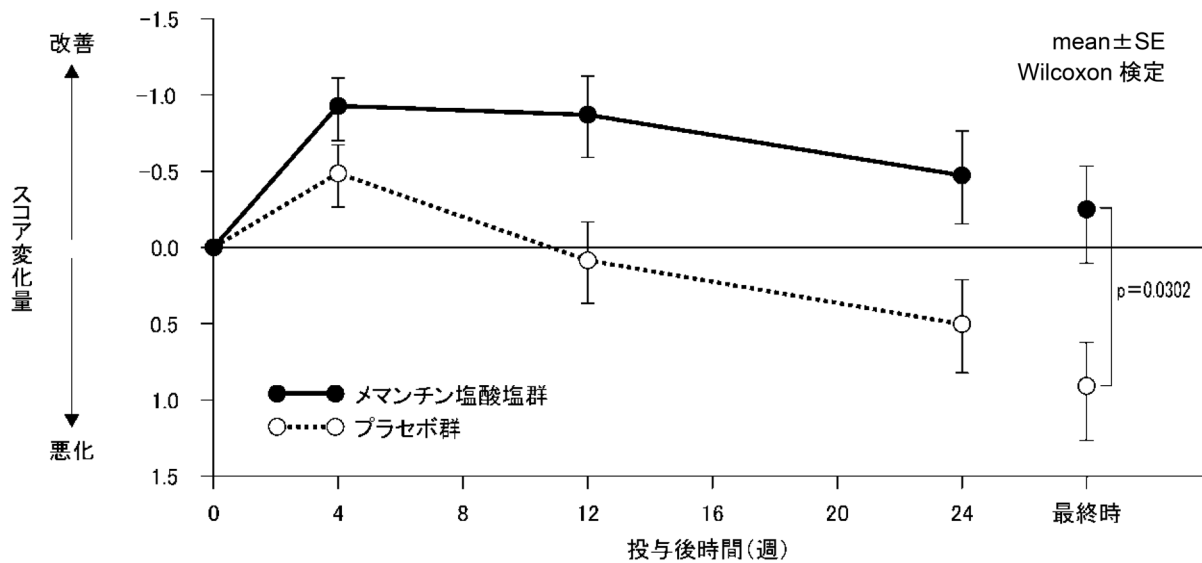


メマンチン塩酸塩群 (n)	212	200	190	217
プラセボ群 (n)	202	190	177	208

④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。

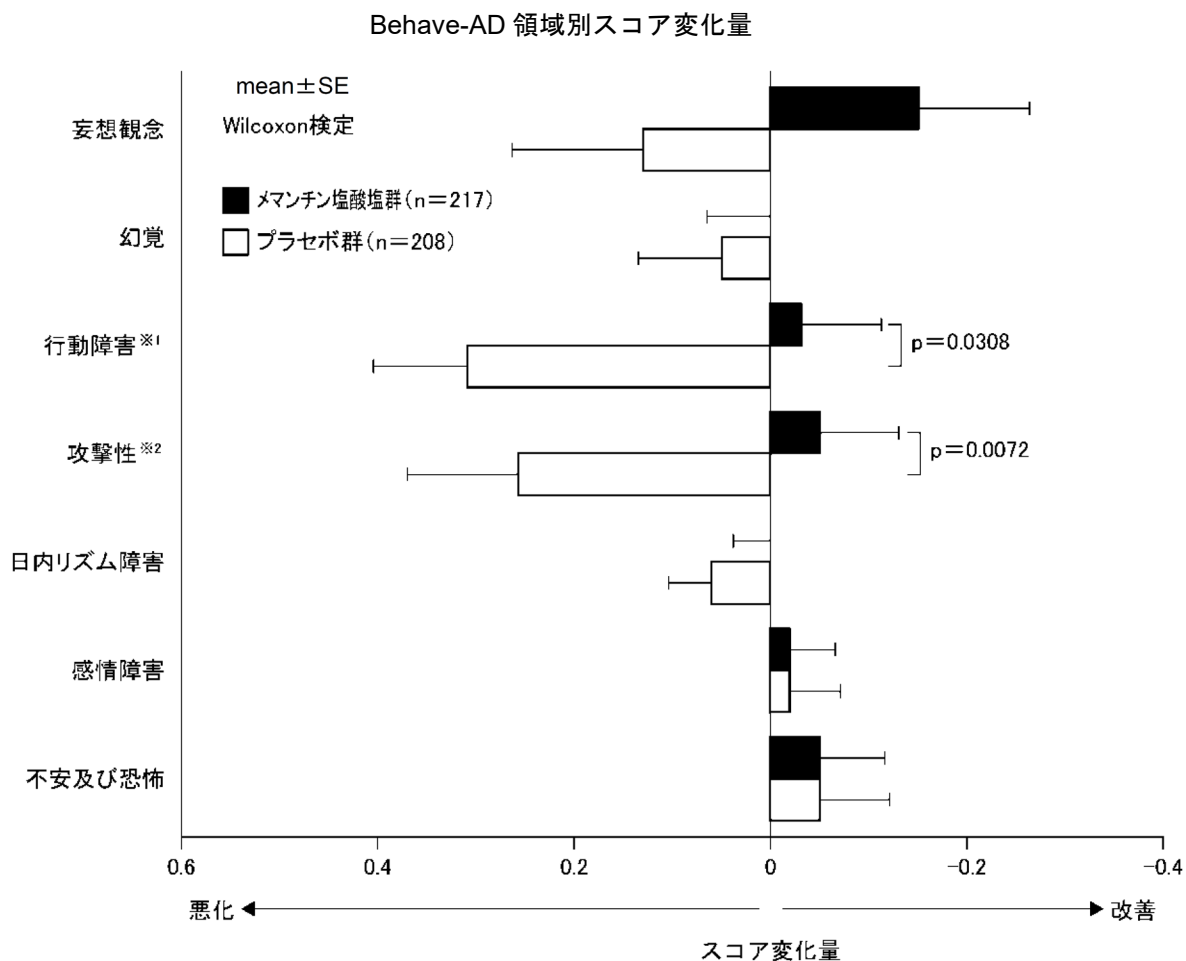
Behave-AD スコア変化量の推移



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

⑤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>

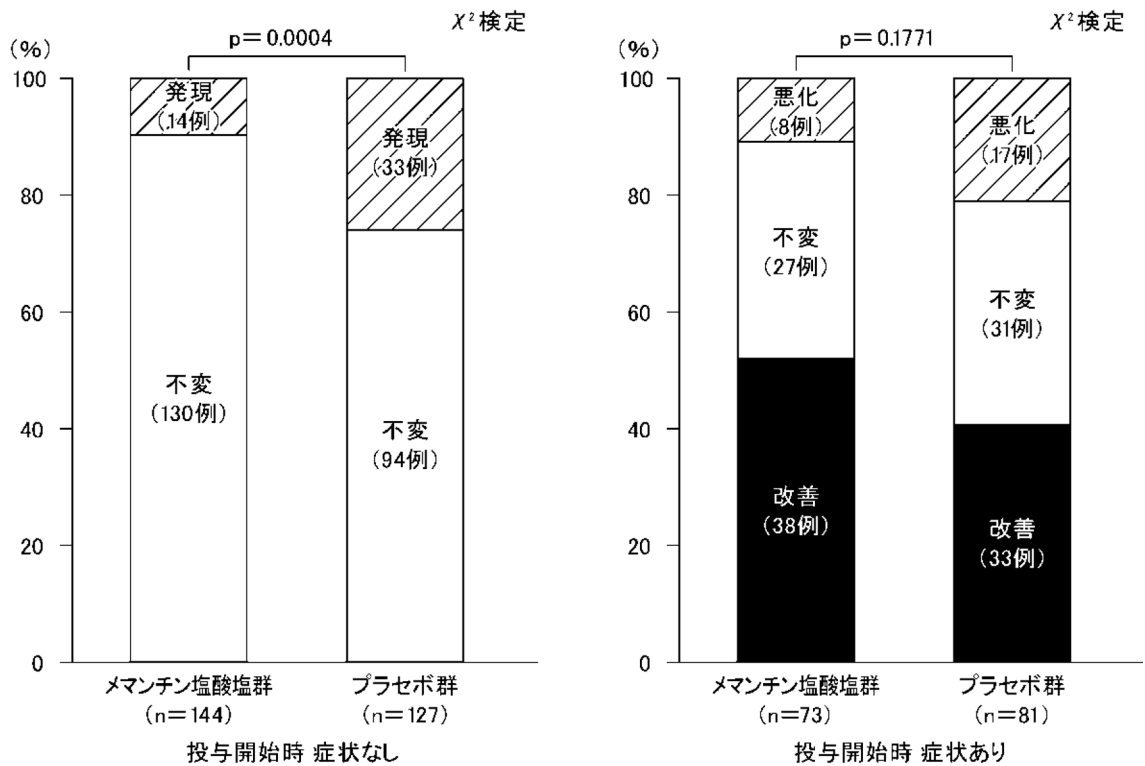
※1：行動障害：徘徊、無目的な行動及び不適切な行動で評価

※2：攻撃性：暴言、威嚇や暴力及び不穏で評価

⑥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。

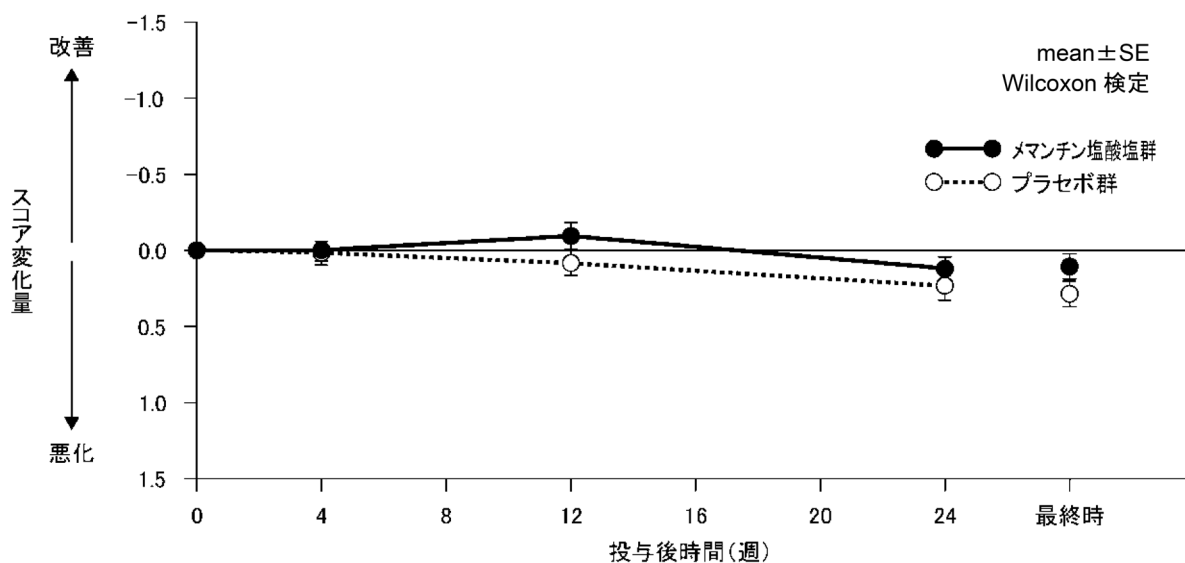
Behave-AD 攻撃性スコアの層別解析



⑦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

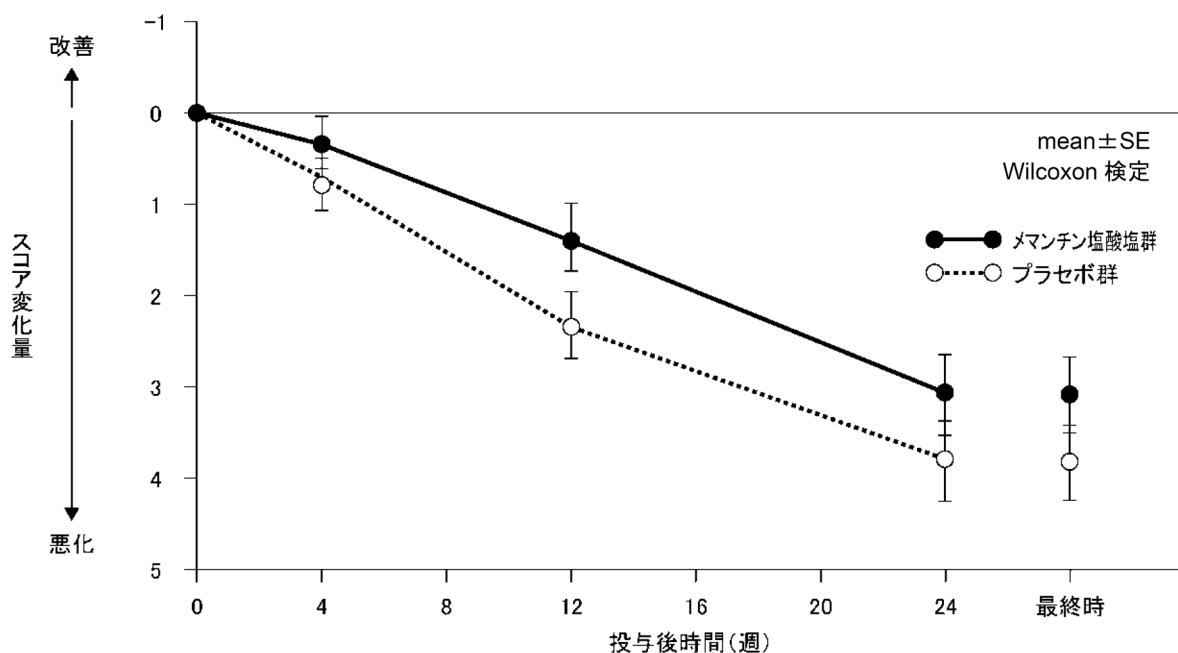


メマンチン塩酸塩群 (n)	218	212	200	190	217
プラセボ群 (n)	207	201	189	176	207

⑧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。

MENFIS 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)	208	202	190	176	208

ii) 安全性

①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%)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 5 例(2.4%)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

②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	
		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

③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

iii) 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⁾

3) 第Ⅲ相試験（海外データ：米国）（MRZ90001-9605）

i) 試験概要

目的	<p>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-ADL₁₉）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。</p>																																		
対象	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DSM-IVかつ NINCDS-ADRDA^注のアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす 注：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 <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<p>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。</p> <p>投与群と投与量及び治験薬の服薬方法</p> <table border="1" data-bbox="427 1283 1458 1518"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">二重盲検期間</th> </tr> <tr> <th>投与群</th> <th>投与時</th> <th>第 1 週</th> <th>第 2 週</th> <th>第 3 週</th> <th>第 4～28 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">プラセボ群</td> <td>朝食後</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td>昼食後</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">メマンチン塩酸塩群</td> <td>朝食後</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> <td>10mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>昼食後</td> <td>プラセボ</td> <td>プラセボ</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> </tr> </tbody> </table>			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
		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	<p>(1)主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CIBIC-plus（全般的臨床症状の評価） ・ ADCS-ADL₁₉（日常生活動作の評価スケール） <p>(2)副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <p>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。</p>																																		

※：本剤の承認用法・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。

ii) 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	mean		
男性			
女性		79 (63%)	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	65.85

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

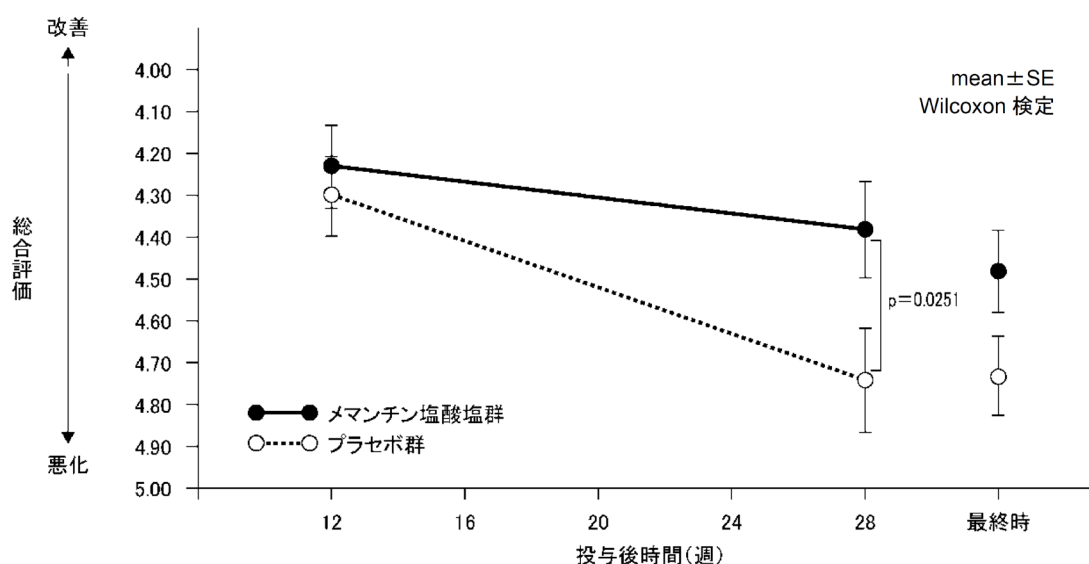
iii) 有効性に関する臨床成績

① 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)。

CIBIC-plus 評価の推移

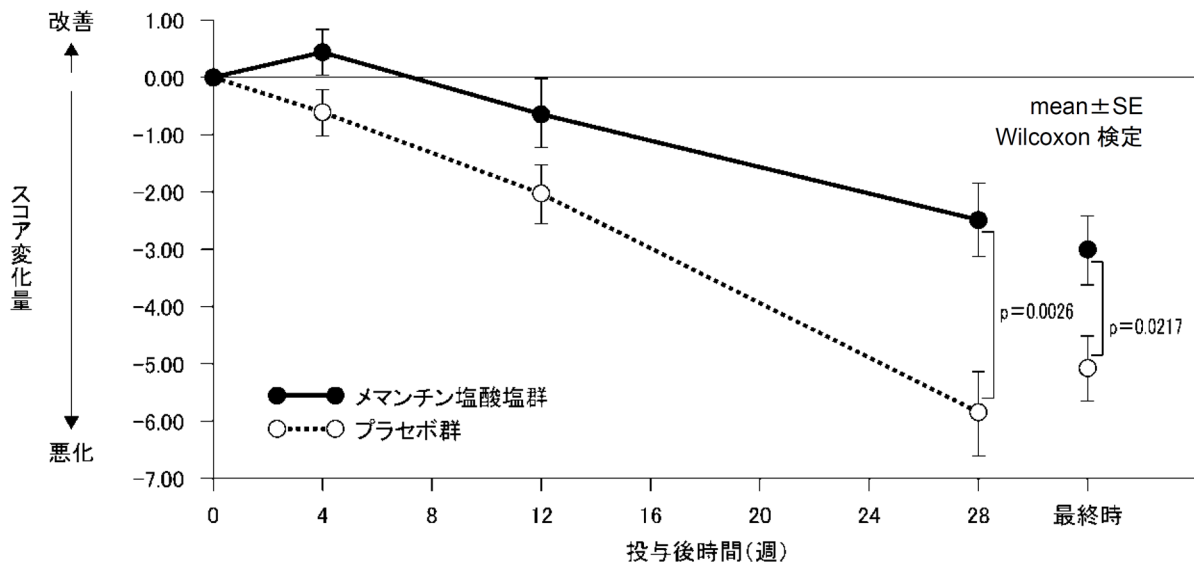


メマンチン塩酸塩群 (n)	107	97	126
プラセボ群 (n)	105	84	126

② 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。

ADCS-ADL₁₉ スコア変化量の推移

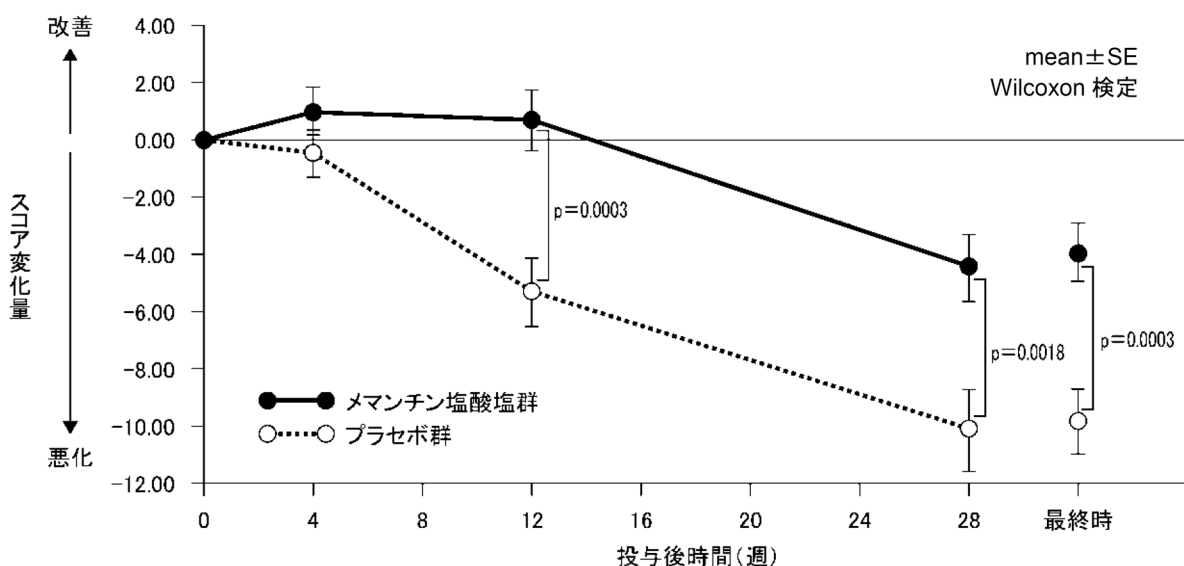


メマンチン塩酸塩群 (n)	126	119	107	97	126
プラセボ群 (n)	126	117	106	84	126

③ 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。

SIB スコア変化量の推移



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

④ 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

iv) 安全性

① 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

② 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に外れた場合
高：正常範囲の上部よりも高い方に外れた場合

③ 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。

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	(%)
中止例数	42	33	29	23
中止理由				
有害事象	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

v) 結論

ADCS-ADL₁₉ 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。

※：本剤の承認用法・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) ドネペジル塩酸塩との併用試験（海外データ：米国）（MEM-MD-02）⁶⁾

i) 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	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ NINCDS-ADRDA のアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす ・ MMSE スコアが 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 ヶ月以上受けている ・ 50 歳以上 <p>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）</p> <p>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）</p> <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 除外基準（抜粋） <p>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。</p> <p>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相当と判断した患者。</p>																																					
用法・用量	<p>無作為化二重盲検試験</p> <p>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。</p> <p>投与群と投与量及び治験薬の服薬方法</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">投与時</th> <th colspan="4">二重盲検期間</th> </tr> <tr> <th>第 1 週</th> <th>第 2 週</th> <th>第 3 週</th> <th>第 4～24 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ドネペジル塩酸塩単独群</td> <td>朝食後</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td>昼食後</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群</td> <td>朝食後</td> <td>5mg</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> <td>10mg</td> </tr> <tr> <td>昼食後</td> <td>プラセボ</td> <td>5mg</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> </tr> </tbody> </table>						投与群	投与時	二重盲検期間				第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4～24 週	ドネペジル塩酸塩単独群	朝食後	プラセボ				昼食後	プラセボ				メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群	朝食後	5mg	5mg	10mg	10mg	昼食後	プラセボ	5mg	5mg	10mg
投与群	投与時	二重盲検期間																																				
		第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4～24 週																																	
ドネペジル塩酸塩単独群	朝食後	プラセボ																																				
	昼食後	プラセボ																																				
メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群	朝食後	5mg	5mg	10mg	10mg																																	
	昼食後	プラセボ	5mg	5mg	10mg																																	
評価項目	<p>(1)主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SIB（認知機能の評価スケール） ・ ADCS-ADL₁₉（日常生活動作の評価スケール） <p>(2)副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <p>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。</p>																																					

※：本剤の承認用法・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。

ii) 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%)	67(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

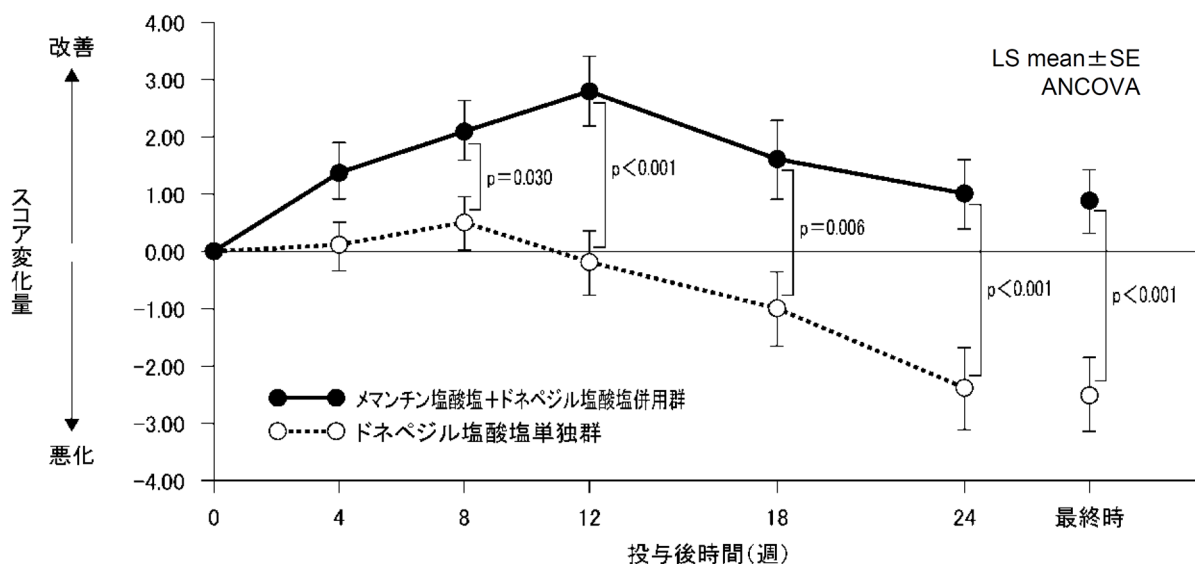
iii) 有効性に関する臨床成績

① 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



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

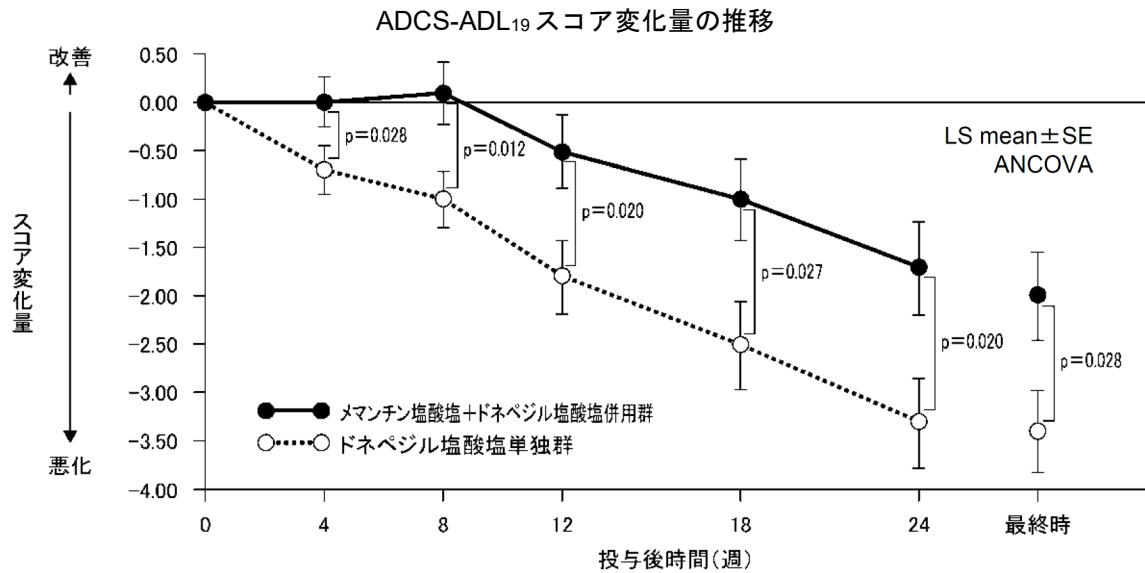
LS mean±SE：最小二乗平均値±標準偏差

ANCOVA：共分散分析

② 日常生活動作評価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。

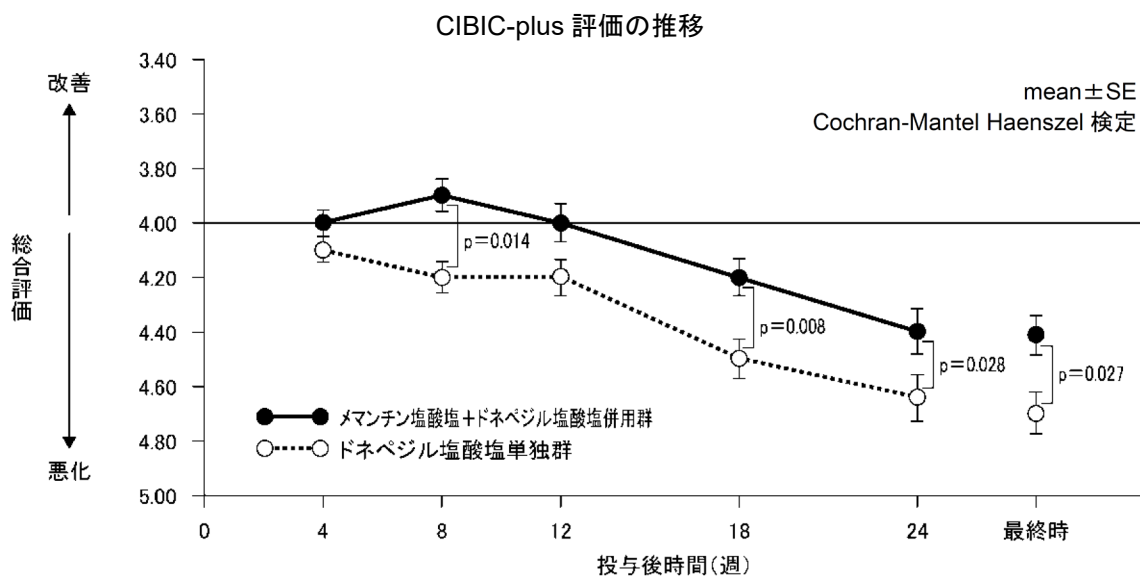
投与 24 週後はメマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群-1.7 点、ドネペジル塩酸塩単独群-3.3 点、最終時においてもメマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群-2.0 点、ドネペジル塩酸塩単独群-3.4 点で有意差が認められた。



	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

③ 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。

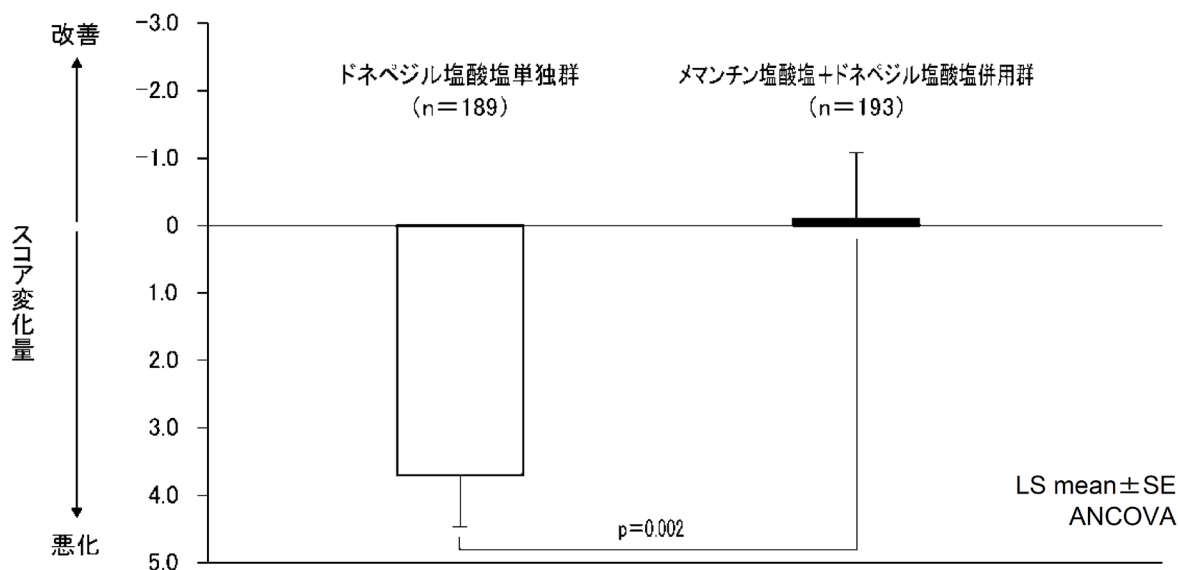


	0	4	8	12	18	24	最終時
メマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群 (n)	197	190	182	180	172	172	198
ドネペジル塩酸塩単独群 (n)	194	181	170	164	152	152	196

④ 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。

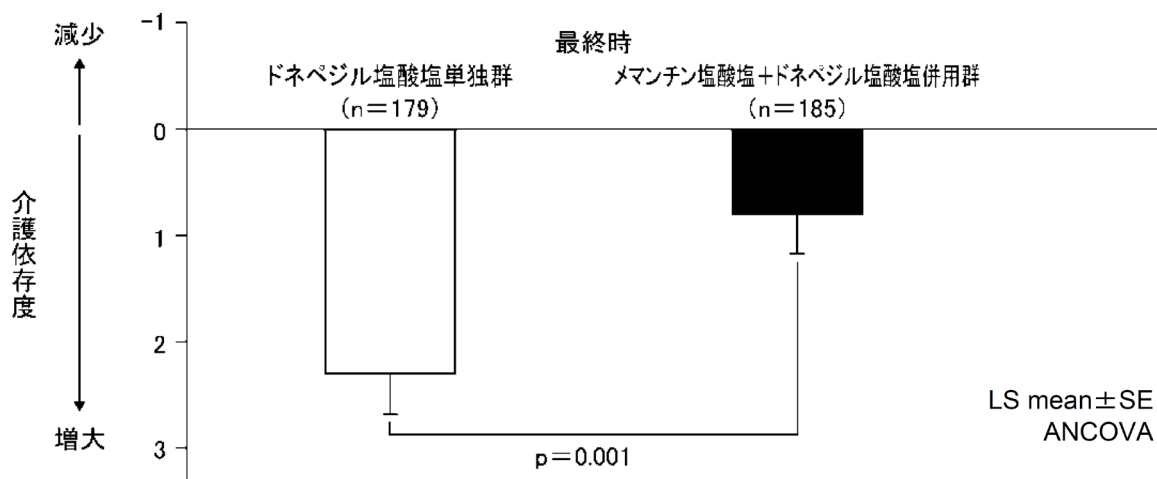
NPI スコア変化量（投与前～最終時）



⑤ 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



iv) 安全性

① 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

副作用名	D ^{*1)} 単独群 (n=201)	M ^{*2)} +D ^{*1)} 併用群 (n=202)	副作用名	D ^{*1)} 単独群 (n=201)	M ^{*2)} +D ^{*1)} 併用群 (n=202)
副作用合計例数	60 (29.9)	68 (33.7)	ALT (GPT) 増加	1 (0.5)	3 (1.5)
自律神経系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	代謝・栄養障害	5 (2.5)	6 (3.0)
発汗量増加	1 (0.5)	1 (0.5)	脱水症	0 (0.0)	2 (1.0)
一般的全身障害	16 (8.0)	17 (8.4)	体重減少	2 (1.0)	0 (0.0)
転倒	7 (3.5)	5 (2.5)	体重増加	0 (0.0)	3 (1.5)
傷害	2 (1.0)	2 (1.0)	高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.5)	3 (1.5)	NPN増加	1 (0.5)	1 (0.5)
疲労	4 (2.0)	4 (2.0)	BUN増加	0 (0.0)	1 (0.5)
無力症	4 (2.0)	4 (2.0)	高血糖症	1 (0.5)	0 (0.0)
失神	2 (1.0)	2 (1.0)	低蛋白血症	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	0 (0.0)	1 (0.5)	口渇	1 (0.5)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.5)	筋骨格系障害	3 (1.5)	4 (2.0)
状態悪化	0 (0.0)	1 (0.5)	関節痛	0 (0.0)	2 (1.0)
心血管障害	1 (0.5)	3 (1.5)	背部痛	1 (0.5)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.5)	3 (1.5)	筋肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
中枢・末梢神経障害	21 (10.4)	26 (12.9)	関節痛	1 (0.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	13 (6.5)	12 (5.9)	関節症	0 (0.0)	1 (0.5)
頭痛	3 (1.5)	9 (4.5)	腱障害	0 (0.0)	1 (0.5)
振戦	4 (2.0)	2 (1.0)	新生物	0 (0.0)	1 (0.5)
歩行障害	0 (0.0)	3 (1.5)	乳房悪性新生物 (女性)	0 (0.0)	1 (0.5)
運動失調	1 (0.5)	0 (0.0)	血小板・出血・凝固障害	1 (0.5)	1 (0.5)
運動機能低下	0 (0.0)	1 (0.5)	鼻出血	1 (0.5)	1 (0.5)
失語症	0 (0.0)	1 (0.5)	精神障害	29 (14.4)	28 (13.9)
脳血管障害	1 (0.5)	0 (0.0)	激越	13 (6.5)	8 (4.0)
痙攣	1 (0.5)	0 (0.0)	錯乱状態	1 (0.5)	8 (4.0)
協調運動障害	1 (0.5)	0 (0.0)	うつ病	3 (1.5)	1 (0.5)
筋緊張亢進症	0 (0.0)	1 (0.5)	傾眠	4 (2.0)	5 (2.5)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)	食欲不振	2 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害	15 (7.5)	15 (7.4)	不安	4 (2.0)	0 (0.0)
下痢	6 (3.0)	5 (2.5)	妄想	4 (2.0)	2 (1.0)
便失禁	3 (1.5)	0 (0.0)	幻覚	1 (0.5)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)	4 (2.0)	不眠症	2 (1.0)	3 (1.5)
便秘	1 (0.5)	2 (1.0)	神経過敏	1 (0.5)	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	2 (1.0)	人格障害	2 (1.0)	1 (0.5)
悪心	4 (2.0)	0 (0.0)	認知障害	0 (0.0)	1 (0.5)
ディスペプシア	1 (0.5)	2 (1.0)	情緒不安定	2 (1.0)	1 (0.5)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.5)	攻撃的反応	1 (0.5)	1 (0.5)
鼓腸 (膨満)	1 (0.5)	1 (0.5)	無関心	0 (0.0)	1 (0.5)
排便習慣の変化	0 (0.0)	1 (0.5)	アルツハイマー型 認知症	0 (0.0)	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	神経症	1 (0.5)	0 (0.0)
胃食道逆流症	0 (0.0)	1 (0.5)	食欲増進	0 (0.0)	1 (0.5)
消化器モニリア症	0 (0.0)	1 (0.5)	譫妄	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	4 (2.0)	1 (0.5)	異常な夢	1 (0.5)	0 (0.0)
徐脈	2 (1.0)	0 (0.0)	精神病	0 (0.0)	1 (0.5)
心房細動	1 (0.5)	0 (0.0)	赤血球障害	0 (0.0)	3 (1.5)
不整脈	1 (0.5)	0 (0.0)	貧血	0 (0.0)	3 (1.5)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)	生殖器障害	1 (0.5)	0 (0.0)
肝・胆道系障害	2 (1.0)	0 (0.0)	不能	1 (0.5)	0 (0.0)
肝酵素増加	1 (0.5)	0 (0.0)	呼吸器系障害	3 (1.5)	3 (1.5)
AST (GOT) 増加	1 (0.5)	0 (0.0)	上気道感染症	1 (0.5)	0 (0.0)

V. 治療に関する項目

副作用名	D ^{*1)} 単独群 (n=201)	M ^{*2)} + D ^{*1)} 併用群 (n=202)
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・皮膚附属器障害	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)

※1：D：ドネペジル塩酸塩

※2：M：メマンチン塩酸塩

副作用名	D ^{*1)} 単独群 (n=201)	M ^{*2)} + D ^{*1)} 併用群 (n=202)
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)
腎機能障害	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 (%)

② 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。

副作用の種類	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	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

v) 結論

有効性について、主要評価項目である SIB 及び ADCS-ADL₁₉、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。

※：本剤の承認用法・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)

i) 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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

※: 本剤の承認用法・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。

ii) 患者背景

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

iii) 有効性に関する臨床成績

該当しない

iv) 安全性

①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。

②投与中止率

投与中止率及び中止理由を下記に示す。

	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 週間を超える休薬）	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

v) 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。

※：本剤の承認用法・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) 患者別・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験⁷⁾

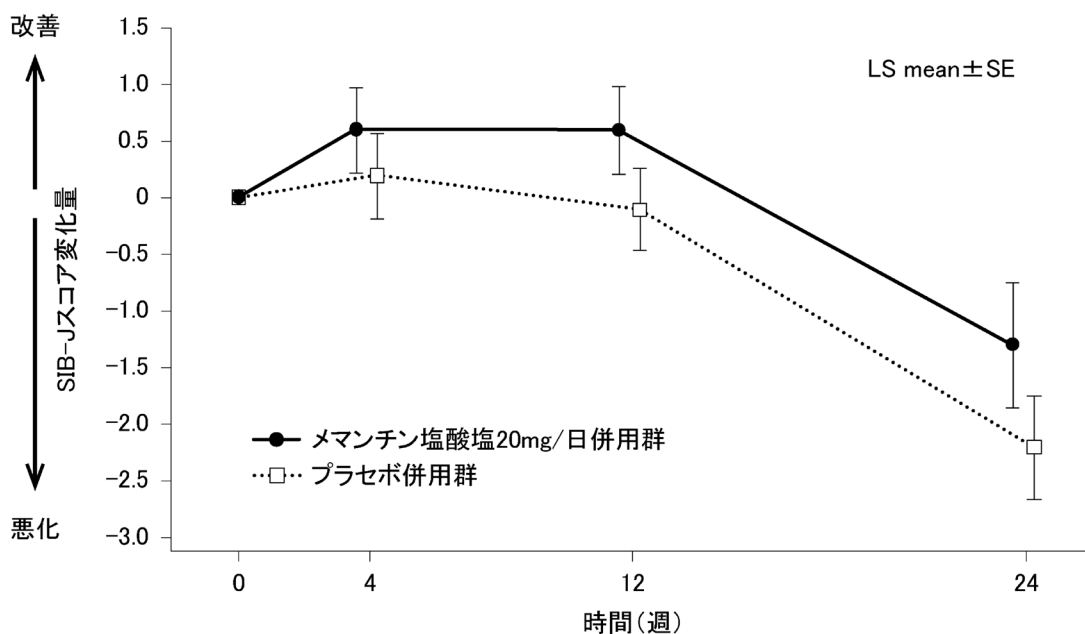
製造販売後臨床試験

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。

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）。

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

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。

1) NMDA 受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

- i) ラット大脳皮質神経細胞膜画分の NMDA 受容体チャネルに対して、選択的で低親和性の結合を示した。
- ii) 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膜電位依存性の阻害作用を示し、その作用の発現及び消失は速やかであった⁸⁾。
- iii) 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 IC₅₀ 値付近ではほとんど影響しなかった。

2) 学習障害抑制作用

メマンチン塩酸塩投与により、次の作用が認められた。

- i) ラット海馬へのアミロイド β_{1-40} 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抑制した。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった。
- ii) 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。
- iii) ラットに高用量（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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

メマンチン塩酸塩錠「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠「DSEP」及びメマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。

1. 血中濃度の推移

(1)治療上有効な血中濃度

「VII.1.(3) 2) 反復投与」の項を参照

(2)最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3) 1) 単回投与」の項を参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度

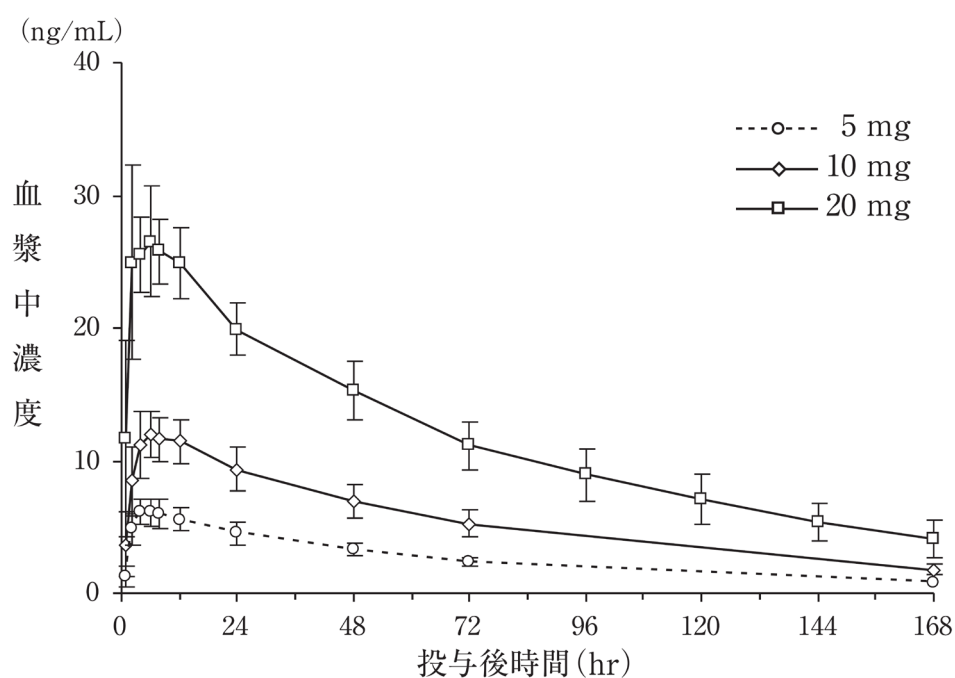
1)単回投与

i) 健康成人

①メマンチン塩酸塩錠

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩 5、10 及び 20mg 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

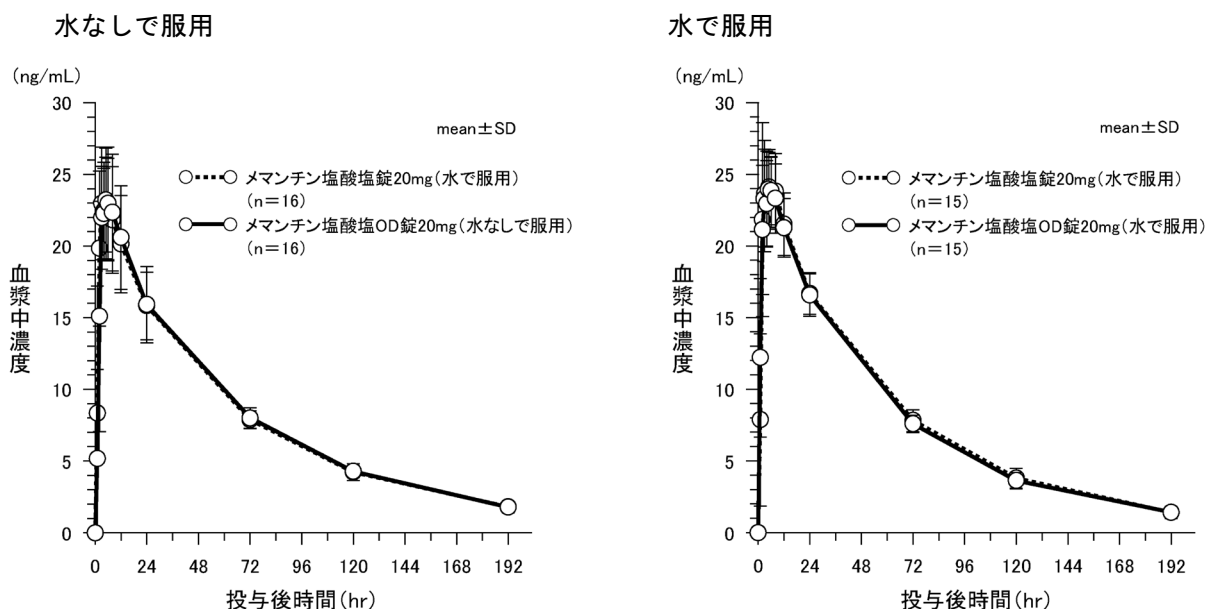
投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _∞ (ng/mL)	t _{1/2} (hr)
5mg	6	6.86 ± 0.66	5.3 ± 2.1	489.4 ± 51.0	55.3 ± 6.4
10mg	6	12.18 ± 1.68	5.3 ± 1.6	1,091.7 ± 172.7	63.1 ± 11.8
20mg	6	28.98 ± 3.65	6.0 ± 3.8	2,497.6 ± 482.8	71.3 ± 12.6

(mean ± S.D.)

② メマンチン塩酸塩 OD 錠

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)}。

メマンチン塩酸塩 OD 錠単回経口投与時の血漿中薬物濃度推移



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血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-192h} (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±S.D.)

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血漿中薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-192h} (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±S.D.)

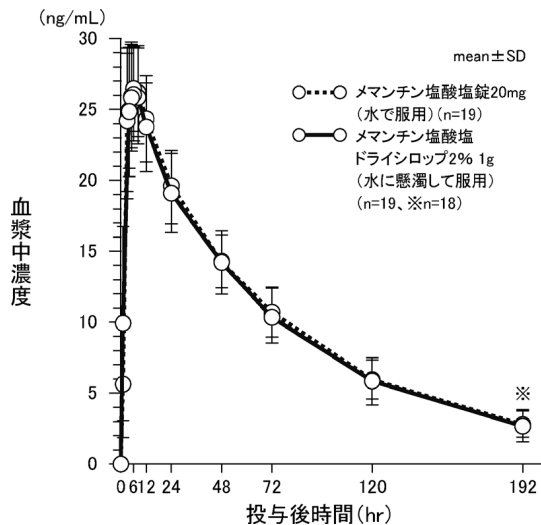
※1) 本生物学的同等性試験は、「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成13年5月31日医薬審発第783号）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成9年12月22日医薬審第487号）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成18年11月24日薬食審査発第1124004号）別紙2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』及び『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライ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

③ メマンチン塩酸塩ドライシロップ

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)}

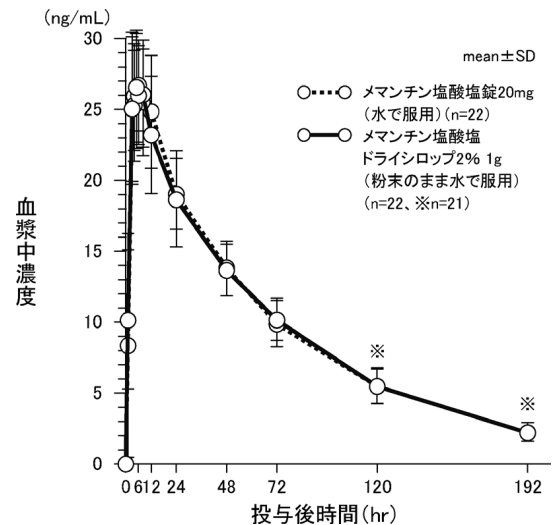
単回経口投与時の血漿中濃度推移

（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 _{0-192h} (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 _{0-192h} (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)

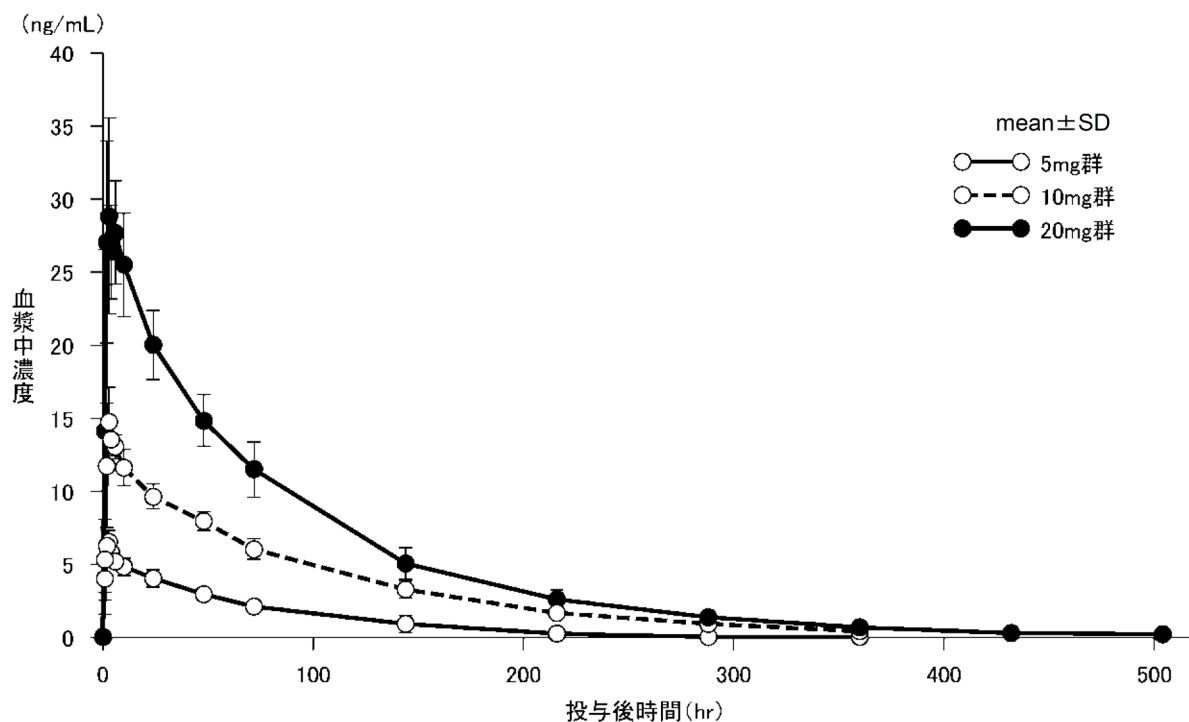
※2) : 本生物学的同等性試験は、『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」

(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。

ii) 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

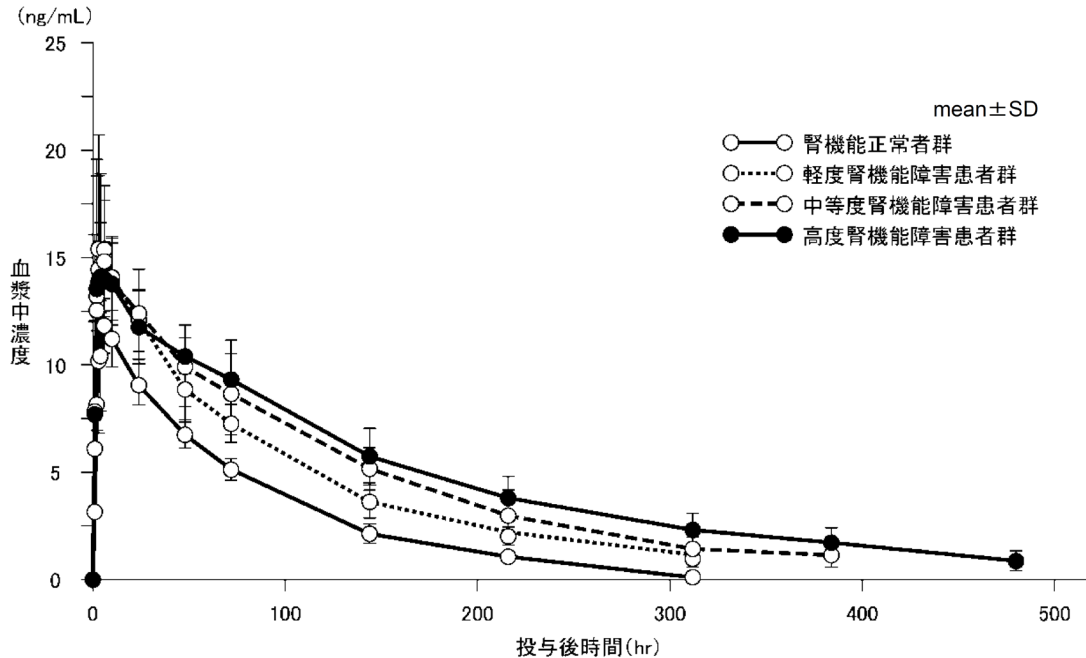
※：全身クリアランス

(mean±S.D.)

iii) 腎機能障害患者

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)	Cmax (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	累積尿中排泄量(%) ※1	CL/F (mL/min)	CL _r ※2 (mL/min)	Vd/F※3 (L)
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

※1: 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

(mean±S.D.)

※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ンクリアランス (Ccr) 推定値の算出方法:

男性: $Ccr = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / [72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}]$

女性: $Ccr = 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / [72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}]$

iv) 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)
Cmax (ng/mL)	21.82±5.35	21.06±5.42
Tmax (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
CLr (mL/min)	86.70±17.93	86.53±30.65
Vd/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

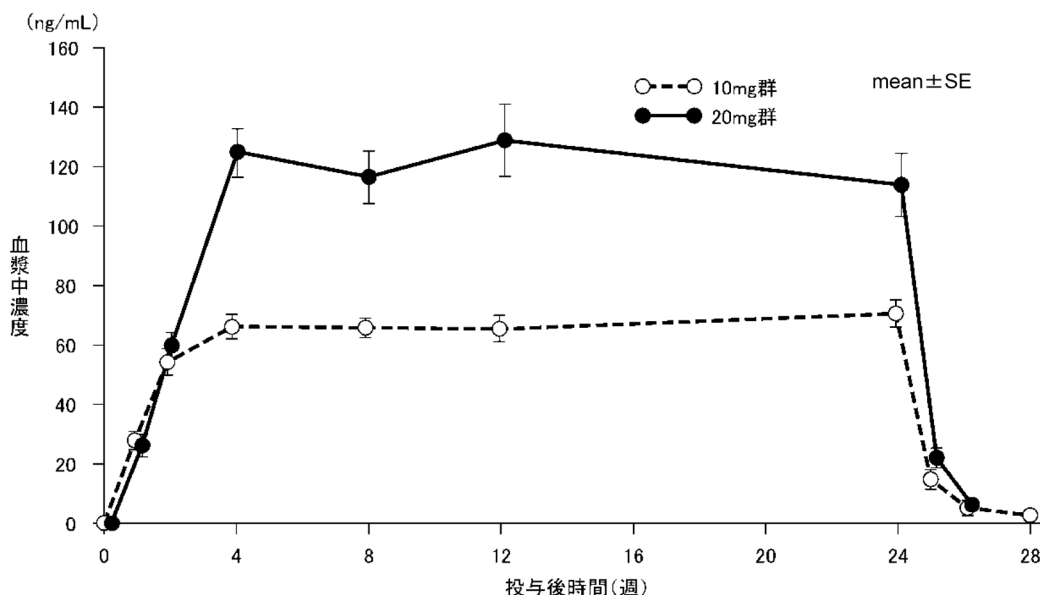
※：投与 336 時間後までの累積尿中排泄率

(mean±S.D.)

2) 反復投与

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中濃度推移



	前観察時 (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 0.00± 0.00	n=11 27.88± 8.14	n=10 54.44± 12.73	n=11 65.87± 13.55	n=11 65.54± 11.96	n=11 64.77± 15.00	n=11 69.76± 17.56	n=11 14.54± 6.76	n=10 3.88± 2.55	n=1 2.11
20mg/ 日群	n=12 0.00± 0.00	n=12 26.13± 6.16	n=12 58.84± 16.89	n=11 124.35 ±28.63	n=11 116.46 ±28.47	n=10 127.83 ±41.75	n=10 112.94 ±34.50	n=8 21.54± 9.71	n=10 5.31± 3.10	—

単位：ng/mL (mean±S.D.)

(4)中毒域

該当資料なし

<参考：外国人データ>

「Ⅷ. 13. 過量投与」の項参照

(5)食事・併用薬の影響

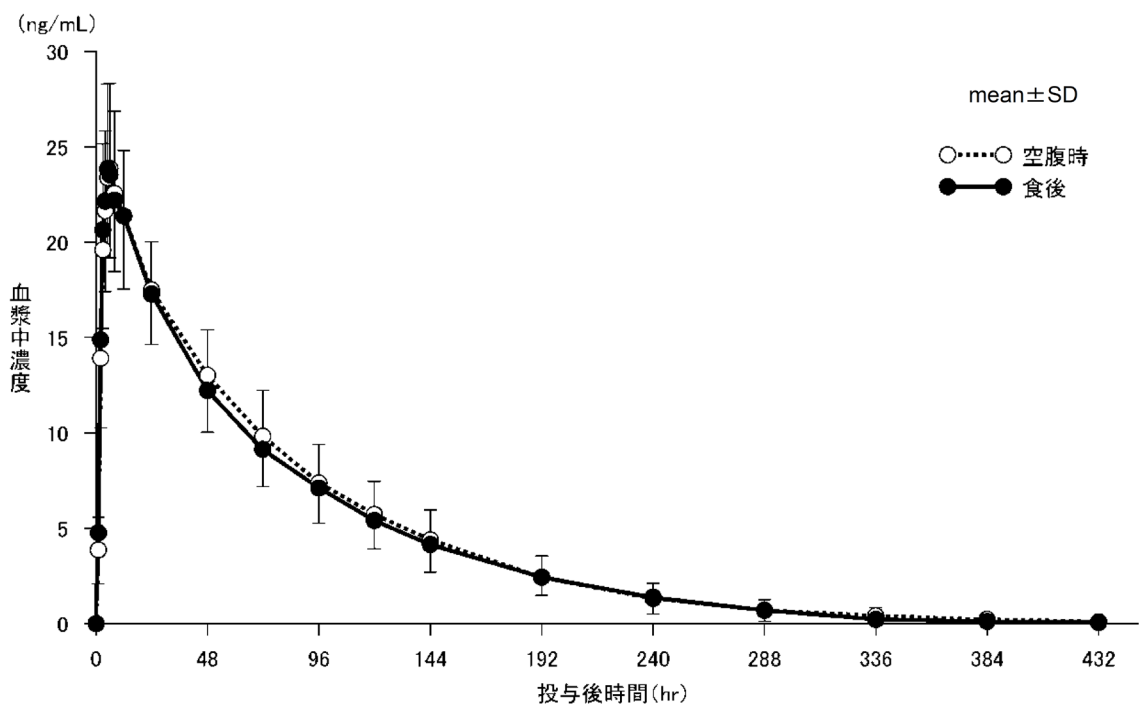
1) 食事による影響

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、Cmax 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
Cmax (ng/mL)	24.4±4.4	24.7±4.4	0.98,1.05
Tmax (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±S.D.)

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)
Cmax (ng/mL)	12.8±2.4	13.0±2.0
Tmax (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±S.D.)

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)
Cmax (ng/mL)	49.1±14.5	55.4±18.0
Tmax (hr)	3.4±1.5	3.3±1.7
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	857.6±246.5	934.4±249.5

(mean±S.D.)

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血漿中濃度が低下することが示された。

※：ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン (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)
Cmax,24 ^{※1)} (ng/mL)	100.67±21.30	246.04±71.02	88.37±54.11 787.65±281.89	106.15±24.55	199.30±52.52	91.85±52.56 855.44±335.95
Tmax,24 ^{※2)} (hr)	4.45±2.57	2.18±0.64	1.28±0.65 1.48±0.67	3.78±1.57	1.93±0.52	1.15±0.88 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 3,400.10±679.69	2104.04±496.14	1,219.57±271.61	334.32±149.10 3,512.17±863.48

(mean±S.D.)

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)
Cmax (ng/mL)	29.3±5.4	27.9±5.9
Tmax (hr)	4.8±1.7	6.0±2.2
AUC _∞ (ng·hr/mL)	2,1070.2±443.8	2,063.1±478.9
t _{1/2} (hr)	59.2±12.2	56.4±12.2

(mean±S.D.)

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)
Cmax (ng/mL)	64.6±20.9	66.4±23.4
Tmax (hr)	2.9±0.8	2.7±0.9
AUC ₁₂ (ng·hr/mL)	289.9±90.0	284.2±77.3

(mean±S.D.)

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)
Cmax (ng/mL)	640.5±100.5	662.6±129.2
Tmax (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±S.D.)

④ワルファリン

健康成人 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)
Cmax (ng/mL) ^{a)}	1,474	1,486	1,487	1,494
Tmax (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

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

K_a(hr⁻¹)=1.22（母集団薬物動態解析による推定値）

(3)消失速度定数

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「DSEP」：0.01238±0.00237h⁻¹ (n=18) (mean±SD) (健康成人単回投与)メマンチン塩酸塩錠 10mg 「DSEP」：0.01222±0.00220h⁻¹ (n=18) (mean±SD) (健康成人単回投与)

(4)クリアランス

「VII. 1.(3). iii) 腎機能障害患者」の項を参照

(5)分布容積

「VII. 1.(3). iii) 腎機能障害患者」の項を参照

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 吸収率

該当資料なし

5. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>

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（ウサギ）>

妊娠中のウサギに¹⁴C-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（ラット）>

授乳期のSD系のラットに¹⁴C-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。

(4)髄液への移行性

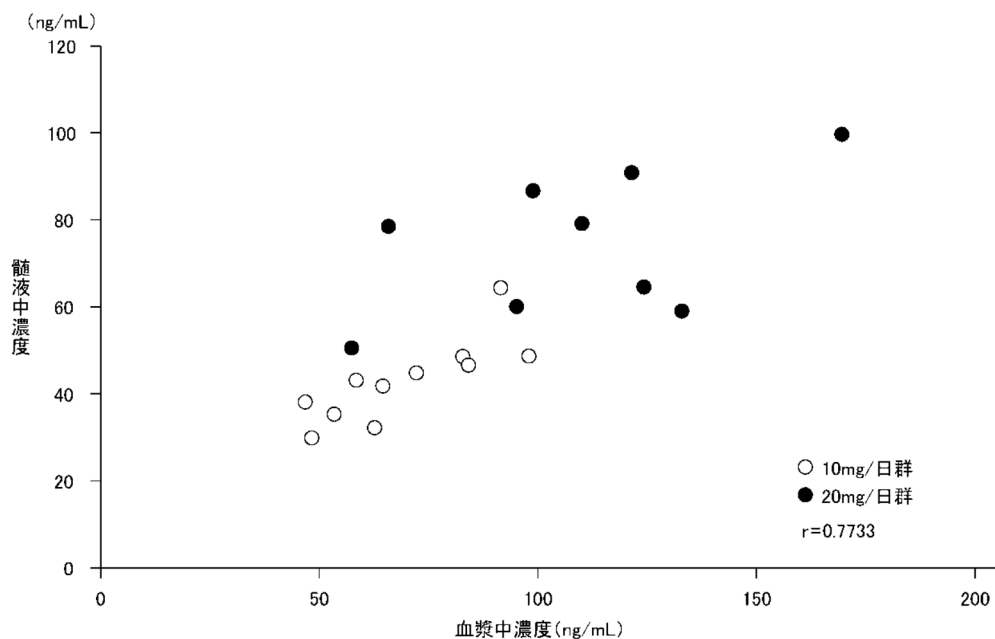
アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を維持用量として10mg又は20mg朝食後反復経口投与したとき、20～24週後の髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の0.63、0.72倍であり、投与量によらず一定の比率で髄液への移行を示した。

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。

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±S.D.)

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

※ : 40mg は承認外用量 (「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

<参考: 動物 (ラット) >

ラットに ¹⁴C-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。

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro における ¹⁴C-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

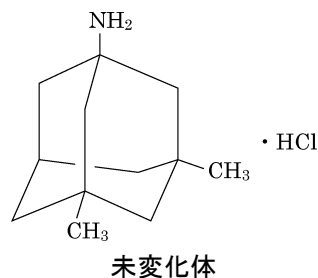
	メマンチン濃度 (μ mol/L)				
	0.5	1	2	5	10
結合率 (%)	43.7	45.3	43.5	42.3	41.9

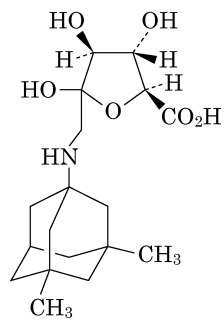
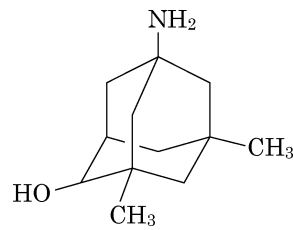
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

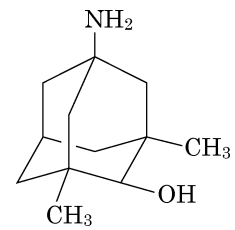
1) 単回投与

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。



グルダントン体^{注)}

6-ヒドロキシ体



4-ヒドロキシ体

注) グルダントン体：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トン体 (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) 代謝に関する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

1) ヒトのチトクローム P450 発現ヒト肝細胞を用いた代謝

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 10 μ mol/L

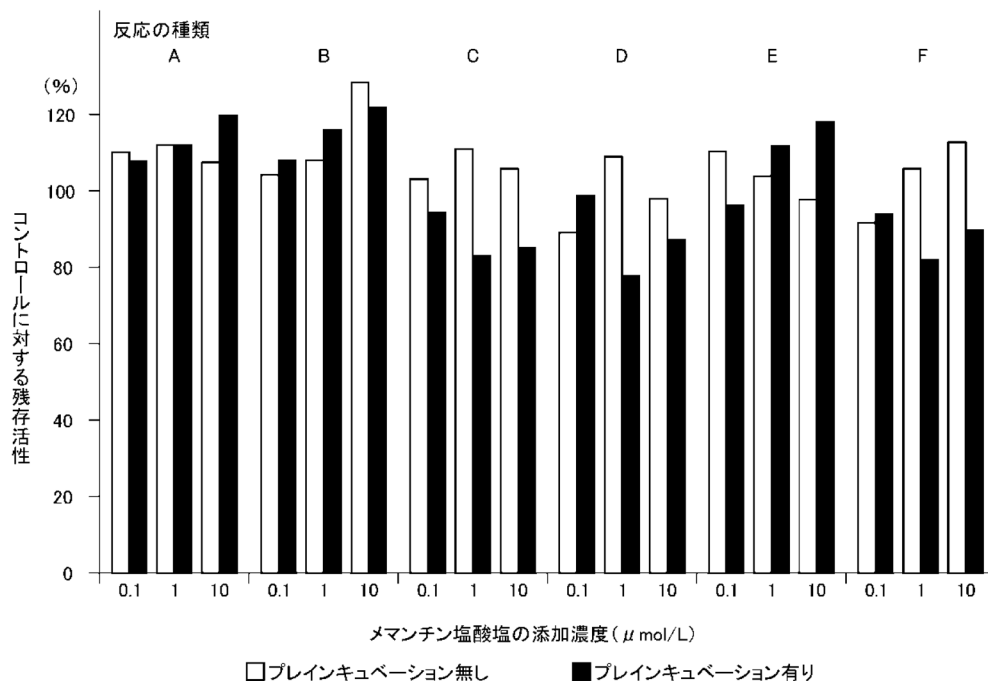
その他の CYP 分子種では 100 μ mol/L

2) ヒトの肝細胞を用いた酵素誘導

0.1、1.0 及び 10 μ mol/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。10 μ mol/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

臨床用量における血漿中濃度付近 ($1 \mu\text{mol/L}$) 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: 動物 (ラット、ヒヒ)、外国人データ>

ラット、ヒヒ及びヒトに $[^{14}\text{C}]$ -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その比率

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 ($\text{IC}_{50}=19.95 \mu\text{mol/L}$, $\text{K}_i=9.07 \mu\text{mol/L}$) 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 ($\text{IC}_{50}>30 \mu\text{mol/L}$)。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

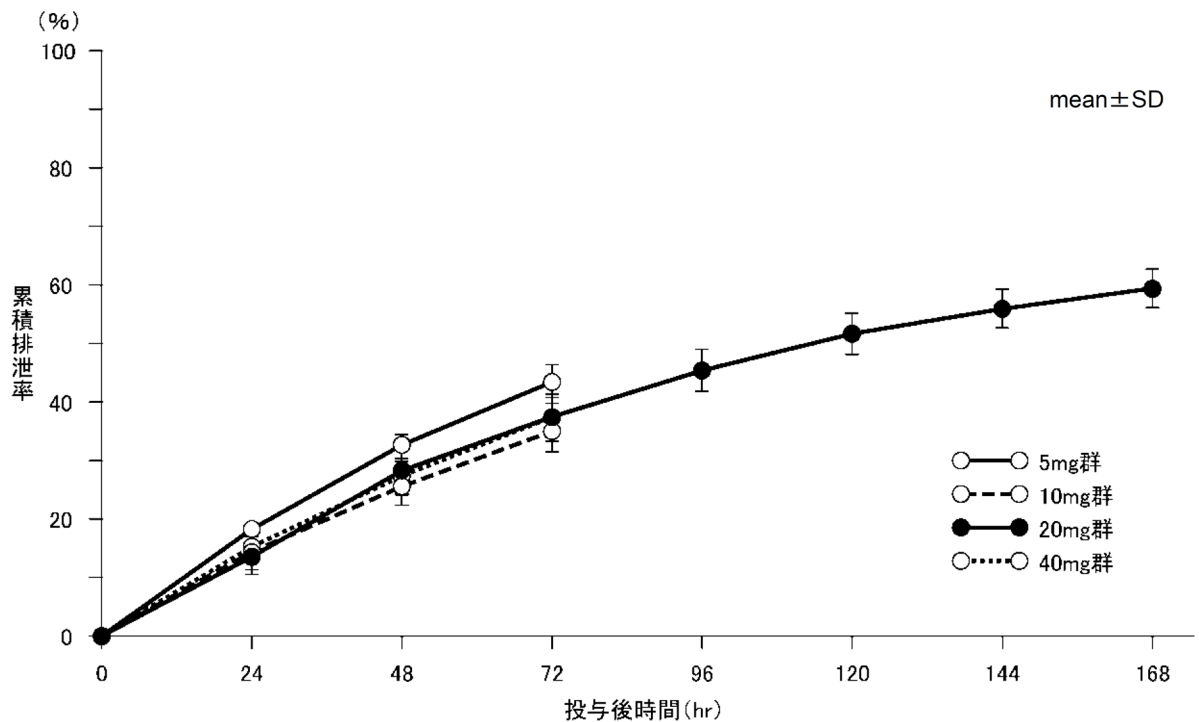
1) 健康成人男性

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



※：40mg は承認外用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

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 ¹⁴C-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 3.2 ± 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。

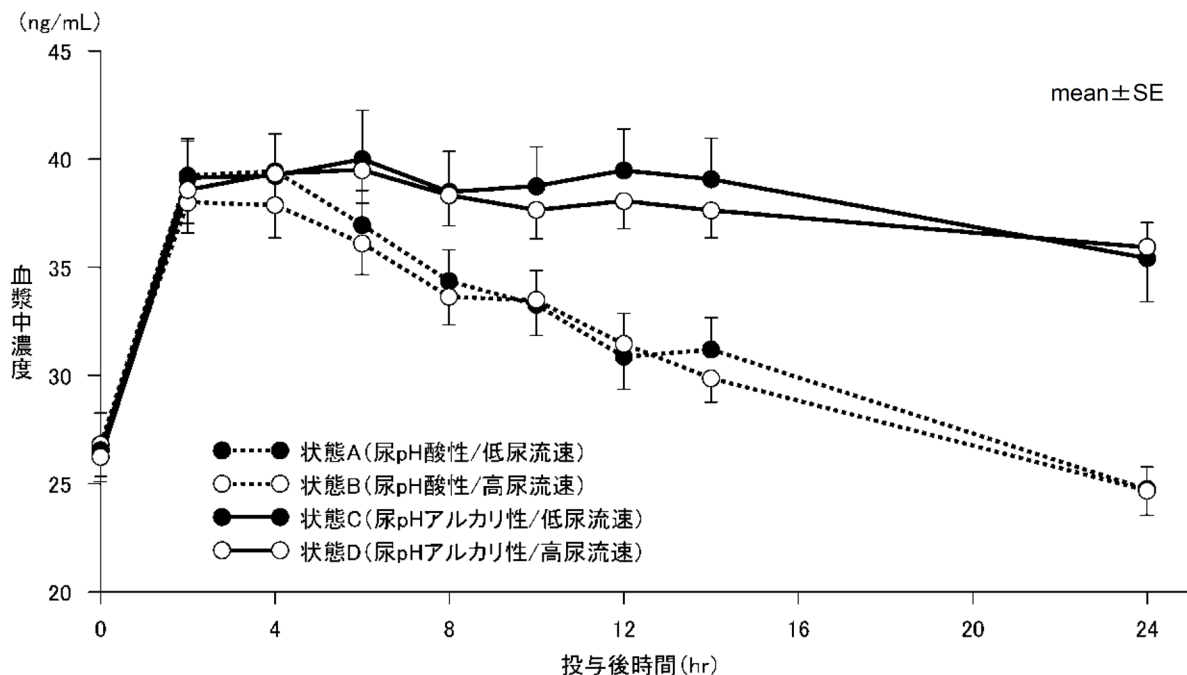
③ 尿 pH の影響

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁹⁾

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
CL _r (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) iii) 腎機能障害患者」の項を参照

3) 肝機能障害患者

「VII. 1(3) iv) 肝機能障害患者」の項を参照

(2) 排泄率

「VII. 6.(1).1.単回投与」及び「VII. 6.(1).2.反復投与」の項を参照

(3) 排泄速度

「VII. 6.(1).1.単回投与」及び「VII. 1.(3).iii)腎機能障害患者」の項を参照

8. 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。

「VIII. 7 相互作用」の項参照

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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」の項を参照

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」の項を参照

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。

国内におけるメモ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 ヶ月以内）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ため、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⁹⁾。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.7.(1) 1) ③尿 pH の影響」参照）。

(2)腎機能障害患者

メマンチン塩酸塩錠「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠「DSEP」

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（クレアチンクリアランス値：30mL/min 未満）のある患者

[7.2 参照]

メマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」

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」の項を参照）。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」の項を参照）。

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）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」の項を参照）。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 ¹²⁾ 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/トリウムテレン配合剤の併用に関する臨床薬理試験で、本剤及びトリウ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ため、本剤との併用には注意が必要である。

腎尿管分泌（カチオン輸送系）により排泄される薬剤

本剤は一部が尿管分泌（有機カチオン輸送体 OCT2）により排泄されるため²⁷⁾、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ため、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²⁶⁾（「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ため、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र्फア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：

メモリー®錠、メモリー®OD 錠の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%）

メモリー®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（「VII.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）

メモ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

メモ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「完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈」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
臨床試験（承認時）

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

副作用名	発現例数	頻度（％）	副作用名	発現例数	頻度（％）	副作用名	発現例数	頻度（％）
血液及びリンパ系障害	5	0.4	角膜障害	1	0.1	顔面痛	1	0.1
貧血	4	0.4	眼球運動失調	1	0.1	異常感	3	0.3
リンパ節症	1	0.1	結膜弛緩症	1	0.1	歩行障害	2	0.2
心臓障害	19	1.7	胃腸障害	77	6.9	易刺激性	3	0.3
急性心筋梗塞	1	0.1	腹部膨満	1	0.1	倦怠感	3	0.3
大動脈弁閉鎖不全症	1	0.1	腹痛	4	0.4	浮腫	1	0.1
心房細動	3	0.3	上腹部痛	2	0.2	末梢性浮腫	11	1.0
第一度房室ブロック	1	0.1	結腸ポリープ	1	0.1	発熱	3	0.3
右脚ブロック	1	0.1	便秘	35	3.1	肝胆道系障害	11	1.0
心不全	1	0.1	下痢	6	0.5	胆管炎	1	0.1
急性心不全	1	0.1	十二指腸潰瘍	2	0.2	胆嚢炎	1	0.1
慢性心不全	1	0.1	消化不良	1	0.1	急性胆嚢炎	1	0.1
うっ血性心不全	1	0.1	おくび	1	0.1	胆石症	2	0.2
僧帽弁閉鎖不全症	1	0.1	便失禁	3	0.3	肝機能異常	8	0.7
心膜炎	1	0.1	大腿ヘルニア	1	0.1	脂肪肝	1	0.1
上室性期外収縮	4	0.4	胃潰瘍	3	0.3	感染症及び寄生虫症	14	1.3
上室性頻脈	1	0.1	痔核	2	0.2	気管支炎	1	0.1
心室性不整脈	1	0.1	過敏性腸症候群	1	0.1	膀胱炎	2	0.2
心室性期外収縮	2	0.2	メレナ	1	0.1	蓄膿	1	0.1
左室肥大	1	0.1	悪心	7	0.6	胃腸炎	2	0.2
耳及び迷路障害	5	0.4	食道潰瘍	1	0.1	肝膿瘍	1	0.1
メニエール病	1	0.1	急性膵炎	1	0.1	咽頭炎	1	0.1
回転性めまい	4	0.4	歯周炎	1	0.1	肺炎	2	0.2
眼障害	18	1.6	逆流性食道炎	2	0.2	足部白癬	1	0.1
白内障	5	0.4	口内炎	1	0.1	尿路感染	2	0.2
結膜炎	1	0.1	歯痛	1	0.1	細菌性髄膜炎	1	0.1
角膜びらん	1	0.1	嘔吐	8	0.7	傷害、中毒及び処置合併症	18	1.6
緑内障	3	0.3	肛門出血	1	0.1	転倒・転落	11	1.0
涙液分泌低下	1	0.1	大腸出血	1	0.1	大腿骨骨折	2	0.2
網膜出血	1	0.1	全身障害及び投与局所様態	28	2.5	損傷	2	0.2
網膜静脈梗塞	2	0.2	無力症	2	0.2	肋骨骨折	4	0.4
網膜静脈血栓症	1	0.1	胸痛	1	0.1	擦過傷	3	0.3
ブドウ膜炎	1	0.1	顔面浮腫	1	0.1	挫傷	4	0.4
結膜充血	1	0.1						

副作用名	発現例数	頻度 (%)
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
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-グルタミン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

副作用名	発現例数	頻度 (%)
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
頸部脊柱管狭窄症	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
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

副作用名	発現例数	頻度 (%)
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
パーキンソンニズム	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名	発現例数	頻度 (%)	副作用名	発現例数	頻度 (%)	副作用名	発現例数	頻度 (%)
徘徊癖	8	0.7	腎機能障害	1	0.1	紅斑	1	0.1
落ち着きのなさ	5	0.4	生殖系及び乳房障害	4	0.4	皮下出血	1	0.1
抑うつ症状	1	0.1	女性化乳房	2	0.2	そう痒症	2	0.2
感情不安定	1	0.1	卵巣腫大	1	0.1	発疹	4	0.4
不安障害	1	0.1	膣びらん	1	0.1	全身性皮疹	2	0.2
異常行動	2	0.2	呼吸器、胸郭及び縦隔障害	13	1.2	皮膚びらん	1	0.1
認知症の行動と心理症状	1	0.1	喘息	1	0.1	蕁麻疹	2	0.2
腎及び尿路障害	19	1.7	咳嗽	6	0.5	中毒性皮疹	1	0.1
排尿困難	1	0.1	呼吸困難	2	0.2	血管障害	19	1.7
失禁	1	0.1	肺気腫	1	0.1	大動脈解離	1	0.1
夜間頻尿	3	0.3	間質性肺疾患	1	0.1	高血圧	13	1.2
頻尿	4	0.4	喘鳴	1	0.1	低血圧	2	0.2
切迫性尿失禁	1	0.1	口腔咽頭不快感	1	0.1	起立性低血圧	1	0.1
尿失禁	6	0.5	皮膚及び皮下組織障害	16	1.4	血栓性静脈炎	1	0.1
尿閉	3	0.3	湿疹	2	0.2	静脈瘤	1	0.1
腎後性腎不全	1	0.1	貨幣状湿疹	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

背景因子		プラセボ群		メマンチン塩酸塩 10mg+20mg 群	
		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* (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)

※：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

メマンチン塩酸塩錠「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠「DSEP」

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。

メマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」

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

メマンチン塩酸塩錠「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠「DSEP」及びメマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。

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)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。

(3)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、LD50 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、肺に泡沫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/日以上雌雄に行動性の低下などが、4mg/kg/日以上雌雄で投与初期に軽度の体重減少が、8mg/kg/日以上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) 遺伝毒性試験 (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。

(4) がん原性試験 (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。

(5) 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)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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。

3) 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。

4) 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。

5) 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. 取扱い上の注意

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

メマンチン塩酸錠「DSEP」、メマンチン塩酸塩 OD 錠「DSEP」

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。

メマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」

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。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料：「XIII. 備考 その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：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%（第一三共株式会社）

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

7. 国際誕生年月日

2002年5月15日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メマンチン塩酸塩錠 5mg「DSEP」	2020年2月17日	30200AMX00241000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩錠 10mg「DSEP」	2020年2月17日	30200AMX00242000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩錠 20mg「DSEP」	2020年2月17日	30200AMX00243000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「DSEP」	2020年2月17日	30200AMX00244000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「DSEP」	2020年2月17日	30200AMX00245000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「DSEP」	2020年2月17日	30200AMX00246000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 ドライシロップ2%「DSEP」	2020年8月17日	30200AMX00793000	2020年12月11日	2020年12月11日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.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
メマンチン塩酸塩 錠 5mg 「DSEP」	1278361010101 (PTP14錠) 1278361010102 (PTP56錠) 1278361010201 (バラ 100錠)	1190018F1031	622783601
メマンチン塩酸塩 錠 10mg 「DSEP」	1278378010101 (PTP14錠) 1278378010102 (PTP56錠) 1278378010201 (バラ 100錠)	1190018F2038	622783701
メマンチン塩酸塩 錠 20mg 「DSEP」	1278385010101 (PTP56錠) 1278385010102 (PTP112錠) 1278385010201 (バラ 100錠)	1190018F3034	622783801
メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「DSEP」	1278392010101 (PTP14錠) 1278392010101 (PTP56錠) 1278392010201 (バラ 100錠)	1190018F4030	622783901
メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg 「DSEP」	1278408010101 (PTP14錠) 1278408010102 (PTP56錠) 1278408010201 (バラ 100錠)	1190018F5037	622784001
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「DSEP」	1278415010101 (PTP56錠) 1278415010102 (PTP112錠) 1278415010201 (バラ 100錠)	1190018F6033	622784101
メマンチン塩酸塩 ドライシロップ 2% 「DSEP」	1282412010401 (バラ 100g) 1282412010101 (分包 0.25g×14包) 1282412010201 (分包 0.5g×14包) 1282412010301 (分包 1g×56包)	1190018R1046	622824101

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) Ditzler K : Arzneimittelforschung 1991;41(8):773-780
- 3) Goertelmeyer R and Erbler H : Arzneimittelforschung 1992;42(7):904-913
- 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) 中村 祐ほか : Geriatr Med. 2016;54(11):1147-1158
- 8) Frankiewicz T and Parsons CG : Neuropharmacology 1999;38(9):1253-1259
- 9) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol 1998;46(6):541-546

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

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) 経管通過性試験

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：

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

TEL：0120-100-601（フリーダイヤルがご利用頂けない場合は03-3548-2218）

2. その他の関連資料

- ・メマンチン塩酸塩錠「DSEP」を服用される方とご家族・介護者の方へ
- ・メマンチン塩酸塩OD錠「DSEP」を服用される方とご家族・介護者の方へ
- ・メマンチン塩酸塩ドライシロップ「DSEP」を服用される方とご家族・介護者の方へ

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

<配合変化試験成績>

メマンチン塩酸塩ドライシロップ2%「DSEP」と他剤との配合変化試験

1. 試験方法

メマンチン塩酸塩ドライシロップ2%「DSEP」（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、外観及びメマンチン塩酸塩ドライシロップ2%「DSEP」の含量を評価した。

なお、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 ^{※1}	試験項目 ^{※2}	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

XIII. 備 考

配合薬剤 販売名（製造販売元）	配合量※1	試験項目※2	保存期間		
			開始時	2週間	4週間
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
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

配合薬剤 販売名（製造販売元）	配合量※1	試験項目※2	保存期間		
			開始時	2週間	4週間
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
リスバダール細粒 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

※1：メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2%「DSEP」 1g に対する配合量

※2：残存率は、保存開始時の含量を 100%として算出

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601