

	OD錠5mg	OD錠10mg	OD錠15mg	OD錠20mg
承認番号	30200AMX00097000	30200AMX00098000	30200AMX00099000	30200AMX00100000
販売開始	2020年6月	2020年6月	2020年6月	2020年6月

貯法：室温保存

有効期間：3年

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

NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

メマンチン塩酸塩口腔内崩壊錠

**メマンチン塩酸塩OD錠5mg「TCK」****メマンチン塩酸塩OD錠10mg「TCK」****メマンチン塩酸塩OD錠15mg「TCK」****メマンチン塩酸塩OD錠20mg「TCK」**

MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD Tablets 「TCK」

**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

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	有効成分 (1錠中)	添加剤
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「TCK」	メマンチン塩酸塩 5.0mg	D-マンニトール、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、三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他 3 成分
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「TCK」	メマンチン塩酸塩 10.0mg	D-マンニトール、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、黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他 3 成分
メマンチン塩酸塩 OD 錠 15mg 「TCK」	メマンチン塩酸塩 15.0mg	D-マンニトール、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、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他 3 成分
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「TCK」	メマンチン塩酸塩 20.0mg	D-マンニトール、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、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他 3 成分

**3.2 製剤の性状**

販売名	外形			色調 剤形
	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「TCK」	 6.1	 3.2	 77.0	淡赤白色 素錠
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「TCK」	 7.6	 3.6	 150.0	淡黄白色 素錠

メマンチン塩酸塩 OD 錠 15mg 「TCK」	 8.1	 4.5	 210.0	白色～微黄白色 素錠
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「TCK」	 9.1	 4.9	 280.0	白色～微黄白色 素錠 (割線入り)

**4. 効能又は効果**

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

**5. 効能又は効果に関連する注意**

- 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。
- 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。
- 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。
- 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

**6. 用法及び用量**

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

**7. 用法及び用量に関連する注意**

- 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。
- 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]
- 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

**8. 重要な基本的注意**

- 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。
- 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。
- 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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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]

### 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]

### 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。

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ウサギ）で胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。[16.3.3 参照]

### 9.6 授乳婦

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

### 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。

## 10. 相互作用

### 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 <sup>1)</sup> 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ア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。

## 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。

### 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）

### 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

## 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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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。

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。

### 15. その他の注意

#### 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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

##### (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（Cmax）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<sub>1/2</sub>）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<sup>2)</sup>。

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (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±SD)

## (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) をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与したとき、いずれの場合も両製剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であった。メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、メマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) と生物学的に同等であることが確認された<sup>3)</sup>。

### 16.1.2 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) 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 週間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<sup>4)</sup>。

### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### 〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg [TCK]〉

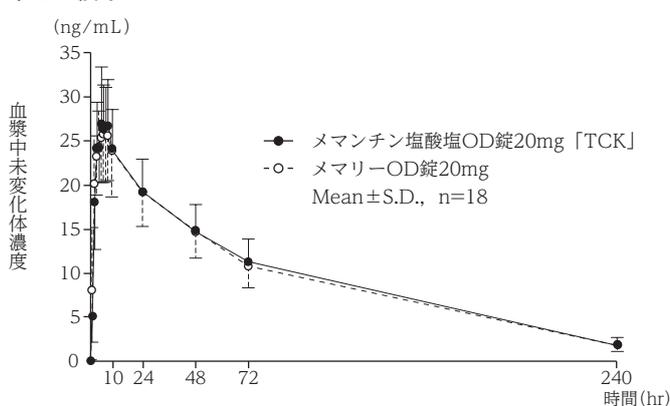
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg [TCK] とメマリー OD 錠 20mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (メマンチン塩酸塩 20mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>5)</sup>。

#### 〈水なし投与〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-240hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg [TCK]	2345.499±476.011	29.151±6.478	5.7±1.6	64.08±11.33
メマリー OD 錠 20mg	2288.865±468.650	27.797±5.123	5.7±2.4	63.76±8.71

(Mean±S.D., n=18)

#### 水なし投与

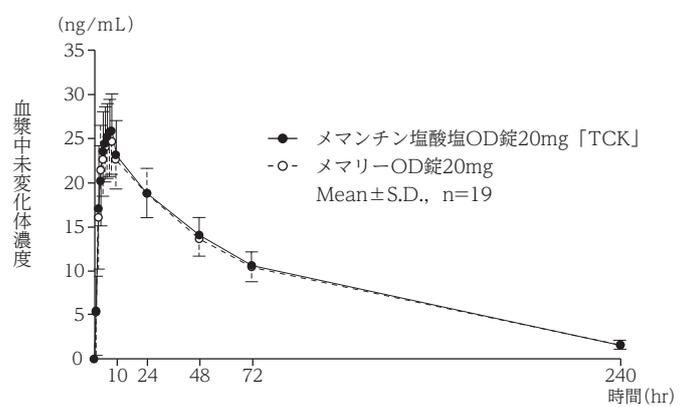


#### 〈水あり投与〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-240hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg [TCK]	2201.763±293.159	26.795±4.056	6.4±2.0	60.51±7.84
メマリー OD 錠 20mg	2165.192±290.650	26.290±4.254	5.9±1.9	61.82±8.13

(Mean±S.D., n=19)

#### 水あり投与



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 脳脊髄液への移行性

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩 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、脳脊髄液中濃度の血漿中濃度に対する比は 10mg/日群で 0.63、20mg/日群で 0.72 であった<sup>4)</sup>。

#### 16.3.2 涙液への移行性

健康成人男性にメマンチン塩酸塩を空腹時に単回経口投与した場合、涙液中への移行が認められた<sup>2)</sup>。

#### 16.3.3 ラット及びウサギにおける移行性

ラットに<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は主として消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー腺、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。

また、妊娠中のウサギに<sup>14</sup>C-標識体を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した。授乳期のラットに<sup>14</sup>C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した<sup>6)</sup>。[9.5、9.6 参照]

### 16.4 代謝

16.4.1 高齢男性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 時間以内に未変化体が 34.1%、代謝物であるフランオース型グルクロン酸が結合した抱合体が 2.2% 尿中に排泄された<sup>7)</sup>。

16.4.2 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。ヒト肝細胞において CYP1A2、2C9、2E1、3A4 及び 3A5 を誘導しなかった。臨床用量における血漿中濃度付近 (1 μmol/L) で、ヒト肝ミクロソームにおける各 P450 活性、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<sup>8)</sup> (*in vitro*)。

### 16.5 排泄

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<sup>14</sup>C-標識体 5mg を経口投与したところ、総放射能の尿中への累積排泄率は投与 20 日後までに 83.2±11.7% であり、糞中への累積排泄率は 7 日後までに 0.54±0.41% であった<sup>9)</sup> (外国人データ)。

また、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) は単回投与時と比べて大きく低下したとの報告がある<sup>1)</sup> (外国人データ)。[9.1.2、10.2 参照]

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者での体内動態

メマンチン塩酸塩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、メマンチン塩酸塩の t<sub>1/2</sub> の延長と AUC の増大が認められている<sup>10)</sup>。[7.2、9.2 参照]

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)	正常者 (Ccr > 80)	軽度障害患者 (50 ≤ Ccr ≤ 80)	中等度障害患者 (30 ≤ Ccr < 50)	高度障害患者 (5 ≤ Ccr < 30)
n	6	6	6	7
平均 Ccr (推定値) (mL/min)	91.1	62.7	40.9	19.1
Cmax (ng/mL)	12.66±2.14	17.25±3.94	15.76±3.70	15.83±0.62
AUC (ng・hr/mL)	1,046±82	1,640±180	2,071±531	2,437±451
t <sub>1/2</sub> (hr)	61.2±7.5	83.0±17.0	100.1±16.3	124.3±21.0
CL/F (mL/min)	133.0±9.6	85.3±8.8	70.4±17.0	58.6±11.3
CLr (mL/min)	82.2±19.8	62.1±10.9	42.1±9.0	28.5±12.2

(mean±SD)

16.7 薬物相互作用

健康成人 20 例にメマンチン塩酸塩を漸増法 (メマンチン塩酸塩 5mg を 3 日間、続いて 10mg を 4 日間投与後、20mg を 14 日間) により 1 日 1 回経口投与した後、メマンチン塩酸塩 20mg とヒドロクロロチアジド (25mg)・トリアムテレン (50mg) 配合剤を 7 日間併用したとき、ヒドロクロロチアジドの Cmax 及び AUC は単独投与時の約 80% に低下した<sup>11)</sup> (外国人データ)。  
[10.2 参照]

16.8 その他

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg [TCK]〉

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg [TCK] は、「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 (平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg [TCK] を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>12)</sup>。

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg [TCK]〉

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg [TCK] は、「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 (平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg [TCK] を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>13)</sup>。

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 15mg [TCK]〉

メマンチン塩酸塩 OD 錠 15mg [TCK] は、「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 (平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg [TCK] を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた<sup>14)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

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<sup>15)</sup>。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 週間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 週間後評価のスコア変化量で用量反応性は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の間に有意差は認められなかった (解析対象: 260 例、p=0.8975、Wilcoxon 検定)。副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩 10mg/日群で 29.9% (32/107 例)、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で 31.0% (31/100 例) であり、主な副作用は、メマンチン塩酸塩 10mg/日群で体

重減少 3.7% (4/107 例)、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で便秘、歩行異常、浮動性めまい、幻覚各 3.0% (3/100 例) であった<sup>16)</sup>。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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<sup>17)</sup>。

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 週間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 週間後の SIB-J のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注 1)</sup>	変化量の差 <sup>注 2)</sup>
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 週間後の値] - [0 週時の値] (mean±SD)

注 2) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 0 週からの変化量の平均値] - [プラセボ群の 0 週からの変化量の平均値]

全般的臨床症状を評価する Modified CIBIC plus-J の投与 24 週間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 週間後の Modified CIBIC plus-J

投与群	n	24 週間後 (mean±SD)	平均値の差 <sup>注 3)</sup>
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 3) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の 24 週間後の平均値] - [プラセボ群の 24 週間後の平均値]

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 28.5% (63/221 例) であり、主な副作用は、便秘 3.2% (7/221 例)、血圧上昇 2.3% (5/221 例)、高血圧 1.8% (4/221 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アルツハイマー型認知症各 1.4% (3/221 例) であった<sup>18)</sup>。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

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<sup>19)</sup>。

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

最終評価時点の SIB のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注4)</sup>	変化量の差 <sup>注5)</sup>
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4) [最終評価時点の値] - [0 週の値] (最小二乗平均値±SE)

注5) [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]

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

最終評価時点の CIBIC-plus

投与群	n	最終評価時点 (mean±SE)	平均値の差 <sup>注6)</sup>
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6) [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]

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

最終評価時点の ADCS-ADL<sub>19</sub> のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注7)</sup>	変化量の差 <sup>注8)</sup>
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7) [最終評価時点の値] - [0 週の値] (最小二乗平均値±SE)

注8) [メマンチン塩酸塩 20mg/日群の0 週からの変化量の最小二乗平均値] - [プラセボ群の0 週からの変化量の最小二乗平均値]

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 33.7% (68/202 例) であり、主な副作用は、浮動性めまい 5.9% (12/202 例)、頭痛 4.5% (9/202 例)、激越、錯乱各 4.0% (8/202 例)、転倒、下痢、傾眠、尿失禁各 2.5% (5/202 例)、疲労、無力症、嘔吐各 2.0% (4/202 例)、末梢性浮腫、高血圧、歩行異常、体重増加、不眠症、貧血各 1.5% (3/202 例) であった<sup>20)</sup>。

## 17.2 製造販売後調査等

### 17.2.1 国内第Ⅳ相試験

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<sup>21),22)</sup> (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 <sup>注9)</sup>	変化量の差 <sup>注10)</sup>
		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]	-

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注9)</sup>	変化量の差 <sup>注10)</sup>
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9) [最終評価時点の値] - [0 週の値]

注10) [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 ( $p=0.0563$ )。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 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 (N-メチル-D-アスパラギン酸) 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<sup>23)</sup>。

### 18.2 NMDA 受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

18.2.1 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、選択的に低親和性の結合を示した<sup>24)</sup> (*in vitro*)。

18.2.2 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<sup>25)</sup> (*in vitro*)。

18.2.3 ラット海馬スライスのシナプス伝達の長期増強 (記憶・学習の基本モデル) の形成に対して濃度依存的な抑制作用を示すが、NMDA 受容体チャネル阻害作用の IC<sub>50</sub> 値付近ではほとんど影響しなかった<sup>26)</sup> (*in vitro*)。

### 18.3 学習障害抑制作用

18.3.1 ラット海馬へのアミロイド  $\beta_{1-40}$  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<sup>27)</sup>。

18.3.2 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<sup>28)</sup>。

18.3.3 正常ラットに高用量 (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<sup>29)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

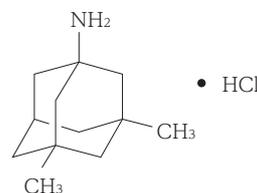
一般的名称: メマンチン塩酸塩 (Memantine Hydrochloride)

化学名: 3,5-Dimethyltricyclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N · HCl

分子量: 215.76

構造式:



性状: 白色の粉末である。

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。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 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。

## 22. 包装

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg [TCK]〉

56 錠 (14 錠 (PTP) × 4)

〈メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg 〔TCK〕〉

56錠 (14錠 (PTP) ×4)

〈メマンチン塩酸塩 OD錠 15mg 〔TCK〕〉

56錠 (14錠 (PTP) ×4)

〈メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 〔TCK〕〉

56錠 (14錠 (PTP) ×4)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



辰巳化学株式会社

金沢市久安3丁目406番地

### 23. 主要文献

- 1) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 (6) : 541-546
- 2) 健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 3) 大和田康子ほか:新薬と臨床,2014;63(3):374-378
- 4) アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.7)
- 5) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (OD錠 20mg)
- 6) ラットにおける<sup>14</sup>C-標識体を用いた排泄及び乳汁中への移行 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.4.6、2.6.4.9)
- 7) 臨床薬理試験 : 臨床薬理試験 (日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験) (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 8) 臨床薬理試験 : ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 9) 臨床薬理試験 : 海外、マスバランス試験 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 10) 腎機能障害患者における薬物動態の検討 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 11) メマンチン塩酸塩とヒドロクロロチアジド・トリアムテレン配合剤との薬物動態学的相互作用の検討 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.16)
- 12) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (OD錠 5mg)
- 13) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (OD錠 10mg)
- 14) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (OD錠 15mg)
- 15) 北村 伸ほか : 老年精神医学雑誌. 2011 ; 22 (4) : 453-463
- 16) 後期第Ⅱ相試験 : 用量設定試験 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.19)
- 17) 中村 祐ほか : 老年精神医学雑誌. 2011 ; 22 (4) : 464-473
- 18) 第Ⅲ相試験 (検証的試験) (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.20)
- 19) Tariot PN, et al. : JAMA. 2004 ; 291 (3) : 317-324
- 20) 第Ⅲ相試験 : 海外、中等度・高度 AD 検証的試験 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.25)
- 21) 中村 祐ほか : Geriat Med. 2016 ; 54 (11) : 1147-1158
- 22) メマリー錠 : 2020年9月23日承認、再審査報告書
- 23) 薬理試験 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.2.6)
- 24) NMDA 受容体チャネル親和性の検討 (メマリー錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 25) Parsons CG, et al. : Neuropharmacology. 1993 ; 32 (12) : 1337-1350
- 26) Frankiewicz T, et al. : Br J Pharmacol. 1996 ; 117 (4) : 689-697
- 27) Nakamura S, et al. : Eur J Pharmacol. 2006 ; 548 (1-3) : 115-122
- 28) Zajackowski W, et al. : Neuropharmacology. 1997 ; 36 (7) : 961-971
- 29) Misztal M, et al. : Behav Pharmacol. 1995 ; 6 : 550-561

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

辰巳化学株式会社 薬事・学術課

〒921-8164 金沢市久安3丁目406番地

TEL 076-247-2132

FAX 076-247-5740