

メモリー錠 5 mg
メモリー錠 10 mg
メモリー錠 20 mg
(メマンチン塩酸塩)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を適
正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

メマリー錠 5 mg
メマリー錠 10 mg
メマリー錠 20 mg
(メマンチン塩酸塩)

CTD 第1部 申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.4 特許状況

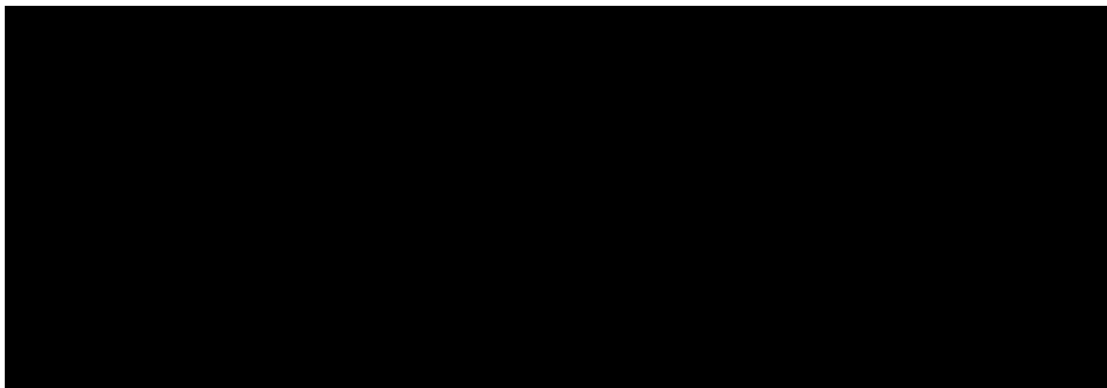
第一三共株式会社

目次

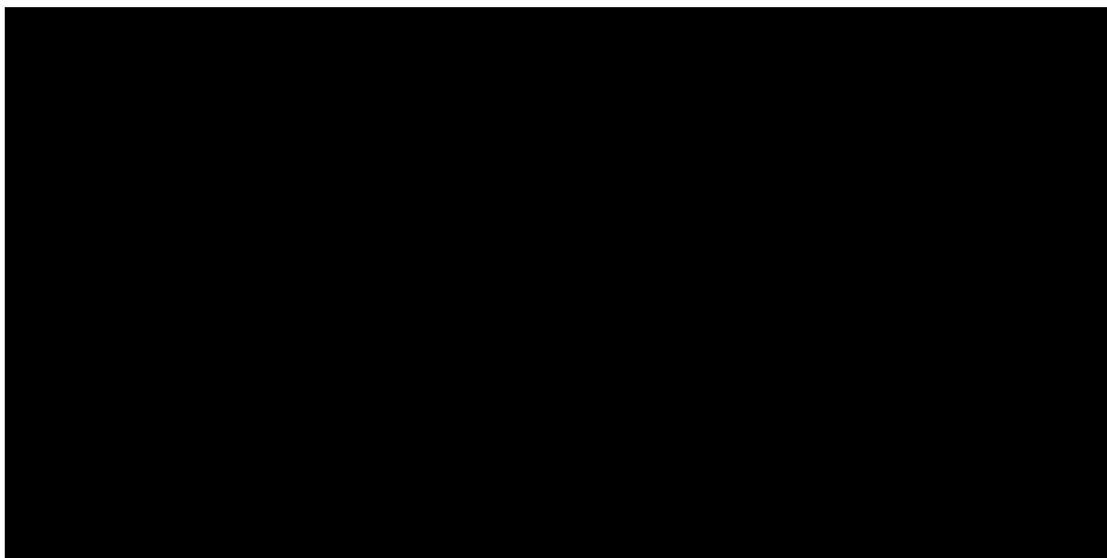
1.4 特許状況	3
1.4.1 日本特許状況.....	3
1.4.2 海外特許状況.....	3

1.4 特許状況

1.4.1 日本特許状況



1.4.2 海外特許状況



メマンチン塩酸塩：1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

メマリー錠 5 mg
メマリー錠 10 mg
メマリー錠 20 mg
(メマンチン塩酸塩)

CTD 第1部 申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第一三共株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 アルツハイマー型認知症（AD）の薬剤治療の現状	5
1.5.2.1 AD の病態及びその特性	5
1.5.2.2 AD の薬剤治療と医療上の意義	5
1.5.3 開発の経緯.....	6
1.5.3.1 品質に関する開発の経緯.....	6
1.5.3.1.1 原薬.....	6
1.5.3.1.2 製剤.....	6
1.5.3.2 非臨床開発の経緯.....	9
1.5.3.2.1 薬理試験（効力を裏付ける試験）	9
1.5.3.2.2 薬理試験（安全性薬理試験）	9
1.5.3.2.3 薬物動態試験.....	9
1.5.3.2.4 毒性試験.....	10
1.5.3.3 臨床開発の経緯.....	14
1.5.3.3.1 海外における臨床開発の経緯.....	14
1.5.3.3.1.1 欧州における臨床開発の経緯.....	14
1.5.3.3.1.2 米国における臨床開発の経緯.....	14
1.5.3.3.2 本邦における臨床開発の経緯.....	15
1.5.3.3.2.1 第 I 相試験（IE1801）	15
1.5.3.3.2.2 前期第 II 相試験（IE2901）	15
1.5.3.3.2.3 後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）	16
1.5.3.3.2.4 第 III 相試験（IE3501）	16
1.5.3.3.2.5 その他の試験.....	18
1.5.3.3.2.6 本邦の申請において有効性評価に用いた海外で実施された第 III 相 試験	19
1.5.3.3.2.6.1 第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）	19
1.5.3.3.2.6.2 第 III 相試験（MEM-MD-02）	20
1.5.3.3.2.6.3 第 III 相試験（MEM-MD-01）	20
1.5.3.3.2.7 本邦の申請において評価資料として用いた海外で実施された臨床 薬理試験	20
1.5.3.3.2.8 軽度及び中等度 AD 患者を対象とした第 III 相試験（MA3301）	21
1.5.4 本薬の特長及び有用性.....	24
1.5.4.1 既存の AD 治療薬とは異なる新しい作用機序を有する	24
1.5.4.2 AD の中核症状（認知機能障害）に対してプラセボに優る有効性を示す.....	24

1.5.4.3 AD の全般的臨床症状に対してプラセボを上回る有効性を示す.....	24
1.5.4.4 BPSD（認知症に伴う行動障害と精神症状）に対して有効性を示すという特 徴を有する.....	25
1.5.4.5 長期投与においても効果は持続し安全性上の問題はみられない.....	25
1.5.4.6 海外での使用経験においても安全性に問題はみられない.....	25
1.5.4.7 本薬の特長及び有用性のまとめ.....	25
1.5.5 参考文献	27

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

メマンチン塩酸塩は、19[]年以来ドイツの Merz + Co. GmbH & Co.（現 Merz Pharmaceuticals GmbH、以下、Merz 社）により、ドパミン遊離促進作用を主作用とするパーキンソン症候群治療薬として開発が進められた。その結果、19[]年より（1）パーキンソン症候群、（2）集中力・思考力障害、意欲・自立性の低下、日常生活動作の障害、抑うつ気分などの症状を呈する軽度及び中等度の脳機能障害、又は認知症症候群、（3）脳・脊髄性痙攣性麻痺のすべて又は一部を適応としてドイツを含め世界各国で市販されてきた。

その後、19[]年にメマンチン塩酸塩がドパミン遊離促進作用を示す濃度の約 100 分の 1 の濃度¹⁾でグルタミン酸神経系の N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体チャネル阻害作用を有することが見いだされたことを契機に、認知症^{注1)}に対する治療薬としての開発研究が開始された。

グルタミン酸は、脳内の興奮性神経伝達物質として記憶や学習などの高次機能に重要な役割を果たしている。一方で、過剰なグルタミン酸は、受容体サブタイプの中でも特に NMDA 受容体チャネルを介して神経細胞毒性を示すことが知られている²⁾。アルツハイマー型認知症 (AD) の神経変性においてもグルタミン酸の神経細胞毒性への関与が示唆されており、患者死後脳においてグルタミン酸取り込み機能が低下していること³⁾、AD 患者脳脊髄液中のグルタミン酸濃度は高く^{4),5)}、一部の患者では症状の悪化に伴って脳脊髄液中のグルタミン酸濃度が上昇していることなどが報告されている。また、NMDA 受容体チャネルを持続的に活性化することにより、記憶・学習に深く関与する長期増強 (Long-term potentiation: LTP) の形成が障害されることも報告されており^{6),7)}、過剰なグルタミン酸は、神経細胞毒性とは別に記憶・学習機能を障害する可能性が示唆されている。したがって、NMDA 受容体チャネルの活性化を抑制することができれば、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性や LTP 形成障害を抑制することとなり、記憶・学習障害などの AD の症状を抑制しうると考えられた。

Merz 社は、19[]年から認知症（血管性認知症 (VD) 及び AD）患者に対する臨床試験を実施し、その結果、メマンチン塩酸塩は主に中等度から高度 AD を適応症として承認を取得し、2010 年 9 月現在、欧州各国及び米国を含む世界 70 カ国で上市されている。

本邦においては、AD の適応を有する治療薬は存在しなかったことから、AD 治療薬の開発は医療上の意義があると考えられ、19[]年にサントリー株式会社医薬事業部（申請時 アスビオファーマ株式会社、現 第一三共株式会社）が Merz 社よりライセンスを受け、AD 治療薬としての開発を実施した。

注 1) 「認知症」は従来「痴呆」と呼ばれていたが、痴呆に対する誤解や偏見の解消を図るため、平成 16 年 12 月 24 日付の厚生労働省老健局長通知老発第 1224001 号（「「痴呆」に替わる用語について」）において、医学上の用語を除き、行政用語、一般的用語及び法律上の用語については、「痴呆」に替わり「認知症」を用いる旨が通達された。したがって、本薬の開発過程において「痴呆」として表現していた記載は、本申請に際し可能な限り「認知症」に変更した。

1.5.2 アルツハイマー型認知症（AD）の薬剤治療の現状

1.5.2.1 ADの病態及びその特性

ADは、初老期又は老年期に発症し、認知機能障害を中核症状とする進行性の神経変性疾患である。病理学的特徴として、老人斑（アミロイドベータ（Aβ）の凝集・蓄積）、神経原線維変化（細胞骨格たん白であるタウの凝集・蓄積）、並びに神経細胞の変性・脱落（神経細胞死）による大脳萎縮の三大病変が挙げられる⁸⁾。また、種々の神経伝達物質の異常を伴うが⁹⁾、その発症原因についてはいまだ解明されていない。

ADの症状は、中核症状である認知機能障害と、周辺症状である行動障害や精神症状に分類することができる。認知機能障害は、神経細胞の脱落といった脳の器質的な傷害によるものであり、記憶障害、見当識障害、失語、判断力の低下などが挙げられる。認知機能障害は、AD患者に必ずみられる症状であり、ADの進行と共に増悪していく。最終的には言語機能が崩壊し、人物に対する失見当がみられて家族の認知も不可能となる。また、理解力や判断力が消失して日常生活すべてにおいて介護が必要となる¹⁰⁾。

一方、周辺症状は、中核症状である認知機能障害による見当識障害、判断力低下などが原因で二次的に出現する行動障害や精神症状であり、Behavioral and psychological symptoms of dementia（BPSD：認知症に伴う行動障害と精神症状）と呼ばれる¹¹⁾。代表的なBPSDの行動障害としては、暴言、暴力、興奮、易怒性、喚声、不穏、徘徊などが挙げられ、精神症状としては、幻覚、妄想、抑うつ、睡眠障害、誤認などが挙げられる。近年、BPSDはその症状・障害から、臨床現場及び介護者の介護負担に影響を与えることで問題になっている。

ADの発症率は高齢になるにつれて高くなることから、本邦の高齢化社会の進行に伴い、今後急速に患者数が増加することが予測されている¹²⁾。2005年度の65歳以上のAD患者数は117万人と推定されているが、2015年度には182万人、2025年度には240万人と、この20年間で倍増することが予測されている¹³⁾。このような患者数の増加に伴い、介護や医療に関わる費用が増大し、社会経済的な影響も懸念されている。

1.5.2.2 ADの薬剤治療と医療上の意義

現在、欧米をはじめとする諸外国ではAD治療薬として、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（AChEI）であるドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩及びリバスチグミン酒石酸塩の3剤、並びにNMDA受容体チャネル拮抗薬であるメマンチン塩酸塩が広く使用されている。ドネペジル塩酸塩は、米国では軽度から高度ADを適応として、欧州では軽度及び中等度ADを適応として承認されており、ガランタミン臭化水素酸塩及びリバスチグミン酒石酸塩は、欧米で軽度及び中等度ADを適応として承認されている。今日では、メマンチン塩酸塩はこれらAChEIと並び、米国精神医学会のガイドライン（2007）¹⁴⁾及びハリソン内科学（17版）¹⁵⁾やセシル内科学（23版）¹⁶⁾等の成書等においてADの標準治療薬として位置付けられ、広く臨床の場で使用されている。

一方、本邦では、ドネペジル塩酸塩が1999年10月に軽度及び中等度ADにおける認知

症症状の進行抑制を適応として承認され、更に 2007 年 8 月には高度 AD の適応が追加承認された。現在のところドネペジル塩酸塩以外に AD の適応を有する治療薬はない。

メマンチン塩酸塩は AChEI とは作用機序が異なることから、AChEI で効果が認められない又は不十分な患者にも効果が期待される。そのため、海外ではメマンチン塩酸塩は治療初期から使用されることに加え、AChEI で効果が認められない場合や症状の進行に伴い AChEI の効果が不十分となってきた場合、また副作用のため AChEI を使用できない場合にメマンチン塩酸塩へ切り替えて使用されている。このようにメマンチン塩酸塩は AD 治療における新たな選択肢になり、AD 治療の幅を広げる有用な薬剤になり得ると考えられる。

ヒューマンサイエンス振興財団により行われた、医師を対象とした各種疾患の治療満足度と治療に対する薬剤の貢献度の調査結果¹⁷⁾によれば、AD の治療の満足度及び治療に対する薬剤の貢献度は共に 10%以下と、調査された 60 の疾患の中で両項目とも最も低い値であり、臨床現場での AD に対する薬剤治療が未充足であることが示されている。このような本邦における現状から、2009 年 6 月 17 日には日本老年精神医学会から、2009 年 7 月 23 日には日本認知症ケア学会から、それぞれ厚生労働大臣宛に AD 治療薬の早期審査に関する要望書も提出されている。

以上、本邦における AD の薬剤治療の現状から、新規作用機序を有する AD 治療薬であるメマンチン塩酸塩の医療上の意義は大きいと考えられる。

なお、メマンチン塩酸塩については、20 年 月 日付にて、優先対面助言品目に指定（薬機発第 号）されている。また、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果（公表日：2010 年 5 月 21 日）を受け、開発要請のあった医薬品である。

1.5.3 開発の経緯

1.5.3.1 品質に関する開発の経緯

品質に関する開発の経緯図を [図 1.5.3-1] に示す。

1.5.3.1.1 原薬

本邦での開発に用いた原薬は、導入先である Merz 社より輸入した。19 年から規格及び試験方法の検討を開始し、20 年より安定性試験を開始した。長期保存試験（60 ヶ月終了）の結果より、リテスト期間を 5 年（室温保存）と設定した。

1.5.3.1.2 製剤

本邦で臨床に供する製剤として錠剤を選択し、19 年より製剤開発を開始した。第 I 相試験（IE1801）用として 5 mg 錠及び 10 mg 錠を設計した。その後、前期第 II 相試験（IE2901）用として、 及び の変更を行った。更に、後期第 II 相試験（IE2101）用として、 の を目的とした の変更、及び 5 mg 錠と 10 mg 錠の を ための着色剤の変更を行い、申請製剤の処方確立した。第 III 相試験（IE3501）はこれら 2 種類の製剤の組み合わせで開始したが、 の服薬コンプライアンスを鑑み、本試験中

試験項目		
品質	原薬	構造決定
		物理的・化学的性質等
		規格及び試験方法（規格）
		安定性
	製剤	製剤開発
		物理的・化学的性質等
		規格及び試験方法（規格）
		安定性

a) 破線は初期の開発の時期を示す

図 1.5.3-1 品質に関する開発の経緯図

1.5.3.2 非臨床開発の経緯

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の大部分はMerz社において実施されたが、本邦においては、本申請に際して必要となる試験について追加実施した。非臨床開発の経緯図を[図 1.5.3-2]に示す。

1.5.3.2.1 薬理試験（効力を裏付ける試験）

Merz社は、ラット初代培養海馬神経細胞を用いて、メマンチン塩酸塩の特徴的なNMDA受容体チャネル阻害作用について検討した。その結果、メマンチン塩酸塩は、NMDA受容体チャネルに対して選択性と低親和性を示し、その結合・解離速度は速く、更にチャネル阻害作用は膜電位依存的であることが示された。また、NMDA受容体チャネルの持続的な活性化によって惹起されるLTP形成障害及び学習障害に対するメマンチン塩酸塩の作用を検討した結果、これらの障害を抑制することが示された。

一方、株式会社第一サントリー生物医学研究所（現 アスビオファーマ株式会社）は、ADにおけるAβとグルタミン酸との関連性を検討することを目的として、Aβ₂₅₋₃₅及びグルタミン酸の併用により惹起されるラット大脳皮質初代培養神経細胞傷害に対する保護作用（*in vitro*）を検討した。また、Aβ₁₋₄₀及びNMDA受容体作動薬であるイボテン酸をラット両側海馬内に注入して惹起される神経細胞傷害及び学習障害に対する作用について検討した。その結果、メマンチン塩酸塩は、*in vitro*と*in vivo*における神経細胞傷害に対して保護作用を示し、更に学習障害抑制作用を示すことが確認された。

1.5.3.2.2 薬理試験（安全性薬理試験）

1991年に通知された一般薬理試験ガイドラインで定められているA項目の試験を中心に、Merz社は、マウス、ラット、モルモット及びイヌを用いてメマンチン塩酸塩の中樞神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系及び泌尿器系に及ぼす作用を検討した。また、ヒトether-a-go-go関連遺伝子（hERG）型K⁺チャネルへの影響を検討し、更に、心電図QT/QTc間隔（心拍数で補正した心電図QT間隔）への影響についてイヌを用いて検討した。その結果、中樞神経系をはじめとして種々の作用が観察されたが、これらのほとんどは高い血漿中濃度若しくは高濃度で認められた反応であり、薬効用量で安全性に問題となる作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.3.2.3 薬物動態試験

薬理及び毒性試験に用いたマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒビにメマンチン塩酸塩又は[¹⁴C]-メマンチン塩酸塩を投与して薬物動態試験を実施した。これらの試験は19[]年から20[]年にかけてMerz社が欧州で実施し、一部の試験は第一サントリーファーマ株式会社（現 第一三共株式会社）が20[]年から20[]年に本邦で実施した。本邦における試験の実施に際しては、薬物動態試験の実施項目に関して20[]年[]月に医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下、旧医薬品機構）と[]相談を行った際の助言を踏まえて、

。

薬物動態試験の結果、ラット、ウサギ及びヒトにメマンチン塩酸塩を単回経口投与したとき、投与後 0.5～1.5 時間にかけて最高血漿中濃度に達し、半減期は 3.28～6.92 時間であった。ラット及びヒトに $[^{14}\text{C}]$ -メマンチン塩酸塩を単回経口投与したときの放射能の尿中排泄率から、吸収率はそれぞれ 78.1 及び 58.0%以上と推定された。また、ラットに $[^{14}\text{C}]$ -メマンチン塩酸塩を単回経口投与したとき、脳内への分布が確認された。

メマンチン塩酸塩を動物及びヒトに投与したところ、多種類の代謝物が尿中に検出され、メマンチンと代謝物を合わせた総濃度に対するメマンチンの比率から、メマンチン塩酸塩はマウス及びヒトでは代謝されにくく、ラット及びヒトでは代謝されやすいと考えられた。ラット及びヒトに $[^{14}\text{C}]$ -メマンチン塩酸塩を経口投与したとき、放射能は主に尿に排泄され、糞への排泄は少ないことが示された。

1.5.3.2.4 毒性試験

単回投与毒性試験はげっ歯類としてマウス及びラットを用い、非げっ歯類としてはイヌを用いた。反復投与毒性試験はげっ歯類としてラット、非げっ歯類としてイヌを用い、更に中枢への影響を評価するために、非げっ歯類のヒトを用いて実施した。反復投与時に認められた主な毒性変化は、ラット及びイヌでの眼における病変、ラットにおける腎臓の変化及び神経細胞に対する影響、ラットにおける免疫系に及ぼす影響並びに肺や腎尿細管のリン脂質代謝異常であった。眼の角膜における病変は、メマンチンの局所的な高濃度曝露によるものと考えられ、また、水晶体の病変も限局的で、組織学的に異常がなかったことから、重篤な毒性変化ではないと考えられた。腎毒性については、腎機能検査結果に異常がないことから、重篤な毒性変化ではないと考えられた。神経細胞に対する影響は、メマンチンの高濃度曝露と血漿中濃度の急激な上昇により発現すると推察されるため、現行の用法・用量のように徐々に血漿中濃度が上昇する場合、発現する可能性は低いと考えられた。また、免疫系に及ぼす影響はストレスによる二次的な影響の可能性が高いと考えられた。更に、ラットを用いた反復投与毒性試験の休薬期間に退薬症候が認められたことから、ラットを用いて身体依存形成を、アカゲザルを用いて身体依存形成及び強化効果をそれぞれ評価した結果、ラット及びアカゲザルで身体依存形成が認められたが、強化効果を伴わないものであることが示唆された。

そのほか、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いた生涯投与によるがん原性試験、並びにラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。その結果、メマンチン塩酸塩に遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。また、メマンチン塩酸塩投与により胎児及び出生児体重の軽度増加抑制がみられたが、親動物の生殖機能や受胎能に影響はなく、催奇形性も認められなかった。

メマンチン塩酸塩のヒトにおける主代謝物について、ラット単回投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験を、製剤中に含まれる類縁物質については、ラット反復投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した。その結果、メマンチンのヒトにおける主代謝物の毒性

は未変化体より弱く、製剤及び原薬中の類縁物質の安全性に問題はないことが示された。

これらのトキシコキネティクスを含む各種毒性試験は 19 年 年代から 19 年 年代後半に Merz 社が欧州又は米国で実施し、一部の試験はサントリー株式会社医薬事業部又は第一サントリーファーマ株式会社（いずれも申請時 アスビオファーマ株式会社、現 第一三共株式会社）が 20 年から 20 年に本邦で実施した。

なお、

、20 年 月に旧医薬品機構と 相談を行った。そのときの助言から、

判断した。

また、

、20 年 月に独立行政法人
医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と 相談を行ったところ、

との助言であった。ラットを用いた 13 及び 52 週間混餌投与毒性試験及び 26 週間反復強制経口投与毒性試験の成績を詳細に検討した結果、

試験項目		
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
		安全性薬理試験
	薬物動態	分析法
		吸収
		分布
		代謝
		排泄
	毒性	単回投与試験
		反復投与試験
		遺伝毒性試験
		がん原性試験
		生殖発生毒性試験
		その他の毒性試験

図 1.5.3-2 非臨床開発の経緯図 (1)

試験項目		
非臨床	薬理	効力を裏付ける試験
		安全性薬理試験
	薬物動態	分析法
		吸収
		分布
		代謝（ラット代謝物検索） （ヒト代謝物検索） （サル代謝物検索） （ヒト・ヒビ代謝物検索） （ラット酵素試験）
		排泄
	毒性	単回投与試験
		反復投与試験（ラット） （ヒト）
		遺伝毒性
		がん原性試験
		生殖発生毒性試験
		その他の毒性試験

図 1.5.3－2 非臨床開発の経緯図（2）

1.5.3.3 臨床開発の経緯

臨床開発の経緯図を評価資料については[図 1.5.3-3]に、参考資料については[図 1.5.3-4]に示す。

1.5.3.3.1 海外における臨床開発の経緯

メマンチン塩酸塩は、以下のように欧州及び米国にて AD を対象として臨床試験が実施された。それらの結果を基に欧州及び米国で主に中等度から高度 AD を適応として承認され、2010 年 9 月現在、欧州各国及び米国を含む世界 70 カ国で上市されている。

1.5.3.3.1.1 欧州における臨床開発の経緯

Merz 社は、19[]年から 19[]年にラトビアにて第 III 相試験（MRZ90001-9403）を実施し、やや高度から高度（moderately severe to severe）認知症（VD 及び AD）に対するメマンチン塩酸塩の有効性を確認した。また、19[]年から 19[]年に米国で実施した第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）において、やや高度から高度 AD に対するメマンチン塩酸塩の有効性を確認した。これらの結果から、2002 年 5 月に欧州医薬品審査庁（EMA）より「やや高度から高度 AD」を適応として承認された。

更に適応拡大を目的として、Merz 社よりライセンスを受けた Forest Laboratories, Inc.（以下、Forest 社）が 20[]年から 20[]年に米国で実施した軽度及び中等度（mild to moderate）AD を対象とする第 III 相試験（MEM-MD-10）、及び Merz 社よりライセンスを受けた H. Lundbeck A/S（以下、Lundbeck 社）が 20[]年から 20[]年に欧州 12 カ国で実施した軽度及び中等度 AD に対する第 III 相試験（99679）の 2 つの試験を基に、Merz 社は 20[]年[]月に、適応を重症度の規定のない AD とする承認事項一部変更承認申請を行った。審査の過程において、その時点で試験成績が得られていた他の第 III 相試験（臨床評価ガイドラインに準じた試験；MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02、MEM-MD-01 及び MEM-MD-12）を加えたメタアナリシス及びレスポンス解析などを行った。その結果、中等度から高度 AD の患者層に対して臨床的な有効性が認められ、2005 年 10 月に欧州医薬品庁（EMA）より「中等度から高度（moderate to severe）AD」への適応拡大が承認され、以下に示す米国と同一の適応となった。

なお、欧州における用法・用量は、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与であったが、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与と 1 回 20 mg の 1 日 1 回投与とは、薬物動態学的特徴や臨床試験における安全性においてほとんど相違がないとされ、2008 年 5 月に 1 回 20 mg の 1 日 1 回投与が追加承認された。

1.5.3.3.1.2 米国における臨床開発の経緯

Forest 社は、20[]年から 20[]年に米国で第 III 相試験（MEM-MD-02）を実施し、ドネペジル塩酸塩の投与を 6 カ月以上受けている中等度から高度 AD に対するメマンチン塩酸塩の有効性を確認した。Forest 社は、本試験に加えて欧州で審査に用いられた第 III 相試験

(MRZ90001-9403 及び MRZ90001-9605 二重盲検期) の計 3 試験の結果をデータパッケージとして申請し、2003 年 10 月に米国食品医薬品局 (FDA) より「中等度から高度 AD」を適応として承認された。また、並行して 20 年 から 20 年には、第 III 相試験 (MEM-MD-02) と同様の対象集団に対して、ドネペジル塩酸塩の投与を受けていない条件下の第 III 相試験 (MEM-MD-01) を実施した。

更に、20 年 月に軽度及び中等度 AD に対する第 III 相試験 (MEM-MD-10、MEM-MD-12 及び 99679) の結果を基に、軽度 AD の適応拡大の承認事項一部変更承認申請がなされたものの承認は得られていない。米国における用法・用量は、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与である。ただし、米国においては、2010 年 6 月に徐放製剤が承認されている。

1.5.3.3.2 本邦における臨床開発の経緯

本邦においては、Merz 社より 19 年にライセンスを受けたサントリー株式会社医薬事業部 (申請時 アスピオファーマ株式会社、現 第一三共株式会社) が AD 治療薬としての開発を行った。

1.5.3.3.2.1 第 I 相試験 (IE1801)

19 年 月から 19 年 月に、健康成人男性を対象とし、メマンチン塩酸塩の 5、10、20 及び 40 mg の単回経口投与による第 I 相試験 (IE1801) を実施した。その結果、この用量範囲でほぼ線形の薬物動態を示すことが確認され、忍容性にも問題は認められなかった。

健康成人を対象とする反復経口投与試験については、日本人の健康成人における単回経口投与時のデータを基に、反復経口投与時の血漿中濃度をシミュレーションすると、外国人の健康成人に反復経口投与したときに得られた血漿中濃度とよく一致し、日本人と外国人で反復経口投与時の薬物動態に大きな差はないことが推定されることから、本邦における健康成人での試験は実施しなかった。一方で、19 年 月の旧医薬品機構との

相談の助言を踏まえ、

1.5.3.3.2.2 前期第 II 相試験 (IE2901)

相談を行った後、20 年 月から 20 年 月に前期第 II 相試験 (IE2901) として、Mini-mental state examination (MMSE) スコアが 3～14 点、Functional assessment staging (FAST) ステージが 6a 以上である AD 患者を対象とした、メマンチン塩酸塩の 10 mg/日又は 20 mg/日を 12 週間投与する探索的試験を実施した。その結果、10 mg/日又は 20 mg/日の投与量でメマンチン塩酸塩の有効性が示唆され、安全性に大きな問題はみられなかった。この結果を基に 20 年 月に旧医薬品機構と

を相談した。

1.5.3.3.2.3 後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）

相談で得られた助言を踏まえ、また先行する海外の開発状況を捉え、海外検証的試験とのブリッジング及び日本人における用量設定を目的に、20 年 月から 20 年 月に後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）を実施した。本試験の対象集団は、米国の第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及び MEM-MD-01）と同様の MMSE スコアが 5～14 点、FAST ステージが 6a 以上 7a 以下である AD 患者とし、メマンチン塩酸塩の 10 mg/日又は 20 mg/日を 24 週間投与するプラセボ対照による二重盲検比較試験により実施した。

試験の結果、認知機能評価では、主要評価項目である The severe impairment battery-Japanese version（SIB-J）の投与 24 週後のスコア変化量において、用量反応性が認められた。また、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群のプラセボ群に対する有意差が認められた。副次評価項目である MMSE においても投与 24 週後のスコア変化量において用量反応性が認められ、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群のプラセボ群に対する有意差が認められた。日常生活動作評価では、主要評価項目である Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living inventory Japanese version（ADCS ADL-J）の投与 24 週後のスコア変化量において、用量反応性は認められず、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかった。しかし、副次評価項目である FAST においては、投与 24 週後のスコア変化量において用量反応性が認められ、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群のプラセボ群に対する有意差が認められた。全般的臨床症状評価では、副次評価項目である Clinician's interview-based impression of change plus Japanese version（CIBIC plus-J）の投与 24 週間評価において、用量反応性は認められなかったが、混合効果モデル（投与期間を通しての群間比較）では用量反応性が認められた。以上の結果より、メマンチン塩酸塩の推奨用量は 20 mg/日であると判断した。

安全性に関しては、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。有害事象の中には用量相関的に増加する事象が認められたものの、内容、程度などを考慮すると、メマンチン塩酸塩の 20 mg/日投与の安全性に問題はないと考えられた。

本試験終了後、20 年 月に総合機構と 相談を行い、相談の結果、

1.5.3.3.2.4 第III相試験（IE3501）

相談後、 助言を 20 年 月の総合機構との 相談にて得たうえで、20 年 月から 20 年 月に第 III 相試験（IE3501）を行った。本試験の対象集団は MMSE スコアが 5～14 点、FAST ステージが 6a 以上 7a 以下である AD 患者とし、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）結果から得られた推奨用量（20 mg/日）を用い、24 週間投与するプラセボ対照による二重盲検比較試

験により実施した。

試験の結果、認知機能評価では、主要評価項目である SIB-J の投与 24 週後のスコア変化量において、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）と同様にメマンチン塩酸塩 20 mg/日群のプラセボ群に対する有意差が認められた。また、スコア変化量の経時的推移でも、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。全般的臨床症状評価では、主要評価項目である Modified clinician's interview-based impression of change plus Japanese version（Modified CIBIC plus-J）の投与 24 週後評価において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかったものの、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群の悪化の程度は小さく、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群がプラセボ群を上回った。全般的臨床症状評価の経時的推移でも、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。

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は両群において同程度の発現率であり、メマンチン塩酸塩の 20 mg/日投与の安全性に問題はないと考えられた。

本試験終了後、20 年 月 に第 III 相試験（IE3501）の試験結果を踏まえた
相談を総合機構と行った。

、海外臨床試験成績を利用することの妥当性について、平成 10 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号通知「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」（ICH E5 ガイドライン）の補遺 A 及び D に従って、内因性民族的要因及び外因性民族的要因の影響を検討すると共に、薬物動態及び安全性プロファイルの観点から国内外の試験を検討した。その結果、海外臨床試験成績を日本人における有効性及び安全性の評価を支持するデータとして利用することは妥当であると結論した。

国内外の臨床試験成績（全般的臨床症状評価）に差異がみられた理由について検討したところ、国内外の介護環境、特にデイケア・デイサービスの利用状況の違いが考えられた。また、国内臨床試験の全般的臨床症状評価に影響を及ぼした要因を検討したところ、主たる要因はデイケア・デイサービスの利用の有無であると考えられたが、この要因は全般的臨床症状評価に必要な患者の日常行動や状態像についての情報量又は情報の正確性に影響を及ぼしたものであり、メマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼしたのではないと判断した。また、デイケア・デイサービスを利用していない患者のみを対象とした場合について検討したところ、プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められ、この結果

は、デイケア・デイサービスの利用率が低かった海外臨床試験の結果と類似していた。以上を総合して、メマンチン塩酸塩は日本人 AD 患者に対して有効性を示したと判断した。よって、これらの考え方について申請資料を整備し、製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.3.3.2.5 その他の試験

上記の試験以外に、以下に示す各種の臨床薬理試験、一般臨床試験及び長期投与試験を実施した。

AD 患者におけるメマンチン塩酸塩の薬物動態を検討する目的で、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）及び長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）の実施中に臨床薬理試験（IE2201）を行った。本試験は、AD 患者にメマンチン塩酸塩の 10 mg/日又は 20 mg/日を 24 週間反復経口投与するプラセボ対照による二重盲検比較試験により実施した。AD 患者にメマンチン塩酸塩 5 mg を 1 日 1 回投与から開始し、1 週間ごとに 5 mg/日ずつ漸増して 10 mg/日又は 20 mg/日を維持用量として 24 週間反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度は、投与 4 週間後には定常状態に達し、定常状態の血漿中濃度はほぼ用量に比例した。また髄液中メマンチン濃度についても測定したところ、その濃度は血漿中メマンチン濃度に依存することが示唆された。

日本人及び白人の高齢者におけるメマンチン塩酸塩の薬物動態を検討する目的で、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）及び長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）の実施中に臨床薬理試験（IE1302）を行った。日本人及び白人の高齢者にメマンチン塩酸塩の 5、10 及び 20 mg を単回経口投与したとき、日本人及び白人のいずれにおいても C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。日本人の C_{max} 及び AUC は白人に比べて高値であったが、体重換算した C_{max} 及び AUC ではその差は小さくなったことから、日本人及び白人の薬物動態パラメータの差の主要因として体重が考えられた。

メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬剤であることから、総合機構との 20 年 月の 相談及び 20 年 月の 相談における助言を踏まえ、腎機能障害患者における薬物動態を検討する目的で、第 III 相臨床試験（IE3501）実施中に臨床薬理試験（IE1601）を行った。軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者と腎機能正常者の 4 群にメマンチン塩酸塩の 10 mg を単回経口投与したとき、腎機能低下の程度に応じて AUC は増加、 $t_{1/2}$ は延長し、メマンチンの薬物動態は腎機能の影響を受けることが示された。

申請製剤と同一処方である 5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性を検討するために、5 mg 錠と 10 mg 錠を比較する臨床薬理試験（IE1301）を、後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）及び長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）の実施中に行った。また、第 III 相試験（IE3501）実施中に 20 mg 錠を新たに開発し、10 mg 錠と 20 mg 錠を比較する臨床薬理試験（IE1602）を行った。試験の結果、これらの製剤は生物学的に同等であることが確認された。

更に 20 mg 錠について、AD 患者における服薬コンプライアンスを検討する目的で、第 III 相試験（IE3501）実施中に、当該製剤を 12 週間投与する一般臨床試験（IE3604）を行

った。20 mg 錠の服薬コンプライアンスは良好で、当該製剤の形状（楕円形：長径 12.1 mm、短径 6.1 mm）に起因する安全性上の問題もみられなかった。

メマンチン塩酸塩を長期間投与したときの安全性を検討する目的で、(1) 後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）から継続する長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）、(2) 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）の3試験から継続する長期投与試験（IE2301）、(3) 長期投与試験（IE2301）・第III相試験（IE3501）・一般臨床試験（IE3604）の3試験から継続する長期投与試験（IE3503）、並びに(4) 軽度及び中等度AD患者を対象とした第III相試験（MA3301）から継続する長期投与試験（MA3302）を実施した。これら長期投与試験において、投与期間が1年を超える（2年以下）症例及び2年を超える（3年以下）症例はそれぞれ456例及び121例であったが、投与期間別の有害事象及び副作用の発現率は投与期間が長いほど低く、長期投与における安全性について特に問題はみられなかった^{注1)}。なお、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期）（投与期間：28週間）においては、有効性を併せて評価し、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）（投与期間：24週間）で用量反応性が認められたSIB-J、MMSE及びFASTについて、両試験で通算して52週間の経時的推移を検討した。非盲検拡張期投与28週後（二重盲検開始52週後）で、二重盲検期20 mg/日－非盲検拡張期20 mg/日群が他の群を上回ったことから、メマンチン塩酸塩20 mg/日は1年間にわたる投与においても耐薬性が生じることなく効果は持続するものと考えられた。

1.5.3.3.2.6 本邦の申請において有効性評価に用いた海外で実施された第III相試験

本邦で実施した臨床試験のうち、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）及び第III相試験（IE3501）の2試験を、有効性評価における主要な試験（以下、国内主要2試験）と位置付けたが、これら2試験と同様の対象集団、重症度、用量（20 mg/日）及び投与期間で実施された海外の3つの第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、MEM-MD-02 及び MEM-MD-01）は、国内主要2試験の成績を支持し、有効性評価に際して重要な試験（以下、海外主要3試験）と位置付けて評価資料とした。以下に海外の3試験の結果概要を示す。

1.5.3.3.2.6.1 第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）

米国において、19■■年■■月から19■■年■■月に、MMSE スコアが3～14点、Global deterioration scale（GDS）ステージが5～6、FAST ステージが6a以上であるAD患者を対象として、メマンチン塩酸塩20 mg/日（1日2回投与）を28週間投与したときの有効性、安全性及び忍容性を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討した。その結果、主要評価項目であるAlzheimer's disease cooperative study activities of daily living（19 items）（ADCS-ADL₁₉）による日常生活動作評価及びCIBIC-plus（New York University Clinician's interview-based impression of change plus（NYU CIBIC-plus））による全般的臨床症状評価

^{注1)} 長期投与試験（IE3503）は試験継続中のため、本評価には含めていない。

(Observed case (OC) 解析) において、メマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する有意差が認められた。また、副次評価項目である The severe impairment battery (SIB) 及び FAST による認知機能評価においても、メマンチン塩酸塩群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

1.5.3.3.2.6.2 第III相試験 (MEM-MD-02)

米国において、20 年 月から 20 年 月に、MMSE スコアが 5～14 点であり、ドネペジル塩酸塩の投与を 6 ヶ月以上受けている AD 患者を対象として、メマンチン塩酸塩 20 mg/日 (1 日 2 回投与) を 24 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討した。その結果、主要評価項目である SIB による認知機能評価及び ADCS-ADL₁₉ による日常生活動作評価において、メマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する有意差が認められた。また、副次評価項目の CIBIC-plus (Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change (ADCS-CGIC)) においても、メマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する有意差が認められた。

1.5.3.3.2.6.3 第III相試験 (MEM-MD-01)

米国において、20 年 月から 20 年 月に、MMSE スコアが 5～14 点である AD 患者を対象として、メマンチン塩酸塩の 20 mg/日 (1 日 2 回投与) を 24 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討した。その結果、主要評価項目である SIB による認知機能評価において、投与 12 週後及び投与 18 週後では、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に比べ有意に優れていたが、投与 24 週後では両群間に有意差は認められなかった。ADCS-ADL₁₉ による日常生活動作評価においては、投与 24 週後でメマンチン塩酸塩群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。副次評価項目では、CIBIC-plus (ADCS-CGIC) による全般的臨床症状評価において、投与 12 週後と投与 18 週後でメマンチン塩酸塩群はプラセボ群に比べ有意に優れていたが、投与 24 週後では両群間に有意差は認められなかった。

1.5.3.3.2.7 本邦の申請において評価資料として用いた海外で実施された臨床薬理試験

メマンチン塩酸塩の薬物動態に対する食事や肝機能障害の影響並びに薬物相互作用等の内因性要因及び外因性要因の検討については、海外で実施された臨床薬理試験の成績を使用した。これらの成績から、メマンチン塩酸塩の薬物動態は食事の影響を受けることなく (臨床薬理試験 (MEM-PK-01))、肝機能の影響を受けにくいことが示唆された (臨床薬理試験 (MEM-PK-15))。

薬物相互作用については、ドネペジル塩酸塩 (臨床薬理試験 (MEM-PK-07))、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) (臨床薬理試験 (MEM-PK-05))、ヒドロクロロチアジド (HCT) / トリアムテレン (TA) 配合剤 (臨床薬理試験 (961201/Me.Me))、ワルファリンとの相互作用 (臨床薬理試験 (11653A)) に加え、尿 pH

の影響（尿 pH に影響を及ぼす薬物との相互作用）（臨床薬理試験（MRZ90001-9601））並びに CYP2B6 で代謝される代表的な薬物であるブプロピオン塩酸塩を用いて、CYP2B6 に対するメマンチン塩酸塩の影響（臨床薬理試験（MRZ90001-0519/1））について検討した。その結果、メマンチン塩酸塩の腎排泄は尿 pH の影響を受け、尿がアルカリ性になった場合にはメマンチンの排泄が遅延し、血漿中メマンチン濃度が上昇することが示された。また、メマンチン塩酸塩との併用により HCT の血漿中濃度は単独投与時に比べ約 80% に減少することが認められたが、それ以外にメマンチン塩酸塩若しくは併用した薬剤の薬物動態に変化はなかった。

1.5.3.3.2.8 軽度及び中等度AD患者を対象とした第III相試験（MA3301）

本申請の効能・効果である「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」とは対象が異なるが、MMSE スコアが 10 ～23 点、Clinical dementia rating（CDR）が 1 又は 2 である軽度及び中等度 AD 患者を対象とした試験について、20 年 月に旧医薬品機構と 相談 を行った。そのうえで、用量設定と有効性・安全性の検討を目的とし、20 年 月から 20 年 月に第 III 相試験（MA3301）として、メマンチン塩酸塩の 10 mg/日又は 20 mg/日を 24 週間投与するプラセボ対照による二重盲検比較試験を実施した。また、本試験を終了した患者を対象とした継続投与試験を、20 年 月から 20 年 月に長期投与試験（MA3302）として実施した。しかしながら、欧米と同様、軽度 AD に対する有効性は確立していない。

試験項目			
臨床	評価資料	BE試験	臨床薬理試験 (IE1301) 臨床薬理試験 (IE1602)
		患者PK試験	臨床薬理試験 (IE2201)
		内因性PK試験	臨床薬理試験 (IE1302)
			臨床薬理試験 (MEM-PK-15)
			臨床薬理試験 (IE1601)
		外因性PK試験	臨床薬理試験 (MRZ90001-9601)
			臨床薬理試験 (961201/Ma, Me)
			臨床薬理試験 (MEM-PK-07)
			臨床薬理試験 (MEM-PK-01)
			臨床薬理試験 (MEM-PK-05)
			臨床薬理試験 (MRZ90001-0519/1)
			臨床薬理試験 (11653A)
		比較対照試験 (国内)	後期第II相試験 (IE2101二重盲検期)
			第III相試験 (IE3501)
			第III相試験 (MA3301)
			第III相試験 (MRZ90001-9605二重盲検期)
		比較対照試験 (海外)	第III相試験 (MEM-MD-02)
			第III相試験 (MEM-MD-01)
			第I相試験 (IE1801)
		非対照試験	前期第II相試験 (IE2901)
			長期投与試験 (IE2101非盲検拡張期)
			長期投与試験 (MA3302)
			長期投与試験 (IE2301)
		その他試験	一般臨床試験 (IE3604)
		in vitro試験	結合たん白 (1D-Y7017-018)
			代謝阻害 (155769)
			P450代謝 (Merz0101)
			酵素誘導 (XT033028)
		分析法	未変化体分析法 (海外)
			未変化体分析法 (国内)
			代謝物分析法 (国内)

図 1.5.3-3 臨床開発の経緯図 (評価資料)

メマンチン塩酸塩：1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目			
臨床	参考資料	BA試験	臨床薬理試験 (HUK610/4)
		健康人PK試験	臨床薬理試験 (HUK610/13)
		内因性PK試験	臨床薬理試験 (MEM-PK-02)
		比較対照試験	第III相試験 (MRZ90001-9403)
			第III相試験 (MEM-MD-10)
			第III相試験 (99679)
			第III相試験 (MEM-MD-12)
		非対照試験	第I相試験 (MRZ90001-9704)
			長期投与試験 (MRZ90001-9605非盲検拡張期)
			長期投与試験 (IE3503中間報告) ^{a)}

a) 20 年 月のカットオフ期限までに集積された成績をまとめ、中間報告とした。

図 1.5.3-4 臨床開発の経緯図 (参考資料)

1.5.4 本薬の特長及び有用性

メマンチン塩酸塩の特長及び有用性を以下に示す。

1.5.4.1 既存のAD治療薬とは異なる新しい作用機序を有する

本邦の AD の治療環境は欧米をはじめとする諸外国と異なり、AD の適応をもつ薬剤は AChEI のドネペジル塩酸塩のみのため、AD 治療の選択肢が限定されている。メマンチン塩酸塩は既存のドネペジル塩酸塩とは作用機序が異なることから、AD 治療における新たな選択肢になり、AD 治療の幅を拡げる有用な薬剤になり得ると考えられる。

1.5.4.2 ADの中核症状（認知機能障害）に対してプラセボに優る有効性を示す

メマンチン塩酸塩群は、国内主要 2 試験において AD の中核症状である認知機能障害に対してプラセボ群に優る有効性を示し、認知機能障害の悪化を抑制した。AD の根治療法がなく病態そのものの進行を抑制する薬剤が存在しない現状を考慮した場合、メマンチン塩酸塩が AD の中核症状である認知機能障害の悪化を抑制していることが認知機能評価で示されたことは重要であり、認知機能障害が原因で二次的に出現する周辺症状の発現や悪化の抑制に繋がる可能性があると考えられる。また、海外主要 3 試験でも、2 つの第 III 相試験の認知機能評価において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた。

1.5.4.3 ADの全般的臨床症状に対してプラセボを上回る有効性を示す

メマンチン塩酸塩群は、国内主要 2 試験において、全般的臨床症状評価でプラセボ群との間に有意差は認められなかったものの悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った。また、経時的推移でもメマンチン塩酸塩群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、6 ヶ月にわたってプラセボ群を上回った。また、海外主要 3 試験では、2 つの第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期及び MEM-MD-02）の全般的臨床症状評価において、プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた（MRZ90001-9605 二重盲検期では OC 解析のみ）。

国内主要 2 試験の全般的臨床症状評価に影響を及ぼした主たる要因は、デイケア・デイサービスの利用の有無であると考えられた。この要因が全般的臨床症状評価に必要な情報量又は情報の正確性に影響を及ぼし、「CIBIC-plus の評価者は、実際にみられている臨床症状の変化を十分に捉えることができず、適切な評価が行えなかった」ものと考えられた。デイケア・デイサービスの利用は、CIBIC-plus の評価に影響を及ぼしたものであり、メマンチン塩酸塩の有効性に影響を及ぼしたものではないと判断した。また、デイケア・デイサービスを利用していない患者の場合では、両試験で共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められ、この結果は、デイケア・デイサービスの利用率が低かった海外主要 3 試験の結果と類似していた。これらを総合して、メマンチン塩酸塩は日本人 AD 患者に対して有効性を示したと判断した。

1.5.4.4 BPSD（認知症に伴う行動障害と精神症状）に対して有効性を示すという特徴を有する

国内主要 2 試験において、全般的臨床症状評価の下位尺度に設定した BPSD の評価スケールである Behavioral pathology in Alzheimer's disease (Behave-AD) で、メマンチン塩酸塩群がプラセボ群を上回り、共にプラセボ群とメマンチン塩酸塩群の間に有意差が認められた (Last observation carried forward (LOCF) 解析)。

近年、BPSD はその症状・障害から患者及び家族の QOL を低下させ、臨床現場及び介護者の介護負担に影響を与えることで大きな問題になっている。また、AD 患者が施設に入所する要因にもなり、BPSD を改善又はその発現を抑制することは在宅介護を継続するうえで重要な要素である。このような状況を考慮すると、メマンチン塩酸塩が BPSD に対して有効性を示したことはメマンチン塩酸塩の臨床的意義のある特徴であると考えられた。

1.5.4.5 長期投与においても効果は持続し安全性上の問題はみられない

長期投与試験 (IE2101 非盲検拡張期及び MRZ90001-9605 非盲検拡張期) の結果、メマンチン塩酸塩は 1 年間にわたる投与においても耐薬性が生じることなく効果は持続するものと考えられた。また、長期投与における安全性については、AD を対象とした国内臨床試験データを併合した成績において、投与期間別の有害事象及び副作用発現率は投与期間が長いほど低く、長期投与における安全性について特に問題はみられなかった。これらのことより、メマンチン塩酸塩は、1 年間にわたる投与においても耐薬性が生じることなく効果は持続し、安全性においても十分な忍容性がある薬剤であると考えられた。

1.5.4.6 海外での使用経験においても安全性に問題はみられない

メマンチン塩酸塩は米国及び欧州で AD を適応症として承認され、2010 年 9 月現在、AD を適応症として世界 70 カ国、AD 以外の適応症を含めると世界 82 カ国で販売されている。欧州にて AD の適応で販売が開始された 2002 年からの推定曝露患者数の累計は 330 万人・年 (patient years : 販売数量 (mg) / 20 mg · 365 (日)) と臨床現場での使用経験は豊富である。また、欧米での販売開始から添付文書の Type II variations (自主改訂) 以外に安全性に起因する措置は取られておらず、臨床使用における安全性に重大な問題はみられていない。

1.5.4.7 本薬の特長及び有用性のまとめ

メマンチン塩酸塩は、AD の中核症状である認知機能障害に対してプラセボに優る有効性を示し、全般的臨床症状に対してプラセボを上回る有効性を示した。また、BPSD に対して有効性を示したことはメマンチン塩酸塩の臨床的意義のある特徴であると考えられた。更に、長期投与においても耐薬性が生じることなく効果は持続すると考えられた。

安全性については、国内臨床試験の結果から良好な安全性プロファイルが確認されてお

り、海外臨床試験及び海外市販後データの成績も同様であった。したがって、メマンチン塩酸塩は、適切な注意喚起を図ることにより、AD 患者への長期投与を含めた臨床使用において安全性に問題はない薬剤であると判断した。

以上、既存のドネペジル塩酸塩とは作用機序の異なるメマンチン塩酸塩は、本邦の AD 治療における新たな選択肢の薬剤となり、欧米と同様に AD 治療の幅を広げる有用な薬剤になり得ると考え、以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

販売名	メマリー錠 5 mg、メマリー錠 10 mg、メマリー錠 20 mg
効能・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
用法・用量	通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20 mg を経口投与する。

1.5.5 参考文献

- 1) Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist - a review of preclinical data. *Neuropharmacology*. 1999; 38: 735-767.
- 2) Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci*. 1987; 10(7): 299-302.
- 3) Masliah E, Alford M, DeTeresa R, Mallory M, Hansen L. Deficient glutamate transport is associated with neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1996; 40(5): 759-766.
- 4) Pomara N, Singh R, Deptula D, Chou JC, Schwartz MB, LeWitt PA. Glutamate and other CSF amino acids in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1992; 149(2): 251-254.
- 5) Csernansky JG, Bardgett ME, Sheline YI, Morris JC, Olney JW. CSF excitatory amino acids and severity of illness in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996; 46: 1715-1720.
- 6) Coan EJ, Irving AJ, Collingridge GL. Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP. *Neurosci Lett*. 1989; 105: 205-210.
- 7) Izumi Y, Clifford DB, Zorumski CF. Low concentrations of N-methyl-D-aspartate inhibit the induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*. 1992; 137: 245-248.
- 8) 秋山 治彦. アルツハイマー型認知症の病理. *日本臨牀*. 2008; 66 Suppl 1: 134-143.
- 9) 遠山 育夫, 木村 宏. 4. Alzheimer 病. In: 中村 重信編. *神経伝達物質 update—基礎から臨床まで*. 改訂 3 版. 中外医学社; 1998. p. 194-201.
- 10) 北端 裕司, 吉益 文夫. 臨床症状と経過. *総合臨牀*. 2002; 51(1): 47-53.
- 11) International Psychogeriatric Association. Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) educational pack. Module 1. 1998: 1-13
- 12) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology*. 1995; 45: 1161-1168.
- 13) 下方 浩史. 我が国におけるアルツハイマー病の疫学研究. *日本臨牀*. 2008; 66 Suppl 1: 23-27.
- 14) American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second Edition; 2007: 1-85.
- 15) Bird TD, Miller BL. Dementia. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. editors. *Harrison's principles of internal medicine* 17th edition, Mc Graw Hill. 2008; 2536-2549.
- 16) Knopman DS. Alzheimer's disease and other dementias. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine* 23rd Edition, Saunders Elsevier; 2007. p. 2667-2676.

- 17) 平成 17 年度 (2005) 国内基盤技術調査報告書－2015 年の医療ニーズの展望－. 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団; 2006; 109-133.

メマリー錠 5 mg
メマリー錠 10 mg
メマリー錠 20 mg
(メマンチン塩酸塩)

CTD 第1部 申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

第一三共株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国における承認状況.....	3
1.6.2 その他の適応症における承認状況.....	6
1.6.3 海外における添付文書.....	7
1.6.3.1 欧州における添付文書.....	7
1.6.3.2 米国における添付文書.....	26

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

メマンチン塩酸塩は、2002 年 5 月に「やや高度から高度のアルツハイマー型認知症」を適応として欧州で承認された。その後、米国において 2003 年 10 月に「中等度から高度のアルツハイマー型認知症」を適応として承認された。更に欧州においては 2005 年 10 月に、米国と同じ「中等度から高度のアルツハイマー型認知症」に適応が変更された。

2010 年 9 月現在、欧州各国及び米国を含む世界 70 カ国で、主に「中等度から高度のアルツハイマー型認知症」を適応として上市されている（販売名：Axura[®]、Ebixa[®]、Namenda[®]等）。世界各国における承認状況を〔表 1.6.1-1〕に示す。

なお、欧州及び米国における承認時の用法・用量は、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与であったが、欧州では、2008 年 5 月に 1 回 20 mg の 1 日 1 回投与が追加承認された。一方、米国においては、2010 年 6 月に新たに開発された徐放製剤が 1 日 1 回投与にて承認された（販売名：Namenda XR）。

表 1.6.1-1 メマンチン塩酸塩の外国における承認状況（1）（2009 年 9 月時点）

地域	国名 ^{a)}	販売名	剤型	承認日 ^{b)}
欧州	アイスランド (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	アイルランド (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	イギリス (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	イタリア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ウクライナ	Abixa [®]	錠剤	2006 年 7 月 20 日
	エストニア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	オーストリア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	オランダ (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	キプロス (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ギリシャ (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	クロアチア	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 8 月 18 日
	スイス	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2003 年 10 月 28 日
	スウェーデン (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	スペイン (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	スロバキア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	スロベニア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	セルビア	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 7 月 16 日
	チェコ (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	デンマーク (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ドイツ (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ノルウェー (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ハンガリー (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	フィンランド (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	フランス (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ブルガリア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ベルギー (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ポーランド (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ポルトガル (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	マルタ (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	モンテネグロ	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 7 月 16 日
	ラトビア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	リトアニア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ルーマニア (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日
	ルクセンブルク (EU)	Axura [®] 、Ebixa [®]	錠剤、液剤	2002 年 5 月 15 日

a) (EU)：中央審査方式により承認された国を示す

b) 記載した品目のうち最も早い承認日を示す

表 1.6.1-1 メマンチン塩酸塩の外国における承認状況（2）（2009 年 9 月時点）

地域	国名	販売名	剤型	承認日 ^{a)}
北中南米	アメリカ合衆国	Namenda [®]	錠剤、液剤	2003 年 10 月 16 日
	アルゼンチン	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 2 月 16 日
	カナダ	Ebixa [®]	錠剤	2004 年 12 月 8 日
	チリ	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 2 月 5 日
	ブラジル	Ebixa [®]	錠剤	2003 年 8 月 28 日
	ベネズエラ	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2006 年 8 月 17 日
	メキシコ	Ebixa [®]	錠剤	2002 年 6 月 25 日
	コロンビア	Ebixa [®]	錠剤	2010 年 1 月 15 日
アジア	インド	Axura [®]	錠剤	2007 年 9 月 1 日
	シンガポール	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2003 年 6 月 11 日
	タイ	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 4 月 18 日
	大韓民国	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2003 年 8 月 18 日
	台湾	Ebixa [®]	錠剤	2005 年 5 月 5 日
	中国	Ebixa [®]	錠剤	2006 年 9 月 12 日
	パキスタン	Ebixa [®]	錠剤	2004 年 8 月 5 日
	フィリピン	Abixa [®]	錠剤、液剤	2005 年 5 月 16 日
	香港	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2003 年 12 月 31 日
	マレーシア	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2006 年 1 月 26 日
	インドネシア	Abixa [®]	錠剤、液剤	2010 年 2 月 18 日
中近東	アラブ首長国連邦	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 10 月 23 日
	イエメン	Ebixa [®]	錠剤	2006 年 7 月 24 日
	イスラエル	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 1 月 7 日
	イラン	Ebixa [®]	錠剤	2007 年 3 月 14 日
	オマーン	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2005 年 4 月 12 日
	カタール	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2005 年 1 月 3 日
	クウェート	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 6 月 15 日
	サウジアラビア	Ebixa [®]	錠剤	2007 年 3 月 10 日
	トルコ	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2003 年 10 月 27 日
	バーレーン	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 2 月 15 日
	ヨルダン	Ebixa [®]	錠剤	2008 年 7 月 27 日
	レバノン	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 12 月 20 日
アフリカ	エジプト	Ebixa [®]	錠剤	2006 年 6 月 13 日
	スーダン	Ebixa [®]	錠剤	2008 年 1 月 24 日
	南アフリカ	Ebixa [®]	錠剤	2005 年 11 月 25 日
オセアニア	オーストラリア	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2003 年 4 月 17 日
	ニュージーランド	Ebixa [®]	錠剤、液剤	2004 年 4 月 15 日

a) 記載した品目のうち最も早い承認日を示す

1.6.2 その他の適応症における承認状況

メマンチン塩酸塩は、アルツハイマー型認知症を適応としての承認以前に、19[]年より
(1) パーキンソン症候群、(2) 集中力・思考力障害、意欲・自立性の低下、日常生活動作の障害、抑うつ気分などの症状を呈する軽度及び中等度の脳機能障害、又は認知症症候群、
(3) 脳・脊髄性痙性麻痺、のすべて又は一部を適応としてドイツを含め世界各国で市販されてきた。

2009年9月現在、以下の各国で販売が継続されている（販売名：Akatinol Memantine[®]）：
アルゼンチン、ウルグアイ、エルサルバドル、キューバ、グアテマラ、グルジア、コスタリカ、コロンビア、ドミニカ、パナマ、パラグアイ、ボリビア、ホンジュラス、メキシコ、ロシア（アルゼンチン、メキシコ、コロンビアはEbixa[®]と併売）。

1.6.3 海外における添付文書

1.6.3.1 欧州における添付文書

欧州で販売されている Axura[®]及び Ebixa[®]の Summary of Product Characteristics (SPC) は同一の記述内容である。また、剤形としてはフィルムコーティング錠及び経口液剤があるが記述内容は同様であるため、本項では Axura[®] 10 mg フィルムコーティング錠の SPC を代表として示す。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Axura 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 10 mg of memantine hydrochloride equivalent to 8.31 mg memantine.

Excipient: Each film-coated tablet contains 166 mg lactose, see section 4.4.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White to off-white film-coated tablets, centrally tapered oblong, biconvex, with a single breakline on both sides.

The tablet can be divided into equal halves.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of patients with moderate to severe Alzheimer's disease.

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the diagnosis and treatment of Alzheimer's dementia. Therapy should only be started if a caregiver is available who will regularly monitor the intake of the medicinal product by the patient. Diagnosis should be made according to current guidelines.

Axura should be administered once a day and should be taken at the same time every day. The film-coated tablets can be taken with or without food.

Adults:

Dose titration

The maximum daily dose is 20 mg per day. In order to reduce the risk of undesirable effects the maintenance dose is achieved by upward titration of 5 mg per week over the first 3 weeks as follows:

Week 1 (day 1-7):

The patient should take half a 10 mg film-coated tablet (5 mg) per day for 7 days.

Week 2 (day 8-14):

The patient should take one 10 mg film-coated tablet (10 mg) per day for 7 days.

Week 3 (day 15-21):

The patient should take one and a half 10 mg film-coated tablet (15 mg) per day for 7 days.

From Week 4 on:

The patient should take two 10 mg film-coated tablets (20 mg) per day.

Maintenance dose

The recommended maintenance dose is 20 mg per day.

Elderly: On the basis of the clinical studies, the recommended dose for patients over the age of 65 years is 20 mg per day (two 10 mg tablets once a day) as described above.

Children and adolescents : Axura is not recommended for use in children below 18 years due to a lack of data on safety and efficacy.

Renal impairment: In patients with mildly impaired renal function (creatinine clearance 50 - 80 ml/min) no dose adjustment is required. In patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30 - 49 ml/min) daily dose should be 10 mg per day. If tolerated well after at least 7 days of treatment, the dose could be increased up to 20 mg/day according to standard titration scheme. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 5 – 29 ml/min) daily dose should be 10 mg per day.

Hepatic impairment: In patients with mild or moderate hepatic impaired function (Child-Pugh A and Child-Pugh B) no dose adjustment is needed. No data on the use of memantine in patients with severe hepatic impairment are available. Administration of Axura is not recommended in patients with severe hepatic impairment.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Caution is recommended in patients with epilepsy, former history of convulsions or patients with predisposing factors for epilepsy.

Concomitant use of N-methyl-D-aspartate(NMDA)-antagonists such as amantadine, ketamine or dextromethorphan should be avoided. These compounds act at the same receptor system as memantine, and therefore adverse reactions (mainly central nervous system (CNS)-related) may be more frequent or more pronounced (see also section 4.5).

Some factors that may raise urine pH (see section 5.2 “Elimination”) may necessitate careful monitoring of the patient. These factors include drastic changes in diet, e.g. from a carnivore to a vegetarian diet, or a massive ingestion of alkalisating gastric buffers. Also, urine pH may be elevated by states of renal tubular acidosis (RTA) or severe infections of the urinary tract with *Proteus bacteria*.

In most clinical trials, patients with recent myocardial infarction, uncompensated congestive heart failure (NYHA III-IV), or uncontrolled hypertension were excluded. As a consequence, only limited data are available and patients with these conditions should be closely supervised.

Excipients: The film-coated tablets contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Due to the pharmacological effects and the mechanism of action of memantine the following interactions may occur:

- The mode of action suggests that the effects of L-dopa, dopaminergic agonists, and anticholinergics may be enhanced by concomitant treatment with NMDA-antagonists such as memantine. The effects of barbiturates and neuroleptics may be reduced. Concomitant

administration of memantine with the antispasmodic agents, dantrolene or baclofen, can modify their effects and a dose adjustment may be necessary.

- Concomitant use of memantine and amantadine should be avoided, owing to the risk of pharmacotoxic psychosis. Both compounds are chemically related NMDA-antagonists. The same may be true for ketamine and dextromethorphan (see also section 4.4). There is one published case report on a possible risk also for the combination of memantine and phenytoin.
- Other active substances such as cimetidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine and nicotine that use the same renal cationic transport system as amantadine may also possibly interact with memantine leading to a potential risk of increased plasma levels.
- There may be a possibility of reduced serum level of hydrochlorothiazide (HCT) when memantine is co-administered with HCT or any combination with HCT.
- In post-marketing experience isolated cases with international normalized ratio (INR) increases have been reported in patients concomitantly treated with warfarin. Although no causal relationship has been established, close monitoring of prothrombin time or INR is advisable for patients concomitantly treated with oral anticoagulants.

In single-dose pharmacokinetic (PK) studies in young healthy subjects no relevant active substance-active substance interaction of memantine with glyburide/metformin or donepezil was observed.

In a clinical study in young healthy subjects no relevant effect of memantine on the pharmacokinetics of galantamine was observed.

Memantine did not inhibit CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, flavin containing monooxygenase, epoxide hydrolase or sulphation *in vitro*.

4.6 Pregnancy and lactation

For memantine, no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies indicate a potential for reducing intrauterine growth at exposure levels, which are identical or slightly higher than at human exposure (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Memantine should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

It is not known whether memantine is excreted in human breast milk but, taking into consideration the lipophilicity of the substance, this probably occurs. Women taking memantine should not breast-feed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Moderate to severe Alzheimer's disease usually causes impairment of driving performance and compromises the ability to use machinery. Furthermore, Axura has minor to moderate influence on the ability to drive and use machines such that outpatients should be warned to take special care.

4.8 Undesirable effects

In clinical trials in mild to severe dementia, involving 1,784 patients treated with Axura and 1,595 patients treated with placebo, the overall incidence rate of adverse reactions with Axura did not differ from those with placebo; the adverse reactions were usually mild to moderate in severity. The most frequently occurring adverse reactions with a higher incidence in the Axura group than in the placebo group were dizziness (6.3% vs 5.6%, respectively), headache (5.2% vs 3.9%), constipation (4.6% vs 2.6%), somnolence (3.4% vs 2.2%) and hypertension (4.1% vs 2.8%).

The following Adverse Reactions listed in the Table below have been accumulated in clinical studies with Axura and since its introduction in the market. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions are ranked according to system organ class, using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Infections and infestations	Uncommon	Fungal infections
Psychiatric disorders	Common	Somnolence
	Uncommon	Confusion
	Uncommon	Hallucinations ¹
	Not known	Psychotic reactions ²
Nervous system disorders	Common	Dizziness
	Uncommon	Gait abnormal
	Very rare	Seizures
Cardiac disorders	Uncommon	Cardiac failure
Vascular disorders	Common	Hypertension
	Uncommon	Venous thrombosis/thromboembolism
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea
Gastrointestinal disorders	Common	Constipation
	Uncommon	Vomiting
	Not known	Pancreatitis ²
General disorders and administration site conditions	Common	Headache
	Uncommon	Fatigue

¹ Hallucinations have mainly been observed in patients with severe Alzheimer's disease.

² Isolated cases reported in post-marketing experience

Alzheimer's disease has been associated with depression, suicidal ideation and suicide. In post-marketing experience these events have been reported in patients treated with Axura.

4.9 Overdose

Only limited experience with overdose is available from clinical studies and post-marketing experience.

Symptoms: Relative large overdoses (200 mg and 105 mg/day for 3 days, respectively) have been associated with either only symptoms of tiredness, weakness and/or diarrhoea or no symptoms. In the overdose cases below 140 mg or unknown dose the patients revealed symptoms from central nervous system (confusion, drowsiness, somnolence, vertigo, agitation, aggression, hallucination, and gait disturbance) and/or gastrointestinal origin (vomiting and diarrhoea).

In the most extreme case of overdose, the patient survived the oral intake of a total of 2000 mg memantine with effects on the central nervous system (coma for 10 days, and later diplopia and

agitation). The patient received symptomatic treatment and plasmapheresis. The patient recovered without permanent sequelae.

In another case of a large overdose, the patient also survived and recovered. The patient had received 400 mg memantine orally. The patient experienced central nervous system symptoms such as restlessness, psychosis, visual hallucinations, proconvulsiveness, somnolence, stupor, and unconsciousness.

Treatment: In the event of overdose, treatment should be symptomatic. No specific antidote for intoxication or overdose is available. Standard clinical procedures to remove active substance material, e.g. gastric lavage, carbo medicinalis (interruption of potential entero-hepatic recirculation), acidification of urine, forced diuresis should be used as appropriate.

In case of signs and symptoms of general central nervous system (CNS) overstimulation, careful symptomatic clinical treatment should be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other Anti-dementia drugs, ATC code: N06DX01.

There is increasing evidence that malfunctioning of glutamatergic neurotransmission, in particular at NMDA-receptors, contributes to both expression of symptoms and disease progression in neurodegenerative dementia.

Memantine is a voltage-dependent, moderate-affinity uncompetitive NMDA-receptor antagonist. It modulates the effects of pathologically elevated tonic levels of glutamate that may lead to neuronal dysfunction.

Clinical studies:

A pivotal monotherapy study in a population of patients suffering from moderate to severe Alzheimer's disease (mini mental state examination (MMSE) total scores at baseline of 3 - 14) included a total of 252 outpatients. The study showed beneficial effects of memantine treatment in comparison to placebo at 6 months (observed cases analysis for the clinician's interview based impression of change (CIBIC-plus): $p=0.025$; Alzheimer's disease cooperative study – activities of daily living (ADCS-ADLsev): $p=0.003$; severe impairment battery (SIB): $p=0.002$).

A pivotal monotherapy study of memantine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease (MMSE total scores at baseline of 10 to 22) included 403 patients. Memantine-treated patients showed a statistically significantly better effect than placebo-treated patients on the primary endpoints: Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-cog) ($p=0.003$) and CIBIC-plus ($p=0.004$) at week 24 last observation carried forward (LOCF). In another monotherapy study in mild to moderate Alzheimer's disease a total of 470 patients (MMSE total scores at baseline of 11-23) were randomised. In the prospectively defined primary analysis statistical significance was not reached at the primary efficacy endpoint at week 24.

A meta-analysis of patients with moderate to severe Alzheimer's disease (MMSE total scores < 20) from the six phase III, placebo-controlled, 6-month studies (including monotherapy studies and studies with patients on a stable dose of acetylcholinesterase inhibitors) showed that there was a statistically significant effect in favour of memantine treatment for the cognitive, global, and functional domains. When patients were identified with concurrent worsening in all three domains, results showed a statistically significant effect of memantine in preventing worsening, as twice as many placebo-treated patients as memantine-treated patients showed worsening in all three domains (21% vs. 11%, $p<0.0001$).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: Memantine has an absolute bioavailability of approximately 100%. $t_{\max}$ is between 3 and 8 hours. There is no indication that food influences the absorption of memantine.

Distribution: Daily doses of 20 mg lead to steady-state plasma concentrations of memantine ranging from 70 to 150 ng/ml (0.5 - 1 μmol) with large interindividual variations. When daily doses of 5 to 30 mg were administered, a mean cerebrospinal fluid (CSF)/serum ratio of 0.52 was calculated. The volume of distribution is around 10 l/kg. About 45% of memantine is bound to plasma-proteins.

Biotransformation: In man, about 80% of the circulating memantine-related material is present as the parent compound. Main human metabolites are N-3,5-dimethyl-gludantan, the isomeric mixture of 4- and 6-hydroxy-memantine, and 1-nitroso-3,5-dimethyl-adamantane. None of these metabolites exhibit NMDA-antagonistic activity. No cytochrome P 450 catalysed metabolism has been detected *in vitro*.

In a study using orally administered ^{14}C -memantine, a mean of 84% of the dose was recovered within 20 days, more than 99% being excreted renally.

Elimination: Memantine is eliminated in a monoexponential manner with a terminal $t_{1/2}$ of 60 to 100 hours. In volunteers with normal kidney function, total clearance (Cl_{tot}) amounts to 170 ml/min/1.73 m^2 and part of total renal clearance is achieved by tubular secretion.

Renal handling also involves tubular reabsorption, probably mediated by cation transport proteins. The renal elimination rate of memantine under alkaline urine conditions may be reduced by a factor of 7 to 9 (see section 4.4). Alkalisiation of urine may result from drastic changes in diet, e.g. from a carnivore to a vegetarian diet, or from the massive ingestion of alkalisating gastric buffers.

Linearity: Studies in volunteers have demonstrated linear pharmacokinetics in the dose range of 10 to 40 mg.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship: At a dose of memantine of 20 mg per day the CSF levels match the k_i -value (k_i = inhibition constant) of memantine, which is 0.5 μmol in human frontal cortex.

5.3 Preclinical safety data

In short term studies in rats memantine like other NMDA-antagonists have induced neuronal vacuolisation and necrosis (Olney lesions) only after doses leading to very high peak serum concentrations. Ataxia and other preclinical signs have preceded the vacuolisation and necrosis. As the effects have neither been observed in long term studies in rodents nor in non-rodents, the clinical relevance of these findings is unknown.

Ocular changes were inconsistently observed in repeat dose toxicity studies in rodents and dogs, but not in monkeys. Specific ophthalmoscopic examinations in clinical studies with memantine did not disclose any ocular changes.

Phospholipidosis in pulmonary macrophages due to accumulation of memantine in lysosomes was observed in rodents. This effect is known from other active substances with cationic amphiphilic properties. There is a possible relationship between this accumulation and the vacuolisation observed in lungs. This effect was only observed at high doses in rodents. The clinical relevance of these findings is unknown.

No genotoxicity has been observed following testing of memantine in standard assays. There was no evidence of any carcinogenicity in life long studies in mice and rats. Memantine was not teratogenic in rats and rabbits, even at maternally toxic doses, and no adverse effects of memantine were noted on fertility. In rats, foetal growth reduction was noted at exposure levels, which are identical or slightly higher than at human exposure.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Talc
Magnesium stearate

Tablet coat:

Methacrylic acid - ethyl acrylate copolymer (1:1)
Sodium lauryl sulphate
Polysorbate 80
Talc
Triacetin
Simethicone emulsion

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Blister packs containing either 7, 10, 14 or 20 tablets per blister strip (Alu/PP). Pack sizes of 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100, 112, 980 (10 x 98) or 1000 (20 x 50) tablets are presented.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt/Main
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/02/218/001
EU/1/02/218/002

EU/1/02/218/003
EU/1/02/218/007
EU/1/02/218/008
EU/1/02/218/009
EU/1/02/218/010
EU/1/02/218/012
EU/1/02/218/013
EU/1/02/218/014
EU/1/02/218/015

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 17/05/2002

Date of latest renewal: 17/05/2007

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

MM/YYYY

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Axura[®]の添付文書（和訳）

1. 名称（販売名等）

Axura 10 mg フィルムコーティング錠。

2. 組成

1 錠中にメマンチン塩酸塩 10 mg 含有（メマンチンとして 8.31 mg）する。

添加物：1 錠中にラクトース 166 mg を含有する。4.4 項を参照。

すべての添加物については 6.1 項参照のこと。

3. 性状

フィルムコーティング錠。

白色～灰白色のフィルムコーティング錠。だ円形両凸両面割線入り。

半錠に分割可能。

4. 臨床特徴

4.1 効能・効果

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者の治療

4.2 用法・用量

アルツハイマー型認知症の診断・治療に十分な経験をもつ医師が治療を開始し、管理すること。患者の薬剤服用を定期的に観察可能な介護者がいる場合に限り治療を開始すること。診断は現行ガイドラインに沿って行うこと。

Axura は 1 日 1 回、毎日同じ時間に服用すること。フィルムコーティング錠は食事の摂取に関係なく服用可能である。

成人：

用量漸増

通常、成人における最大一日投与量は 20 mg とする。有害事象のリスクを軽減すべく、下記のように投与開始後 3 週間は 5 mg/週ずつ漸増し、維持用量に到達すること。

1 週目（1～7 日）：1 日 10 mg フィルムコート錠の半錠（5 mg）を 7 日間投与する。

2 週目（8～14 日）：1 日 10 mg フィルムコート錠 1 錠（10 mg）を 7 日間投与する。

3 週目（15～21 日）：1 日 10 mg フィルムコート錠 1 錠半（15 mg）を 7 日間投与する。

4 週目から：1 日 10 mg フィルムコート錠 2 錠（20 mg）を投与する。

維持用量：推奨維持用量は 1 日 20 mg である。

高齢者への投与：

臨床試験に基づく 65 歳超の高齢者に対する推奨維持用量は、上述のとおり 1 日 20 mg（1 日 1 回 10 mg 錠を 2 錠）である。

小児及び青年：

安全性、有効性のデータがないため、18 歳未満の小児への Axura の投与は推奨されない。

腎障害：

軽度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 50～80 mL/分）では、投与量の調節は不要である。中等度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30～49 mL/分）では、投与量を 1 日 10 mg にすること。少なくとも 7 日間の投与で十分忍容性があれば、通常の漸増法により 20 mg まで増量することができる。高度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 5～29 mL/分）では、投与量を 1 日 10 mg とすること。

肝障害：

軽度又は中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh A 及び Child-Pugh B）では、投与量の調節は不要である。高度肝障害患者におけるメマンチンの使用に関するデータはない。高度肝障害患者への Axura の投与は推奨されない。

4.3 禁忌

有効成分又は添加物に対して過敏症のある患者

4.4 警告及び注意

てんかんを合併した患者、痙攣の既往又はてんかんの素因のある患者では、慎重投与が推奨される。

アマンタジン、ケタミン、デキストロメトルフアンなどの N-methyl-D-aspartate (NMDA) 拮抗薬との併用は避けること。これらの化合物はメマンチンと同じ受容体系に作用するため、副作用（主に中枢神経系）がより高い頻度で、また、より強く発現しやすい（4.5 項参照）。

尿 pH を上昇させるいくつかの因子（5.2「排泄」の項参照）は、患者の状態を注意深く観察する必要があるかもしれない。これらの因子には食事内容の劇的な変化（肉食から菜食への変更）や胃をアルカリ化させる緩衝剤の大量摂取なども含まれる。また、腎尿細管アシドーシス（RTA）やプロテウス菌による重症尿路感染症も尿 pH を上昇させる可能性がある。

ほとんどの臨床試験で、心筋梗塞直後、非代償性うっ血性心不全（NYHA III-IV）、コントロール不良な高血圧症の患者は除外されている。そのため、これらの患者では限られたデータしかないので、患者の状態を十分に管理すること。

添加物：フィルムコート錠剤にはラクトース水和物を含有する。まれな遺伝性のガラクトース不耐性、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコースーガラクトース吸収不良を有する患者への本剤の投与は行わないこと。

4.5 他剤若しくは他の構成物との相互作用

メマンチンの薬理作用及び作用機序により、下記の相互作用が起こる可能性がある。

- メマンチンなどの NMDA 拮抗薬との併用により、L-ドーパ、ドパミン作動薬、抗コリン薬の作用が増強される可能性がある。バルビツール酸誘導体及び精神神経用剤の作用は減弱される可能性がある。鎮痙剤、ダントロレン、バクロフェンとメマンチンとの併用により、これら薬剤の作用が変化し、投与量の調整が必要となる可能性がある。
- 薬物毒性学的な精神障害のリスクがあるので、メマンチンとアマンタジンの併用は避けること。両剤は化学的類縁の NMDA 拮抗薬である。ケタミン、デキストロメトルファンに対しても同様である可能性がある（4.4 項参照）。メマンチンとフェニトインの併用時にもリスクの可能性に関する症例報告が公表されている。
- アマンタジンと同一の腎陽イオン輸送系を介しているシメチジン、ラニチジン、プロカインアミド、キニジン、キニン及びニコチンなどの物質についても、メマンチンとの相互作用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するリスクの可能性がある。
- メマンチンとヒドロクロチアジド（HCT）又はその配合剤との併用により、HCT の血漿中濃度を低下させる可能性がある。
- 市販後の使用経験で、ワーファリンとメマンチンを併用した患者においてプロトロンビン時間の国際標準比（international normalized ratio : INR）が上昇したとの症例報告があった。関連性は証明されていないが、経口抗凝固薬治療を受けている患者に対しては、プロトロンビン時間又は INR の注意深いモニタリングが望ましい。

健康若年被験者に対する単回投与薬物動態試験では、メマンチンと glyburide/メトホルミン配合剤又はドネペジルとの相互作用はみられなかった。

健康若年被験者に対する臨床試験では、ガランタミンの薬物動態へのメマンチンの影響はみられなかった。

メマンチンは CYP 1A2、2A6、2C9、2D6、2E1、3A、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、エポキシド加水分解酵素、硫酸転移酵素を阻害しない（*in vitro*）。

4.6 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

メマンチンの妊婦における臨床データはない。動物実験において、ヒトの曝露量と同等若しくは若干上回る曝露量で、胎仔の成長が遅延する可能性が示唆されている（5.3 項参照）。ヒトに対する危険性は明らかになっていないが、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人では明確な必要性がなければ妊娠中に使用しないこと。

メマンチンのヒト母乳中への移行は明らかになっていないが、脂溶性薬物であることから、母乳中へ移行する可能性があるため、メマンチン投与中は授乳させないこと。

4.7 自動車の運転などや機械の操作への影響

通常、中等度から高度アルツハイマー型認知症では自動車の運転など危険を伴う機械の操作能力が障害される。更に、Axura は自動車の運転や機械の操作に多少の影響を及ぼすため、外来患者には特に注意するよう指導すること。

4.8 好ましくない影響

軽度から高度認知症における臨床試験では、1784 例に Axura、1595 例にプラセボが投与され、Axura 群とプラセボ群で副作用の総発現率に差はなく、副作用の程度は通常、軽度から中等度であった。Axura 群でプラセボ群より発現率の高い副作用のうち、最も頻度の高かったものは、浮動性めまい（実薬群 6.3%、プラセボ群 5.6%、以下同様）、頭痛（5.2%、3.9%）、便秘（4.6%、2.6%）、傾眠（3.4%、2.2%）、高血圧（4.1%、2.8%）であった。

Axura の臨床試験及び市販後に集積された副作用を下記の表に示す。各頻度の中では重篤性が高い副作用から記載している。

副作用は器官別大分類ごとに、非常によくみられる（頻度 10%以上、以下同様）、よくみられる（1% 以上 10%未満）、あまりみられない（0.1% 以上 1%未満）、まれな（0.01% 以上 0.1%未満）、非常にまれな（0.01%未満）、不明（入手データからは評価不可能）に分類する。

感染症および寄生虫症	あまりみられない	真菌感染
精神障害	よくみられる	傾眠
	あまりみられない	錯乱
	あまりみられない	幻覚 ¹
	不明	精神病性反応 ²
神経系障害	よくみられる	浮動性めまい
	あまりみられない	歩行異常
	非常にまれな	発作
心臓障害	あまりみられない	心不全
血管障害	よくみられる	高血圧
	あまりみられない	静脈血栓症/血栓塞栓症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	よくみられる	呼吸困難
胃腸障害	よくみられる	便秘
	あまりみられない	嘔吐
	不明	膵炎 ²
全身障害および投与局所様態	よくみられる	頭痛
	あまりみられない	疲労

¹ 幻覚は、主に、高度アルツハイマー型認知症患者に認められた。

² 市販後使用経験における個別症例報告。

アルツハイマー型認知症は、うつ病、自殺念慮及び自殺と関連している。市販後使用経験において、Axura で治療された患者にこれらの事象が報告されている。

4.9 過量投与

臨床試験及び市販後使用経験において過量投与に関する報告は限られている。

症状：やや多量の過量投与（200 mg 又は 105 mg/日を各 3 日間投与）では、疲労感、脱力、下痢のいずれかを発現するか、又は無症状であった。140 mg 未満又は投与量不明の患者では、中枢神経系の症状（錯乱、傾眠状態、傾眠、回転性めまい、激越、攻撃性、幻覚、歩行障害）及び／又は胃腸障害の症状（嘔吐、下痢）を発現した。

極度の過量投与例では、計 2000 mg を経口摂取し中枢神経系に対する作用（昏睡 10 日間、後に複視と激越）を生じたが、患者は生存した。患者は対症療法と血漿交換を受け、永続的な後遺症もなく回復した。

別の 1 例でも患者は生存し回復した。患者はメマンチン 400 mg を経口摂取し、中枢神経系に対する作用（落ち着きのなさ、精神病、幻視、痙攣前兆症状、傾眠、昏迷、意識消失など）を発現した。

治療：過量投与時の治療は症状に応じて行うこと。中毒や過量投与に対する特定の解毒剤はない。胃洗浄、薬用炭（腸肝再循環の遮断）、尿の酸性化、強制利尿などの標準的な医療処置を適切に行い、作用物質を除去すること。

中枢神経系全体の刺激過剰による兆候や症状が現れた場合は、症状に応じた慎重な治療を検討すること。

5. 薬効薬理プロファイル

5.1 薬力学的特性

薬物治療分類：その他の抗認知症薬、ATC コード：N06DX01

特に NMDA 受容体におけるグルタミン酸作動性神経伝達機能異常が、神経変性認知症の症状発現・病気の進行に寄与するというエビデンスが増えている。

メマンチンは電位依存性及び中等度の親和性を有する非競合的 NMDA 受容体拮抗薬である。メマンチンは、神経機能障害を引き起こす病的なグルタミン酸の上昇を調節する。

臨床試験：中等度から高度のアルツハイマー型認知症外来患者（試験開始時の MMSE スコア：3～14）を対象とした単独投与による主要試験の患者数は 252 例であった。投与後 6 ヶ月でプラセボに比べてメマンチンの有用性が示された（Observed cases (OC) 解析；CIBIC-plus：p=0.025、ADCS-ADLsev：p=0.003、SIB：p=0.002）。

軽度から中等度のアルツハイマー型認知症患者（試験開始時の MMSE スコア：10～22）を対象とした単独投与による主要試験の患者数は 403 例であった。主要評価項目においてメマンチン群がプラセボ群より統計的に有意に優れた効果を示した（投与後 24 週の LOCF 解析で ADAS-cog：p=0.003、CIBIC-plus：p=0.004）。また、別の軽度から中等度アルツハイマー型認知症患者（試験開始時の MMSE 合計スコア：11～23）を対象とした単独投与無作為化試験の患者数は 470 例であった。プロスペクティブに設定された主要統計解析の結果、24 週目では主要評価項目において統計的有意差は示されなかった。

中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者（MMSE スコア<20）を対象とした 6 つの 6 ヶ月間のプラセボ対照第 III 相臨床試験（単独投与試験で安定した投与量のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬治療を受けている患者を対象とした試験を含む）についてメタアナリシスを行ったところ、認知、全般、機能の評価領域において、メマンチン投与を支持する統計的に有意な効果が示された。これら 3 つの評価項目すべてで悪化がみられた患者において、メマンチン群に比べてプラセボ群は患者数が 2 倍であり（プラセボ群：21%、メマンチン群：11%、p<0.0001）、メマンチン群で統計的に有意な悪化抑制効果を示した。

5.2 薬物動態的特性

吸収：

メマンチンはほぼ 100%に近いバイオアベイラビリティを示し、最高血中濃度到達時間 $t_{\max}$ は 3～8 時間である。メマンチンの吸収に対して食事の影響は認められない。

分布：

メマンチン 20 mg/日を投与した場合、定常状態の血漿中メマンチン濃度 70～150 ng/mL (0.5～1 μmol) に達し、個人差は大きい。5～30 mg/日の投与量では、平均脳脊髄液 (CSF) /血清比は 0.52 であった。分布容積は約 10 L/kg である。メマンチンの約 45%は血漿たん白に結合する。

生体内変化：

成人男子では、メマンチン関連物質の約 80%が循環血液中で未変化体として存在する。ヒトでの主代謝物は N-3,5-ジメチルグルダマンタン、4-及び 6-ヒドロキシメマンチンの異性体混合物、1-ニトロソ-3,5-ジメチルアダマンタンである。これら代謝物はいずれも NMDA 拮抗作用を示さない。*in vitro* でチトクローム P450 による代謝は認められなかった。

^{14}C 標識メマンチンを経口投与した試験で、投与量の平均 84%が 20 日以内に回収され、99%以上が腎で排泄された。

排泄：

メマンチンは最終 $t_{1/2}$ 60～100 時間で線形的に排泄される。正常腎機能の被験者では、総クリアランス (CL_{tot}) 量は 170 mL/min/1.73 m^2 で、総腎クリアランスの一部は尿細管分泌によるものである。

腎ではおそらく陽イオン輸送たん白を介する尿細管再吸収もかかわっている。アルカリ尿の状態では、メマンチンの腎排泄率は 7～9 倍減少する可能性がある (4.4 項参照)。尿のアルカリ化は、食事内容の大幅な変化 (肉食から菜食への変更) や胃をアルカリ化させる緩衝剤の大量摂取などにより起こることがある。

線形性：

被験者に 10～40 mg を投与した試験で、線形的な薬物動態を示した。

薬物動態及び薬力学的関係：

メマンチンを 20 mg/日投与した場合、CSF 濃度はメマンチンの k_i 値 (k_i ：阻害定数)、すなわちヒト前頭葉皮質における 0.5 μmol と一致する。

5.3 前臨床安全性試験成績

ラットにおける短期投与試験において、血清中濃度のピーク値が著明に高くなる用量においてのみ、他の NMDA 拮抗薬と同様、メマンチンにより神経空胞化及び壊死 (Olney 病変) が認められた。運動失調及び他の前臨床兆候が空胞化と壊死の前に発現した。これらの所見はげっ歯類及び非げっ歯類のいずれの長期試験でも観察されず、これら所見の臨床

との関連性は不明である。

反復投与毒性試験において、眼科学的变化がげっ歯類及びイヌに一貫性なく認められたが、サルでは認められなかった。メマンチンの臨床試験における検眼鏡検査では眼科学的变化は認められなかった。

げっ歯類においてリソソームにおけるメマンチンの蓄積による肺マクロファージのリン脂質症が認められた。この作用は他の陽イオン両親媒性活性物質で知られている。メマンチンの蓄積と肺における空胞化の間には関連性が疑われる。この作用はげっ歯類の高用量投与の場合にのみ認められた。これら所見の臨床との関連性は不明である。

次述の標準的な試験においてメマンチンの遺伝毒性は認められなかった。マウス及びラットにおける長期生涯試験において発癌性はみられなかった。メマンチンは、ラット及びウサギにおいて、母動物に毒性が認められる用量においても催奇形性作用がなく、受精率に対する副作用もなかった。ラットにおいて、ヒト投与量と同量又はわずかに高い曝露量で、胎児成長遅延が認められた。

6. 薬学的特徴

6.1 添加物リスト

錠剤本体：

ラクトース一水和物

微結晶セルロース

コロイド状無水ケイ酸

タルク

ステアリン酸マグネシウム

錠剤コーティング：

メタクリン酸-アクリル酸エチル共重合体（1：1）

ラウリル硫酸ナトリウム

ポリソルベート 80

タルク

トリアセチン

シリコン消泡剤

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 保存期限

4 年。

6.4 保存上の注意

本製剤は特別な保存条件は必要とされていない。

6.5 包装

7、10、14、20 錠入りブリスター包装（Alu/PP）。1 箱 14、28、30、42、50、56、98、100、112、980（10×98）又は 1000（20×50）錠入り。

必ずしもすべての包装が販売されているとは限らない。

6.6 廃棄上の注意

特になし。

7. 製造販売元

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr.100
D-60318 Frankfurt/Main
Germany

8. 製造販売番号

EU/1/02/218/001
EU/1/02/218/002
EU/1/02/218/003
EU/1/02/218/007
EU/1/02/218/008
EU/1/02/218/009
EU/1/02/218/010
EU/1/02/218/012
EU/1/02/218/013
EU/1/02/218/014
EU/1/02/218/015

9. 最初の承認日及び更新日

最初の承認日：2002 年 5 月 17 日

更新日：2007 年 5 月 17 日

10. 添付文書改訂日

本品の詳細な情報は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のウェブサイト（<http://www.ema.europa.eu>）に掲載されている。

1.6.3.2 米国における添付文書

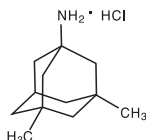
米国で販売されている Namenda[®]の Package Insert を示す。



Tablets/Oral Solution
Rx Only

DESCRIPTION

Namenda® (memantine hydrochloride) is an orally active NMDA receptor antagonist. The chemical name for memantine hydrochloride is 1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride with the following structural formula:



The molecular formula is $C_{12}H_{21}N \cdot HCl$ and the molecular weight is 215.76. Memantine HCl occurs as a fine white to off-white powder and is soluble in water. Namenda is available as tablets or as an oral solution. Namenda is available for oral administration as capsule-shaped, film-coated tablets containing 5 mg and 10 mg of memantine hydrochloride. The tablets also contain the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose/colloidal silicon dioxide, talc, croscarmellose sodium, and magnesium stearate. In addition the following inactive ingredients are also present as components of the film coat: hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol 400, FD&C yellow #6 and FD&C blue #2 (5 mg tablets), and hypromellose, titanium dioxide, macrogol/polyethylene glycol 400 and iron oxide black (10 mg tablets). Namenda oral solution contains memantine hydrochloride in a strength equivalent to 2 mg of memantine hydrochloride in each mL. The oral solution also contains the following inactive ingredients: sorbitol solution (70%), methyl paraben, propylparaben, propylene glycol, glycerin, natural peppermint flavor #104, citric acid, sodium citrate, and purified water.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action and Pharmacodynamics

Persistent activation of central nervous system N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors by the excitatory amino acid glutamate has been hypothesized to contribute to the symptomatology of Alzheimer's disease. Memantine is postulated to exert its therapeutic effect through its action as a low to moderate affinity uncompetitive (open-channel) NMDA receptor antagonist which binds preferentially to the NMDA receptor-operated cation channels. There is no evidence that memantine prevents or slows neurodegeneration in patients with Alzheimer's disease.

Memantine showed low to negligible affinity for GABA, benzodiazepine, dopamine, adrenergic, histamine and glycine receptors and for voltage-dependent Ca^{2+} , Na^{+} or K^{+} channels. Memantine also showed antagonistic effects at the 5HT₂ receptor with a potency similar to that for the NMDA receptor and blocked nicotinic acetylcholine receptors with one-sixth to one-tenth the potency.

In vitro studies have shown that memantine does not affect the reversible inhibition of acetylcholinesterase by donepezil, galantamine, or tacrine.

Pharmacokinetics

Memantine is well absorbed after oral administration and has linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range. It is excreted predominantly in the urine, unchanged, and has a terminal elimination half life of about 60-80 hours.

Absorption and Distribution

Following oral administration memantine is highly absorbed with peak concentrations reached in about 3-7 hours. Food has no effect on the absorption of memantine. The mean volume of distribution of memantine is 9-11 L/kg and the plasma protein binding is low (45%).

Metabolism and Elimination

Memantine undergoes partial hepatic metabolism. About 48% of administered drug is excreted unchanged in urine; the remainder is converted primarily to three polar metabolites which possess minimal NMDA receptor antagonistic activity: the N-glucuronide conjugate, 6-hydroxy memantine, and 1-nitroso-deaminated memantine. A total of 74% of the administered dose is excreted as the sum of the parent drug and the N-glucuronide conjugate. The hepatic microsomal CYP450 enzyme system does not play a significant role in the metabolism of memantine. Memantine has a terminal elimination half-life of about 60-80 hours. Renal clearance involves active tubular secretion moderated by pH dependent tubular reabsorption.

Special Populations

Renal Impairment: Memantine pharmacokinetics were evaluated following single oral administration of 20 mg memantine HCl in 8 subjects with mild renal impairment (creatinine clearance, CL_{Cr} , $>50 - 80$ mL/min), 8 subjects with moderate renal impairment (CL_{Cr} $30 - 49$ mL/min), 7 subjects with severe renal impairment (CL_{Cr} $5 - 29$ mL/min) and 8 healthy subjects ($CL_{Cr} > 80$ mL/min) matched as closely as possible by age, weight and gender to the subjects with renal impairment. Mean $AUC_{0-\infty}$ increased by 4%, 60%, and 115% in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to healthy subjects. The terminal elimination half-life increased by 18%, 41%, and 95% in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, compared to healthy subjects.

No dosage adjustment is recommended for patients with mild and moderate renal impairment. Dosage should be reduced in patients with severe renal impairment (See DOSAGE AND ADMINISTRATION).

NAMENDA® Tablets/Oral Solution
(memantine hydrochloride)

Hepatic Impairment: Memantine pharmacokinetics were evaluated following the administration of single oral doses of 20 mg in 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B, score 7-9) and 8 subjects who were age-, gender-, and weight-matched to the hepatically-impaired subjects. There was no change in memantine exposure (based on C_{max} and AUC) in subjects with moderate hepatic impairment as compared with healthy subjects. However, terminal elimination half-life increased by about 16% in subjects with moderate hepatic impairment as compared with healthy subjects. No dose adjustment is recommended for patients with mild and moderate hepatic impairment. Memantine should be administered with caution to patients with severe hepatic impairment as the pharmacokinetics of memantine have not been evaluated in that population. **Elderly:** The pharmacokinetics of Namenda in young and elderly subjects are similar.

Gender: Following multiple dose administration of Namenda 20 mg b.i.d., females had about 45% higher exposure than males, but there was no difference in exposure when body weight was taken into account.

Drug-Drug Interactions

Substrates of Microsomal Enzymes: *In vitro* studies indicated that at concentrations exceeding those associated with efficacy, memantine does not induce the cytochrome P450 isozymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 and CYP3A4/5. In addition, *in vitro* studies have shown that memantine produces minimal inhibition of CYP450 enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4. These data indicate that no pharmacokinetic interactions with drugs metabolized by these enzymes are expected.

Inhibitors of Microsomal Enzymes: Since memantine undergoes minimal metabolism, with the majority of the dose excreted unchanged in urine, an interaction between memantine and drugs that are inhibitors of CYP450 enzymes is unlikely. Coadministration of Namenda with the AChE inhibitor donepezil HCl does not affect the pharmacokinetics of either compound.

Drugs Eliminated via Renal Mechanisms: Memantine is eliminated in part by tubular secretion. *In vivo* studies have shown that multiple doses of the diuretic hydrochlorothiazide/triamterene (HCTZ/TA) did not affect the AUC of memantine at steady state. Memantine did not affect the bioavailability of TA, and decreased AUC and C_{max} of HCTZ by about 20%. Coadministration of memantine with the antihyperglycemic drug Glucovance® (glyburide and metformin HCl) did not affect the pharmacokinetics of memantine, metformin and glyburide. Memantine did not modify the serum glucose lowering effects of Glucovance®, indicating the absence of a pharmacodynamic interaction.

Drugs that make the urine alkaline: The clearance of memantine was reduced by about 80% under alkaline urine conditions at pH 8. Therefore, alterations of urine pH towards the alkaline state may lead to an accumulation of the drug with a possible increase in adverse effects. Drugs that alkalinize the urine (e.g. carbonic anhydrase inhibitors, sodium bicarbonate) would be expected to reduce renal elimination of memantine.

Drugs highly bound to plasma proteins: Because the plasma protein binding of memantine is low (45%), an interaction with drugs that are highly bound to plasma proteins, such as warfarin and digoxin, is unlikely.

CLINICAL TRIALS

The effectiveness of Namenda (memantine hydrochloride) as a treatment for patients with moderate to severe Alzheimer's disease was demonstrated in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies (Studies 1 and 2) conducted in the United States that assessed both cognitive function and day to day function. The mean age of patients participating in these two trials was 76 with a range of 50-93 years. Approximately 66% of patients were female and 91% of patients were Caucasian.

A third study (Study 3), carried out in Latvia, enrolled patients with severe dementia, but did not assess cognitive function as a planned endpoint.

Study Outcome Measures: In each U.S. study, the effectiveness of Namenda was determined using both an instrument designed to evaluate overall function through caregiver-related assessment, and an instrument that measures cognition. Both studies showed that patients on Namenda experienced significant improvement on both measures compared to placebo.

Day-to-day function was assessed in both studies using the modified Alzheimer's disease Cooperative Study - Activities of Daily Living inventory (ADCS-ADL). The ADCS-ADL consists of a comprehensive battery of ADL questions used to measure the functional capabilities of patients. Each ADL item is rated from the highest level of independent performance to complete loss. The investigator performs the inventory by interviewing a caregiver familiar with the behavior of the patient. A subset of 19 items, including ratings of the patient's ability to eat, dress, bathe, telephone, travel, shop, and perform other household chores has been validated for the assessment of patients with moderate to severe dementia. This is the modified ADCS-ADL, which has a scoring range of 0 to 54, with the lower scores indicating greater functional impairment.

The ability of Namenda to improve cognitive performance was assessed in both studies with the Severe Impairment Battery (SIB), a multi-item instrument that has been validated for the evaluation of cognitive function in patients with moderate to severe dementia. The SIB examines selected aspects of cognitive performance, including elements of attention, orientation, language, memory, visuospatial ability, construction, praxis, and social interaction. The SIB scoring range is from 0 to 100, with lower scores indicating greater cognitive impairment.

Study 1 (Twenty-Eight-Week Study)

In a study of 28 weeks duration, 252 patients with moderate to severe probable Alzheimer's disease (diagnosed by DSM-IV and NINCDS-ADRDA criteria, with Mini-Mental State Examination scores ≥ 3 and ≤ 14 and Global Deterioration Scale Stages 5-6) were randomized to Namenda or placebo. For patients randomized to Namenda, treatment was initiated at 5 mg once daily and increased weekly by 5 mg/day in divided doses to a dose of 20 mg/day (10 mg twice a day).

Effects on the ADCS-ADL:

Figure 1 shows the time course for the change from baseline in the ADCS-ADL score for patients in the two treatment groups completing the 28 weeks of the study. At 28 weeks of treatment, the mean difference in the ADCS-ADL change scores for the Namenda-treated patients compared to the patients on placebo was 3.4 units. Using an analysis based on

NAMENDA® Tablets/Oral Solution
(memantine hydrochloride)

all patients and carrying their last study observation forward (LOCF analysis), Namenda treatment was statistically significantly superior to placebo.

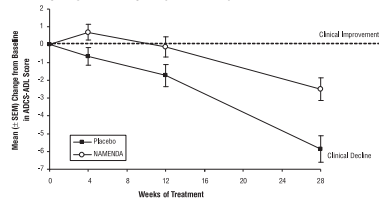


Figure 1: Time course of the change from baseline in ADCS-ADL score for patients completing 28 weeks of treatment.

Figure 2 shows the cumulative percentages of patients from each of the treatment groups who had attained at least the change in the ADCS-ADL shown on the X axis. The curves show that both patients assigned to Namenda and placebo have a wide range of responses and generally show deterioration (a negative change in ADCS-ADL compared to baseline), but that the Namenda group is more likely to show a smaller decline or an improvement. (In a cumulative distribution display, a curve for an effective treatment would be shifted to the left of the curve for placebo, while an ineffective or deleterious treatment would be superimposed upon or shifted to the right of the curve for placebo.)

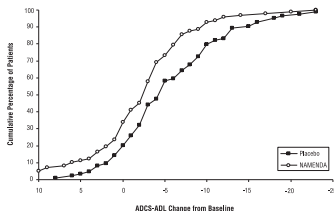


Figure 2: Cumulative percentage of patients completing 28 weeks of double-blind treatment with specified changes from baseline in ADCS-ADL scores.

Effects on the SIB:

Figure 3 shows the time course for the change from baseline in SIB score for the two treatment groups over the 28 weeks of the study. At 28 weeks of treatment, the mean difference in the SIB change scores for the Namenda-treated patients compared to the patients on placebo was 5.7 units. Using a LOCF analysis, Namenda treatment was statistically significantly superior to placebo.

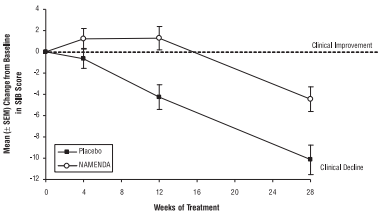


Figure 3: Time course of the change from baseline in SIB score for patients completing 28 weeks of treatment.

Figure 4 shows the cumulative percentages of patients from each treatment group who had attained at least the measure of change in SIB score shown on the X axis. The curves show that both patients assigned to Namenda and placebo have a wide range of responses and generally show deterioration, but that the Namenda group is more likely to show a smaller decline or an improvement.

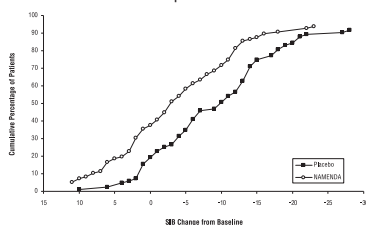


Figure 4: Cumulative percentage of patients completing 28 weeks of double-blind treatment with specified changes from baseline in SIB scores.

Study 2 (Twenty-Four-Week Study)

In a study of 24 weeks duration, 404 patients with moderate to severe probable Alzheimer's disease (diagnosed by NINCDS-ADRDA criteria, with Mini-Mental State Examination scores ≥ 5 and ≤ 14) who had been treated with donepezil for at least 6 months and who had been on a stable dose of donepezil for the last 3 months were randomized to Namenda or placebo while still receiving donepezil. For patients randomized to Namenda, treatment was initiated at 5 mg once daily and increased weekly by 5 mg/day in divided doses to a dose of 20 mg/day (10 mg twice a day).

NAMENDA® Tablets/Oral Solution
(memantine hydrochloride)

Effects on the ADCS-ADL:

Figure 5 shows the time course for the change from baseline in the ADCS-ADL score for the two treatment groups over the 24 weeks of the study. At 24 weeks of treatment, the mean difference in the ADCS-ADL change scores for the Namenda/donepezil treated patients (combination therapy) compared to the patients on placebo/donepezil (monotherapy) was 1.6 units. Using a LOCF analysis, Namenda/donepezil treatment was statistically significantly superior to placebo/donepezil.

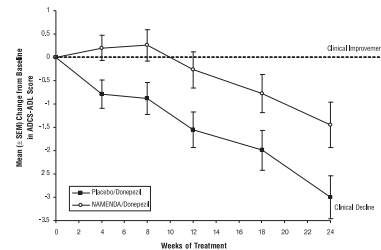


Figure 5: Time course of the change from baseline in ADCS-ADL score for patients completing 24 weeks of treatment.

Figure 6 shows the cumulative percentages of patients from each of the treatment groups who had attained at least the measure of improvement in the ADCS-ADL shown on the X axis. The curves show that both patients assigned to Namenda/donepezil and placebo/donepezil have a wide range of responses and generally show deterioration, but that the Namenda/donepezil group is more likely to show a smaller decline or an improvement.

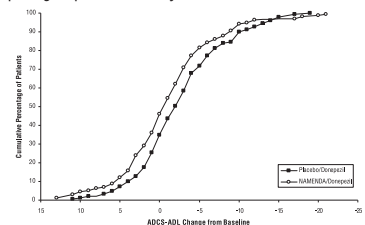


Figure 6: Cumulative percentage of patients completing 24 weeks of double-blind treatment with specified changes from baseline in ADCS-ADL scores.

Effects on the SIB:

Figure 7 shows the time course for the change from baseline in SIB score for the two treatment groups over the 24 weeks of the study. At 24 weeks of treatment, the mean difference in the SIB change scores for the Namenda/donepezil-treated patients compared to the patients on placebo/donepezil was 3.3 units. Using a LOCF analysis, Namenda/donepezil treatment was statistically significantly superior to placebo/donepezil.

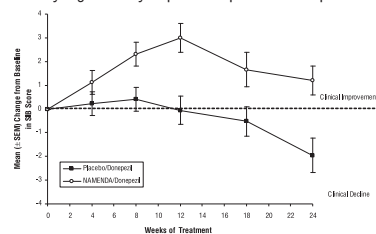


Figure 7: Time course of the change from baseline in SIB score for patients completing 24 weeks of treatment.

Figure 8 shows the cumulative percentages of patients from each treatment group who had attained at least the measure of improvement in SIB score shown on the X axis. The curves show that both patients assigned to Namenda/donepezil and placebo/donepezil have a wide range of responses, but that the Namenda/donepezil group is more likely to show an improvement or a smaller decline.

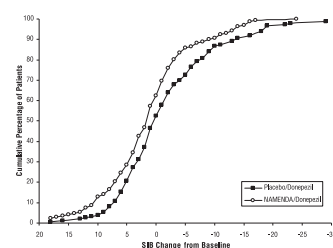


Figure 8: Cumulative percentage of patients completing 24 weeks of double-blind treatment with specified changes from baseline in SIB scores.

メマンチン塩酸塩：1.6 外国における使用状況等に関する資料

NAMENDA® Tablets/Oral Solution (memantine hydrochloride)

Study 3 (Twelve-Week Study)

In a double-blind study of 12 weeks duration, conducted in nursing homes in Latvia, 166 patients with dementia according to DSM-III-R, a Mini-Mental State Examination score of <10, and Global Deterioration Scale staging of 5 to 7 were randomized to either Namenda or placebo. For patients randomized to Namenda, treatment was initiated at 5 mg once daily and increased to 10 mg once daily after 1 week. The primary efficacy measures were the care dependency subscale of the Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (BGP), a measure of day-to-day function, and a Clinical Global Impression of Change (CGI-C), a measure of overall clinical effect. No valid measure of cognitive function was used in this study. A statistically significant treatment difference at 12 weeks that favored Namenda over placebo was seen on both primary efficacy measures. Because the patients entered were a mixture of Alzheimer's disease and vascular dementia, an attempt was made to distinguish the two groups and all patients were later designated as having either vascular dementia or Alzheimer's disease, based on their scores on the Hachinski Ischemic Scale at study entry. Only about 50% of the patients had computerized tomography of the brain. For the subset designated as having Alzheimer's disease, a statistically significant treatment effect favoring Namenda over placebo at 12 weeks was seen on both the BGP and CGI-C.

INDICATIONS AND USAGE

Namenda (memantine hydrochloride) is indicated for the treatment of moderate to severe dementia of the Alzheimer's type.

CONTRAINDICATIONS

Namenda (memantine hydrochloride) is contraindicated in patients with known hypersensitivity to memantine hydrochloride or to any excipients used in the formulation.

PRECAUTIONS

Information for Patients and Caregivers: Caregivers should be instructed in the recommended administration (twice per day for doses above 5 mg) and dose escalation (minimum interval of one week between dose increases).

Neurological Conditions

Seizures: Namenda has not been systematically evaluated in patients with a seizure disorder. In clinical trials of Namenda, seizures occurred in 0.2% of patients treated with Namenda and 0.5% of patients treated with placebo.

Genitourinary Conditions

Conditions that raise urine pH may decrease the urinary elimination of memantine resulting in increased plasma levels of memantine.

Special Populations

Hepatic Impairment

Namenda undergoes partial hepatic metabolism, with about 48% of administered dose excreted in urine as unchanged drug or as the sum of parent drug and the N-glucuronide conjugate (74%). No dosage adjustment is needed in patients with mild or moderate hepatic impairment. Namenda should be administered with caution to patients with severe hepatic impairment.

Renal Impairment

No dosage adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment. A dosage reduction is recommended in patients with severe renal impairment (see CLINICAL PHARMACOLOGY and DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Drug-Drug Interactions

N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists: The combined use of Namenda with other NMDA antagonists (amantadine, ketamine, and dextromethorphan) has not been systematically evaluated and such use should be approached with caution.

Effects of Namenda on substrates of microsomal enzymes: *In vitro* studies conducted with marker substrates of CYP450 enzymes (CYP1A2, -2A6, -2C9, -2D6, -2E1, -3A4) showed minimal inhibition of these enzymes by memantine. In addition, *in vitro* studies indicate that at concentrations exceeding those associated with efficacy, memantine does not induce the cytochrome P450 isozymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2E1 and CYP3A4/5. No pharmacokinetic interactions with drugs metabolized by these enzymes are expected.

Effects of inhibitors and/or substrates of microsomal enzymes on Namenda: Memantine is predominantly renally eliminated, and drugs that are substrates and/or inhibitors of the CYP450 system are not expected to alter the metabolism of memantine.

Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors: Coadministration of Namenda with the AChE inhibitor donepezil HCl did not affect the pharmacokinetics of either compound. In a 24-week controlled clinical study in patients with moderate to severe Alzheimer's disease, the adverse event profile observed with a combination of memantine and donepezil was similar to that of donepezil alone.

Drugs eliminated via renal mechanisms: Because memantine is eliminated in part by tubular secretion, coadministration of drugs that use the same renal cationic system, including hydrochlorothiazide (HCTZ), triamterene (TA), metformin, cimetidine, ranitidine, quinidine, and nicotine, could potentially result in altered plasma levels of both agents. However, coadministration of Namenda and HCTZ/TA did not affect the bioavailability of either memantine or TA, and the bioavailability of HCTZ decreased by 20%. In addition, coadministration of memantine with the antihyperglycemic drug Glucovance® (glyburide and metformin HCl) did not affect the pharmacokinetics of memantine, metformin and glyburide. Furthermore, memantine did not modify the serum glucose lowering effect of Glucovance®.

Drugs that make the urine alkaline: The clearance of memantine was reduced by about 80% under alkaline urine conditions at pH 8. Therefore, alterations of urine pH towards the alkaline condition may lead to an accumulation of the drug with a possible increase in adverse effects. Urine pH is altered by diet, drugs (e.g. carbonic anhydrase inhibitors, sodium bicarbonate) and clinical state of the patient (e.g. renal tubular acidosis or severe infections of the urinary tract). Hence, memantine should be used with caution under these conditions.

Carcinogenesis, Mutagenesis and Impairment of Fertility

There was no evidence of carcinogenicity in a 113-week oral study in mice at doses up to 40 mg/kg/day (10 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m²

NAMENDA® Tablets/Oral Solution (memantine hydrochloride)

basis). There was also no evidence of carcinogenicity in rats orally dosed at up to 40 mg/kg/day for 71 weeks followed by 20 mg/kg/day (20 and 10 times the MRHD on a mg/m² basis, respectively) through 128 weeks.

Memantine produced no evidence of genotoxic potential when evaluated in the *in vitro* *S. typhimurium* or *E. coli* reverse mutation assay, an *in vitro* chromosomal aberration test in human lymphocytes, an *in vivo* cytogenetics assay for chromosome damage in rats, and the *in vivo* mouse micronucleus assay. The results were equivocal in an *in vitro* gene mutation assay using Chinese hamster V79 cells.

No impairment of fertility or reproductive performance was seen in rats administered up to 18 mg/kg/day (9 times the MRHD on a mg/m² basis) orally from 14 days prior to mating through gestation and lactation in females, or for 60 days prior to mating in males.

Pregnancy

Pregnancy Category B: Memantine given orally to pregnant rats and pregnant rabbits during the period of organogenesis was not teratogenic up to the highest doses tested (18 mg/kg/day in rats and 30 mg/kg/day in rabbits, which are 9 and 30 times, respectively, the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m² basis).

Slight maternal toxicity, decreased pup weights and an increased incidence of non-ossified cervical vertebrae were seen at an oral dose of 18 mg/kg/day in a study in which rats were given oral memantine beginning pre-mating and continuing through the postpartum period. Slight maternal toxicity and decreased pup weights were also seen at this dose in a study in which rats were treated from day 15 of gestation through the post-partum period. The no-effect dose for these effects was 6 mg/kg, which is 3 times the MRHD on a mg/m² basis.

There are no adequate and well-controlled studies of memantine in pregnant women. Memantine should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers

It is not known whether memantine is excreted in human breast milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when memantine is administered to a nursing mother.

Pediatric Use

There are no adequate and well-controlled trials documenting the safety and efficacy of memantine in any illness occurring in children.

ADVERSE REACTIONS

The experience described in this section derives from studies in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia.

Adverse Events Leading to Discontinuation: In placebo-controlled trials in which dementia patients received doses of Namenda up to 20 mg/day, the likelihood of discontinuation because of an adverse event was the same in the Namenda group as in the placebo group. No individual adverse event was associated with the discontinuation of treatment in 1% or more of Namenda-treated patients and at a rate greater than placebo.

Adverse Events Reported in Controlled Trials: The reported adverse events in Namenda (memantine hydrochloride) trials reflect experience gained under closely monitored conditions in a highly selected patient population. In actual practice or in other clinical trials, these frequency estimates may not apply, as the conditions of use, reporting behavior and the types of patients treated may differ. Table 1 lists treatment-emergent signs and symptoms that were reported in at least 2% of patients in placebo-controlled dementia trials and for which the rate of occurrence was greater for patients treated with Namenda than for those treated with placebo. No adverse event occurred at a frequency of at least 5% and twice the placebo rate.

Table 1: Adverse Events Reported in Controlled Clinical Trials in at Least 2% of Patients Receiving Namenda and at a Higher Frequency than Placebo-treated Patients.

Body System Adverse Event	Placebo (N = 922) %	Namenda (N = 940) %
Body as a Whole		
Fatigue	1	2
Pain	1	3
Cardiovascular System		
Hypertension	2	4
Central and Peripheral Nervous System		
Dizziness	5	7
Headache	3	6
Gastrointestinal System		
Constipation	3	5
Vomiting	2	3
Musculoskeletal System		
Back pain	2	3
Psychiatric Disorders		
Confusion	5	6
Somnolence	2	3
Hallucination	2	3
Respiratory System		
Coughing	3	4
Dyspnea	1	2

Other adverse events occurring with an incidence of at least 2% in Namenda-treated patients but at a greater or equal rate on placebo were agitation, fall, inflicted injury, urinary incontinence, diarrhea, bronchitis, insomnia, urinary tract infection, influenza-like symptoms, abnormal gait, depression, upper respiratory tract infection, anxiety, peripheral edema, nausea, anorexia, and arthralgia.

The overall profile of adverse events and the incidence rates for individual adverse events in the subpopulation of patients with moderate to severe Alzheimer's disease were not different from the profile and incidence rates described above for the overall dementia population.

メマンチン塩酸塩：1.6 外国における使用状況等に関する資料

NAMENDA® Tablets/Oral Solution (memantine hydrochloride)

Vital Sign Changes: Namenda and placebo groups were compared with respect to (1) mean change from baseline in vital signs (pulse, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and weight) and (2) the incidence of patients meeting criteria for potentially clinically significant changes from baseline in these variables. There were no clinically important changes in vital signs in patients treated with Namenda. A comparison of supine and standing vital sign measures for Namenda and placebo in elderly normal subjects indicated that Namenda treatment is not associated with orthostatic changes.

Laboratory Changes: Namenda and placebo groups were compared with respect to (1) mean change from baseline in various serum chemistry, hematology, and urinalysis variables and (2) the incidence of patients meeting criteria for potentially clinically significant changes from baseline in these variables. These analyses revealed no clinically important changes in laboratory test parameters associated with Namenda treatment.

ECG Changes: Namenda and placebo groups were compared with respect to (1) mean change from baseline in various ECG parameters and (2) the incidence of patients meeting criteria for potentially clinically significant changes from baseline in these variables. These analyses revealed no clinically important changes in ECG parameters associated with Namenda treatment.

Other Adverse Events Observed During Clinical Trials

Namenda has been administered to approximately 1350 patients with dementia, of whom more than 1200 received the maximum recommended dose of 20 mg/day. Patients received Namenda treatment for periods of up to 864 days, with 862 patients receiving at least 24 weeks of treatment and 387 patients receiving 48 weeks or more of treatment.

Treatment emergent signs and symptoms that occurred during 8 controlled clinical trials and 4 open-label trials were recorded as adverse events by the clinical investigators using terminology of their own choosing. To provide an overall estimate of the proportion of individuals having similar types of events, the events were grouped into a smaller number of standardized categories using WHO terminology, and event frequencies were calculated across all studies.

All adverse events occurring in at least two patients are included, except for those already listed in Table 1, WHO terms too general to be informative, minor symptoms or events unlikely to be drug-caused, e.g., because they are common in the study population. Events are classified by body system and listed using the following definitions: frequent adverse events - those occurring in at least 1/100 patients; infrequent adverse events - those occurring in 1/100 to 1/1000 patients. These adverse events are not necessarily related to Namenda treatment and in most cases were observed at a similar frequency in placebo-treated patients in the controlled studies.

Body as a Whole: *Frequent:* syncope. *Infrequent:* hypothermia, allergic reaction.

Cardiovascular System: *Frequent:* cardiac failure. *Infrequent:* angina pectoris, bradycardia, myocardial infarction, thrombophlebitis, atrial fibrillation, hypotension, cardiac arrest, postural hypotension, pulmonary embolism, pulmonary edema.

Central and Peripheral Nervous System: *Frequent:* transient ischemic attack, cerebrovascular accident, vertigo, ataxia, hypokinesia. *Infrequent:* paresthesia, convulsions, extrapyramidal disorder, hypertonía, tremor, aphasia, hypoesthesia, abnormal coordination, hemiplegia, hyperkinesia, involuntary muscle contractions, stupor, cerebral hemorrhage, neuralgia, ptosis, neuropathy.

Gastrointestinal System: *Infrequent:* gastroenteritis, diverticulitis, gastrointestinal hemorrhage, melena, esophageal ulceration.

Hemic and Lymphatic Disorders: *Frequent:* anemia. *Infrequent:* leukopenia.

Metabolic and Nutritional Disorders: *Frequent:* increased alkaline phosphatase, decreased weight. *Infrequent:* dehydration, hyponatremia, aggravated diabetes mellitus.

Psychiatric Disorders: *Frequent:* aggressive reaction. *Infrequent:* delusion, personality disorder, emotional lability, nervousness, sleep disorder, libido increased, psychosis, amnesia, apathy, paranoid reaction, thinking abnormal, crying abnormal, appetite increased, paroniria, delirium, depersonalization, neurosis, suicide attempt.

Respiratory System: *Frequent:* pneumonia. *Infrequent:* apnea, asthma, hemoptysis.

Skin and Appendages: *Frequent:* rash. *Infrequent:* skin ulceration, pruritus, cellulitis, eczema, dermatitis, erythematous rash, alopecia, urticaria.

Special Senses: *Frequent:* cataract, conjunctivitis. *Infrequent:* macula lutea degeneration, decreased visual acuity, decreased hearing, tinnitus, blepharitis, blurred vision, corneal opacity, glaucoma, conjunctival hemorrhage, eye pain, retinal hemorrhage, xerophthalmia, diplopia, abnormal lacrimation, myopia, retinal detachment.

Urinary System: *Frequent:* frequent micturition. *Infrequent:* dysuria, hematuria, urinary retention.

Events Reported Subsequent to the Marketing of Namenda, both US and Ex-US

Although no causal relationship to memantine treatment has been found, the following adverse events have been reported to be temporally associated with memantine treatment and are not described elsewhere in labeling: aspiration pneumonia, asthenia, atrioventricular block, bone fracture, carpal tunnel syndrome, cerebral infarction, chest pain, cholelithiasis, claudication, colitis, deep venous thrombosis, depressed level of consciousness (including loss of consciousness and rare reports of coma), dyskinesia, dysphagia, encephalopathy, gastritis, gastroesophageal reflux, grand mal convulsions, intracranial hemorrhage, hepatitis (including increased ALT and AST and hepatic failure), hyperglycemia, hyperlipidemia, hypoglycemia, ileus, increased INR, impotence, lethargy, malaise, myoclonus, neuroleptic malignant syndrome, acute pancreatitis, Parkinsonism, acute renal failure (including increased creatinine and renal insufficiency), prolonged QT interval, restlessness, sepsis, Stevens-Johnson syndrome, suicidal ideation, sudden death, supraventricular tachycardia, tachycardia, tardive dyskinesia, thrombocytopenia, and hallucinations (both visual and auditory).

ANIMAL TOXICOLOGY

Memantine induced neuronal lesions (vacuolation and necrosis) in the multipolar and pyramidal cells in cortical layers III and IV of the posterior cingulate and retrosplenial

NAMENDA® Tablets/Oral Solution (memantine hydrochloride)

neocortices in rats, similar to those which are known to occur in rodents administered other NMDA receptor antagonists. Lesions were seen after a single dose of memantine. In a study in which rats were given daily oral doses of memantine for 14 days, the no-effect dose for neuronal necrosis was 6 times the maximum recommended human dose on a mg/m² basis. The potential for induction of central neuronal vacuolation and necrosis by NMDA receptor antagonists in humans is unknown.

DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Controlled Substance Class: Memantine HCl is not a controlled substance.

Physical and Psychological Dependence: Memantine HCl is a low to moderate affinity uncompetitive NMDA antagonist that did not produce any evidence of drug-seeking behavior or withdrawal symptoms upon discontinuation in 2,504 patients who participated in clinical trials at therapeutic doses. Post marketing data, outside the U.S., retrospectively collected, has provided no evidence of drug abuse or dependence.

OVERDOSAGE

Signs and symptoms associated with memantine overdose in clinical trials and from worldwide marketing experience include agitation, confusion, ECG changes, loss of consciousness, psychosis, restlessness, slowed movement, somnolence, stupor, unsteady gait, visual hallucinations, vertigo, vomiting, and weakness. The largest known ingestion of memantine worldwide was 2.0 grams in a patient who took memantine in conjunction with unspecified antidiabetic medications. The patient experienced coma, diplopia, and agitation, but subsequently recovered.

Because strategies for the management of overdose are continually evolving, it is advisable to contact a poison control center to determine the latest recommendations for the management of an overdose of any drug.

As in any cases of overdose, general supportive measures should be utilized, and treatment should be symptomatic. Elimination of memantine can be enhanced by acidification of urine.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dosage of Namenda (memantine hydrochloride) shown to be effective in controlled clinical trials is 20 mg/day.

The recommended starting dose of Namenda is 5 mg once daily. The recommended target dose is 20 mg/day. The dose should be increased in 5 mg increments to 10 mg/day (5 mg twice a day), 15 mg/day (5 mg and 10 mg as separate doses), and 20 mg/day (10 mg twice a day). The minimum recommended interval between dose increases is one week.

Namenda can be taken with or without food.

Patients/caregivers should be instructed on how to use the Namenda Oral Solution dosing device. They should be made aware of the patient instruction sheet that is enclosed with the product. Patients/caregivers should be instructed to address any questions on the usage of the solution to their physician or pharmacist.

Doses in Special Populations

A target dose of 5 mg BID is recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance of 5 – 29 mL/min based on the Cockcroft-Gault equation):

For males: CL_{cr} = [140-age (years)] · Weight (kg)/[72 · serum creatinine (mg/dL)]

For females: CL_{cr} = 0.85 · [140-age (years)] · Weight (kg)/[72 · serum creatinine (mg/dL)]

HOW SUPPLIED

5 mg Tablet:

Bottle of 60 NDC #0456-3205-60

10 x 10 Unit Dose NDC #0456-3205-63

The capsule-shaped, film-coated tablets are tan, with the strength (5) debossed on one side and FL on the other.

10 mg Tablet:

Bottle of 60 NDC #0456-3210-60

10 x 10 Unit Dose NDC #0456-3210-63

The capsule-shaped, film-coated tablets are gray, with the strength (10) debossed on one side and FL on the other.

Titration Pak:

PVC/Aluminum Blister package containing 49 tablets. 28 x 5 mg and 21 x 10 mg tablets.

NDC #0456-3200-14

The 5 mg capsule-shaped, film-coated tablets are tan, with the strength (5) debossed on one side and FL on the other. The 10 mg capsule-shaped, film-coated tablets are gray, with the strength (10) debossed on one side and FL on the other.

Oral Solution:

The dosage recommendations for oral solution are the same as those for tablets. The oral solution is clear, alcohol-free, sugar-free, and peppermint flavored.

2 mg/mL Oral Solution (10 mg = 5 mL)

12 fl. oz. (360 mL) bottle NDC #0456-3202-12

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Forest Pharmaceuticals, Inc.

Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.

St. Louis, MO 63045

Licensed from Merz Pharmaceuticals GmbH

Rev. 04/07

 **FOREST PHARMACEUTICALS, INC.**
Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.
St. Louis, Missouri 63045

© 2007 Forest Laboratories, Inc.

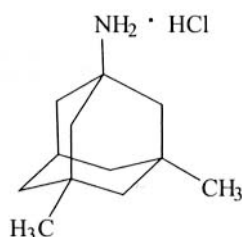
Namenda[®]の添付文書（和訳）

錠剤/経口液剤

処方箋薬

組成・性状

Namenda[®]（メマンチン塩酸塩）は経口で活性を有する NMDA 受容体拮抗薬である。メマンチン塩酸塩の化学名は 1-amino-3,5-dimethyladamantane hydrochloride で、構造式を以下に示す。



分子式は C₁₂H₂₁N · HCl、分子量は 215.76 である。メマンチン塩酸塩は白色～帯黄白色の粉末で、水に溶けやすい。Namenda の錠剤又は経口液剤である。錠剤は 1 錠中にメマンチン塩酸塩 5 mg 又は 10 mg を含有するカプセル形のフィルムコーティング錠で、経口用製剤である。また、次の非活性物質を含有する：微結晶セルロース／コロイド二酸化シリコン、タルク、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム。更にフィルムコート成分として次の非活性物質を含有する：5 mg 錠ではヒプロメロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコール 400、FD&C 黄色 6 号及び FD&C 青色 2 号、10 mg 錠では、ヒプロメロース、二酸化チタン、マクロゴール／ポリエチレングリコール 400、黒色酸化鉄。経口液剤では 2 mg/mL のメマンチン塩酸塩を含有する。液剤はまた次の非活性物質を含有する：ソルビトール溶液（70%）、メチルパラベン、プロピルパラベン、プロピレングリコール、グリセリン、天然ペパーミント香料 104 号、クエン酸、クエン酸ナトリウム、精製水。

臨床薬理

作用機序及び薬力学

興奮性アミノ酸であるグルタミン酸による中枢神経系 NMDA（N-methyl-D-aspartate）受容体の持続的な活性化が、アルツハイマー型認知症の症候に寄与するとの仮説がある。メマンチンは、NMDA 受容体作動性陽イオンチャネルに優先的に結合する低～中等度親和性の非競合的（オープンチャネル）NMDA 受容体拮抗薬としての作用を介して、その治療効果を発揮すると考えられている。メマンチンがアルツハイマー型認知症患者の神経変性を予防又は遅らせるというエビデンスはない。

メマンチンは GABA、ベンゾジアゼピン、ドパミン、アドレナリン、ヒスタミン、グリシンの各受容体及び膜電位依存性 Ca^{2+} 、 Na^{+} 又は K^{+} チャンネルに対して、低い又はごくわずかな親和性を示した。メマンチンはまた、NMDA 受容体に対する作用と同程度の 5HT_3 受容体に対する拮抗作用を示し、ニコチン様アセチルコリン受容体に対しては 1/6～1/10 の強度で遮断した。

in vitro 試験において、メマンチンはドネペジル、ガランタミン又はタクリンによるアセチルコリンエステラーゼの可逆的阻害に影響しないことが示されている。

薬物動態

メマンチンは経口投与後、よく吸収され、治療域の用量で線形の薬物動態を示す。主に未変化体として尿中に排泄され、消失半減期は約 60～80 時間である。

吸収・分布

メマンチンは経口投与後、よく吸収され、約 3～7 時間で最高血漿中濃度に達する。メマンチンの吸収に対する食事の影響はない。メマンチンの平均分布容積は 9～11 L/kg で、血漿たん白結合率は低い (45%)。

代謝・排泄

メマンチンは、一部、肝代謝を受ける。投与量の約 48%は未変化体として尿中に排泄され、残りは主に、3 種類の極性代謝物 (N-グルクロナイド抱合体、6-ヒドロキシメマンチン、1-ニトロソ脱アミノメマンチン) に変換され、これらの代謝物はわずかな NMDA 受容体拮抗作用を有する。投与量の計 74%は未変化体及び N-グルクロナイド抱合体として排泄された。肝ミクロソーム CYP450 酵素系はメマンチンの代謝に対して重要な役割を果たしてはいない。メマンチンの消失半減期は約 60～80 時間である。腎クリアランスには pH 依存性の尿細管再吸収によって抑制された能動的尿細管分泌が関与している。

特殊な患者集団

腎機能障害：

メマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与した場合の薬物動態を評価した。対象は、軽度の腎機能障害被験者 8 例 (クレアチニンクリアランス (Ccr) : 50～80 mL/min)、中等度の腎機能障害被験者 8 例 (Ccr : 30～49 mL/min)、高度の腎機能障害被験者 7 例 (Ccr : 5～29 mL/min)、腎機能障害被験者と年齢、体重、性別を可能な限り一致させた健康被験者 8 例 (Ccr : 80 mL/min 超) であった。軽度、中等度、高度の腎機能障害被験者での平均 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、健康被験者と比較して各々 4%、60%、115%増加した。また、軽度、中等度、高度の腎機能障害被験者での消失半減期は、健康被験者と比較して各々 18%、41%、95%増加した。

軽度及び中等度の腎機能障害患者に対し、投与量の調節は推奨しない。高度の腎機能障害患者では投与量を減量すること（用法・用量の項参照）。

肝機能障害：

メマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与した場合のメマンチンの薬物動態を評価した。対象は、中等度の肝機能障害被験者 8 例（Child-Pugh クラス B、スコア 7～9）、肝機能障害被験者と年齢、性別、体重が一致している健康被験者 8 例であった。健康被験者と比較して中等度の肝機能障害被験者ではメマンチン曝露量（ C_{max} と AUC に基づく）に変化はなかった。しかし肝機能障害被験者での消失半減期は、健康被験者と比較して約 16%増加した。軽度及び中等度の肝機能障害患者に対し、投与量の調節は推奨しない。高度の肝機能障害患者に対してはメマンチンの薬物動態の評価が行われていないため、慎重に投与すること。

高齢者：

若年者と高齢者で Namenda の体内動態は同様である。

性別：

Namenda 20 mg を 1 日 2 回、複数回投与したところ、女性では男性に比して曝露量が約 45%増加したが、体重補正した場合、曝露量には差はなかった。

薬物間相互作用

ミクロソーム酵素の基質：*in vitro* 試験から、有効性を示す濃度以上では、メマンチンはチトクローム P450 のアイソザイムである CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1、CYP3A4/5 を誘導しないことが示された。また、*in vitro* 試験において、CYP450 酵素である CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 に対してメマンチンは最小限の阻害をすることが示された。これらのデータから、これらの酵素により代謝される薬剤との薬物動態学的相互作用はないものと予測される。

ミクロソーム酵素阻害剤：メマンチンはほとんど代謝されず、投与量の大半が未変化体として尿中に排泄されるため、メマンチンと CYP450 酵素阻害剤との相互作用の可能性は低い。Namenda とアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤であるドネペジル塩酸塩を併用してもいずれの薬物動態にも影響はない。

腎を介して排泄される薬剤：メマンチンは一部が尿細管分泌によって排泄される。*in vivo* 試験において、利尿剤であるヒドロクロチアジド/トリウムテレン（HCTZ/TA）の反復投与は、メマンチンの定常状態における AUC に影響しなかった。メマンチンは TA のバイオアベイラビリティに影響しなかったが、HCTZ の AUC 及び C_{max} を約 20%減少させた。メマンチンと血糖降下剤であるグルコバンス®（グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩）を併用したが、メマンチン、メトホルミン、グリベンクラミドの薬物動態に影響はなかった。

また、グルコバンス®による血清グルコース値の低下作用がメマンチンにより変わることはなく、薬力学的相互作用はないことが示された。

尿アルカリ化作用を有する薬剤：メマンチンのクリアランスは pH 8 のアルカリ尿で約 80%減少した。したがって、尿 pH のアルカリ化によりメマンチンが蓄積し、副作用を増強させる可能性がある。尿アルカリ化作用を有する薬剤（例：炭酸脱水酵素阻害剤、炭酸水素ナトリウム）はメマンチンの腎排泄を減少させると予測される。

血漿たん白結合率の高い薬剤：メマンチンの血漿たん白結合率は低いので（45%）、ワルファリン、ジゴキシンなど血漿たん白結合率の高い薬剤との相互作用の可能性は低い。

臨床成績

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者の治療における Namenda（メマンチン塩酸塩）の有効性について、認知機能及び日常機能を評価項目として米国で実施された 2 つの無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験（試験 1、2）で検討した。この 2 試験の対象は 50～93 歳、平均年齢は 76 歳であった。約 66%が女性で、約 91%が白人であった。

第 3 の試験（試験 3）は高度の認知症患者を対象としてラトビアで実施されたが、計画された評価項目としては認知機能が含まれていない。

評価項目：米国の 2 試験では、Namenda の有効性について、介護者への調査を通じて全般的機能を評価するようデザインされた尺度と、認知機能評価尺度により判定した。両試験において、いずれの評価基準においてもメマンチン投与例でプラセボ投与例に比べて有意な改善がみられた。

米国で実施された 2 つの臨床試験において、Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory (ADCS-ADL) を改訂したものを用いて日常機能の評価が行われた。ADCS-ADL は、患者の機能能力を測定するための日常生活動作（ADL）に関する総合的な生活機能を測る項目から構成される。各 ADL 項目は最高レベルの独立機能から完全喪失までの範囲で評価される。治験責任医師は患者の行動に精通した介護者との面接によって評価を行う。選択された 19 細分化項目には、患者の摂食、着衣、入浴、電話をかける、移動をする、買物をする、その他の家事をする能力の評価が含まれ、これらの項目は中等度から高度認知症患者を評価する指標として信頼性・妥当性が検証されている。これが modified ADCS-ADL で、スコアは 0～54 の範囲となり、スコアが低いほど機能障害の程度が大きい。

米国の 2 試験において、中等度から高度認知症患者の認知機能を評価する指標として信頼性・妥当性が確認されている複数項目からなる評価尺度である高度認知症用認知機能評価（Severe Impairment Battery：SIB）を用いて、Namenda による認知機能改善効果の評価が行われた。SIB では注意力、見当識、言語、記憶、視空間能力、構成、実行、社会的相互作用の要素を含む、認知機能の選択された観点について検査する。SIB スコアは 0～100 の範囲となり、スコアが低いほど認知障害の程度が大きい。

試験 1（28 週間投与試験）

28 週間投与試験において、252 例の中等度から高度アルツハイマー型認知症疑いの患者（DSM-IV、NINCDS-ADRDA の両診断基準に基づく；Mini-Mental State Examination スコア 3 以上 14 以下、Global Deterioration Scale ステージ 5～6）を Namenda 又はプラセボのいずれかに無作為割付けした。Namenda 群では、1 日 1 回 5 mg から投与を開始し、1 週間ごとに 5 mg/日ずつ増量し、20 mg/日（10 mg を 1 日 2 回）まで漸増した。

ADCS-ADL に対する効果

両群の 28 週間投与試験終了例について、ADCS-ADL スコアのベースライン時からの経時的变化を図 1 に示す。28 週間投与後、ADCS-ADL スコアの変化には Namenda 群とプラセボ群の間に 3.4 ポイントの差が認められた。全例を解析対象とし、利用可能な最終評価を投与 28 週後の評価として用いる解析（Last Observation Carried Forward：LOCF 解析）を実施した結果、Namenda はプラセボと比較して有意に優れていた。

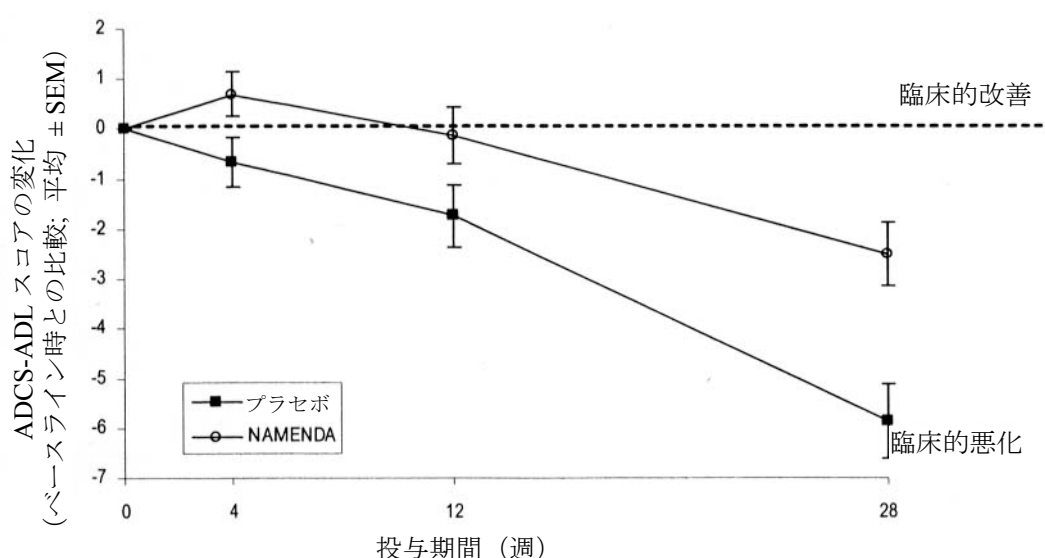


図 1：28 週投与終了例における ADCS-ADL スコアの経時的变化（ベースライン時との比較）

図 2 に、ADCS-ADL スコア変化（X 軸）を認めた患者の割合（累積率）を両群について示す。

図 2 より、Namenda 群、プラセボ群いずれも反応は多岐にわたり、おおむね悪化（ベースライン時と比較して ADCS-ADL がマイナスに変化）しているが、Namenda 群で悪化が低減されるか、改善する可能性がより高いことが示唆されている（累積分布表示では、治療有効性を示す曲線はプラセボ曲線の左側にシフトし、治療無効又は有害な場合はプラセボ曲線と重なるか、右側にシフトする）。

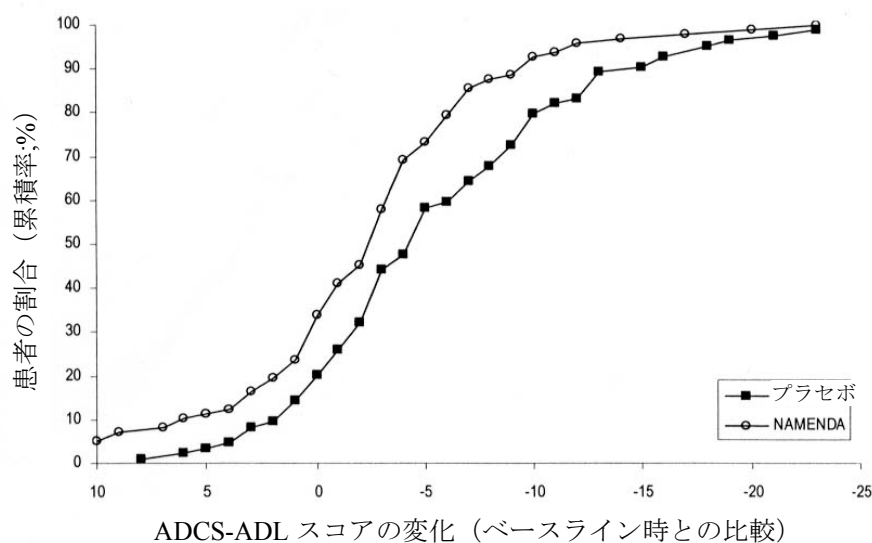


図 2：28 週間の二重盲検投与終了例における ADCS-ADL スコアの変化の累積率（ベースライン時との比較）

SIB に対する効果

両群の 28 週間投与試験終了例について、SIB スコアのベースライン時からの経時的変化を図 3 に示す。28 週間投与後、SIB スコアの変化には Namenda 群とプラセボ群の間に 5.7 ポイントの差が認められた。LOCF 解析を用いると、Namenda はプラセボと比較して統計学的に有意に優れていた。

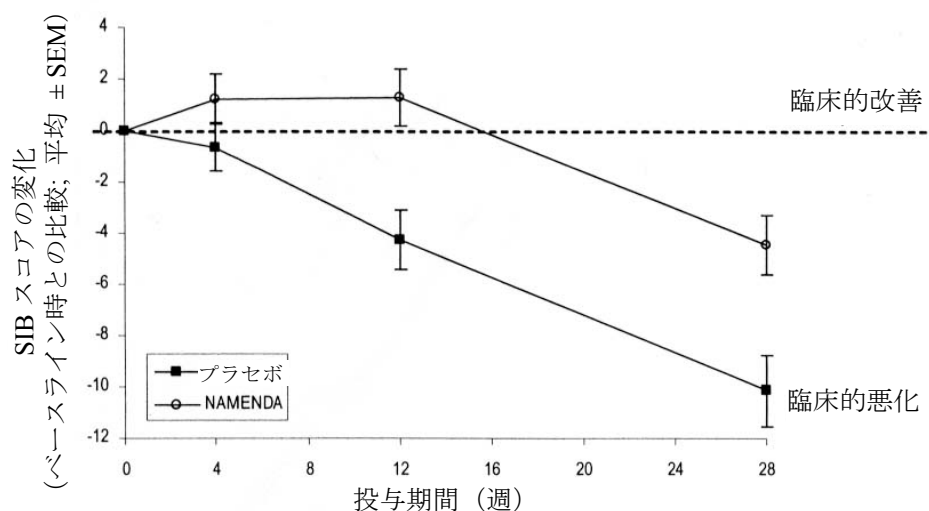


図 3：28 週投与終了例における SIB スコアの経時的変化（ベースライン時との比較）

図 4 に、最小限度の SIB スコア変化（X 軸）を認めた各投与群の患者の割合（累積率）両群について示す。

曲線は Namenda とプラセボに割り当てられた患者のいずれも反応の幅が広く、おおむね悪化を示しているが、Namenda 群の方がより悪化率が小さい又は改善傾向を示している。

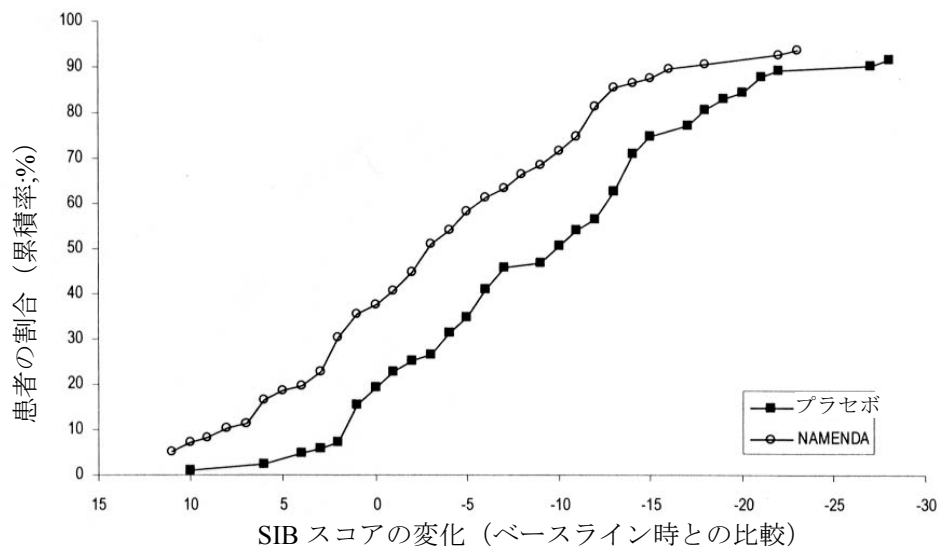


図 4：28 週間の二重盲検投与終了例における SIB スコアの変化の累積率（ベースライン時との比較）

試験 2（24 週間投与試験）

24 週間投与試験では、塩酸ドネペジルを最低 6 ヶ月間以上投与し、安定した投与量を 3 ヶ月間投与した患者を Namenda 群とプラセボ群に割り当てた 404 例の中等度から高度アルツハイマー型認知症の可能性のある患者（NINCDS-ADRDA の診断基準に基づく；MMSE スコアが 5 点以上 14 点以下）を対象とした。Namenda 群では、1 日 1 回 5 mg から投与開始、1 週間ごとに 5 mg/日ずつ増量し、20 mg/日（10 mg を 1 日 2 回）まで漸増した。

ADCS-ADL に対する効果

両群の 24 週間投与試験について、ADCS-ADL スコアのベースライン時からの経時的変化を図 5 に示す。24 週間投与後、ADCS-ADL スコアの平均的な変化には Namenda/ドネペジル（併用療法）群とプラセボ/ドネペジル（単独療法）群の間に 1.6 ポイントの差が認められた。LOCF 解析を用いると、Namenda/ドネペジル群はプラセボ/ドネペジル群と比較して統計的に有意に優れていた。

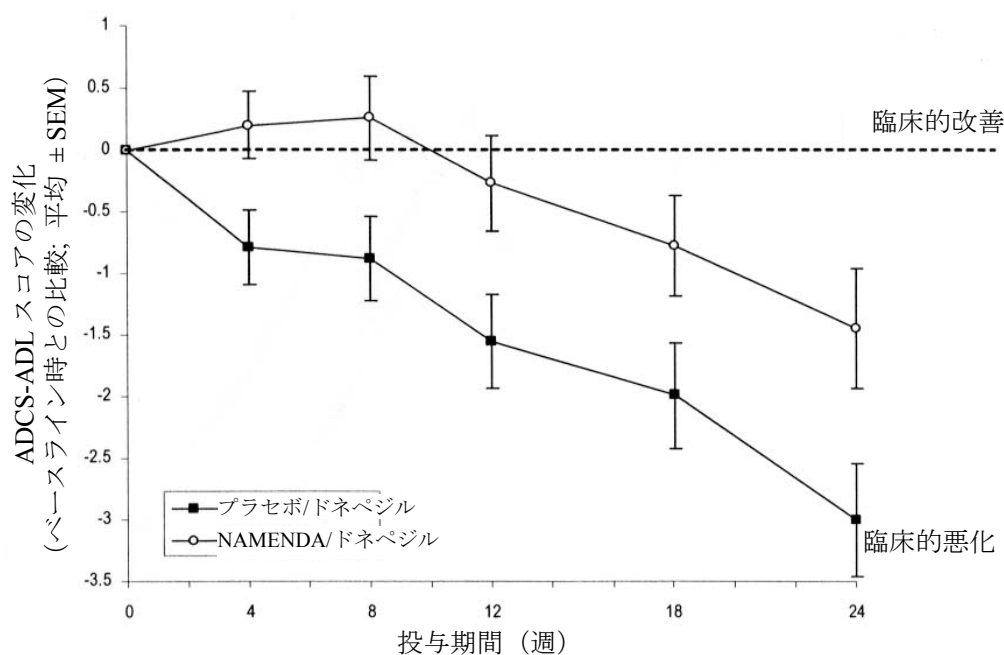


図 5：24 週投与終了例における ADCS-ADL スコアの経時的変化（ベースライン時との比較）

図 6 に、ADCS-ADL を評価した各投与群の患者について、ADCS-ADL スコア変化（X 軸）と患者の割合（累積率）を示す。

曲線は Namenda/ドネペジル群とプラセボ/ドネペジル群に割り当てられた患者のいずれも反応の幅が広く、おおむね悪化を示しているが、Namenda/ドネペジル群の方がより悪化率が小さい又は改善傾向を示している。

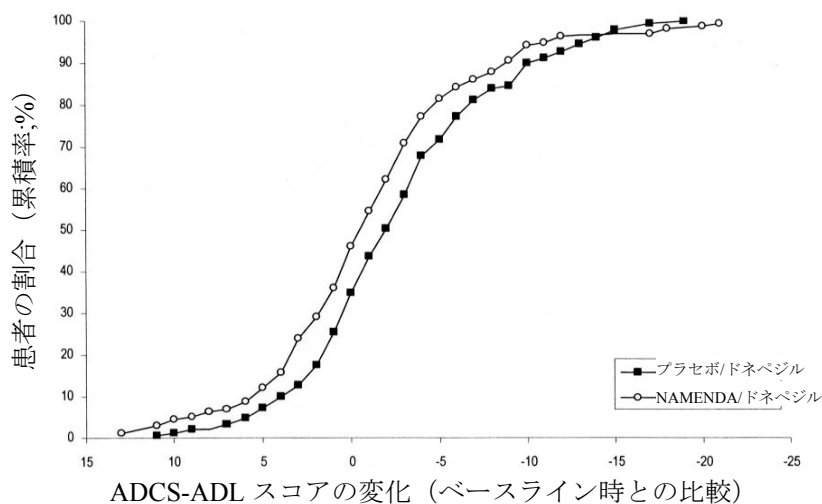


図 6：24 週間の二重盲検投与終了例における ADCS-ADL スコアの変化（ベースライン時との比較；累積率）

SIB に対する効果

両群の 24 週間投与試験終了例における SIB スコアのベースライン時からの経時的変化を図 7 に示す。24 週間投与後、SIB スコアの変化の平均的な差には Namenda/ドネペジル群とプラセボ/ドネペジル群の間に 3.3 ポイントの差が認められた。LOCF 解析を用いると、Namenda/ドネペジル群が、プラセボ/ドネペジル群と比較して統計学的に有意に優れていた。

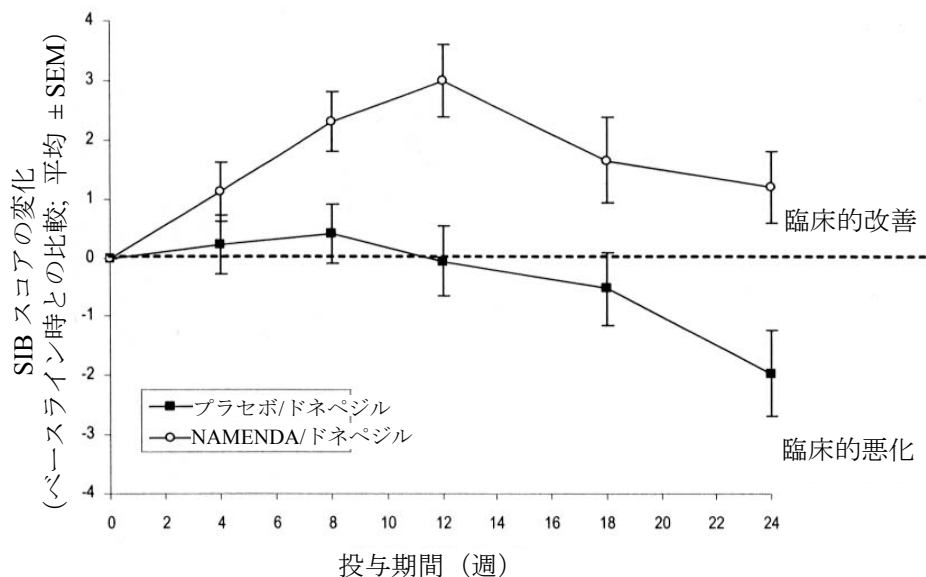


図 7：24 週投与終了例における SIB スコアの経時的変化（ベースライン時との比較）

図 8 に、SIB を評価した各投与群の患者について、SIB スコア変化（X 軸）と患者の割合（累積率）を示す。

曲線は Namenda/ドネペジル群、プラセボ/ドネペジル群いずれも反応の幅が広いが、Namenda/ドネペジル群で改善又は悪化率が小さい傾向を示している。

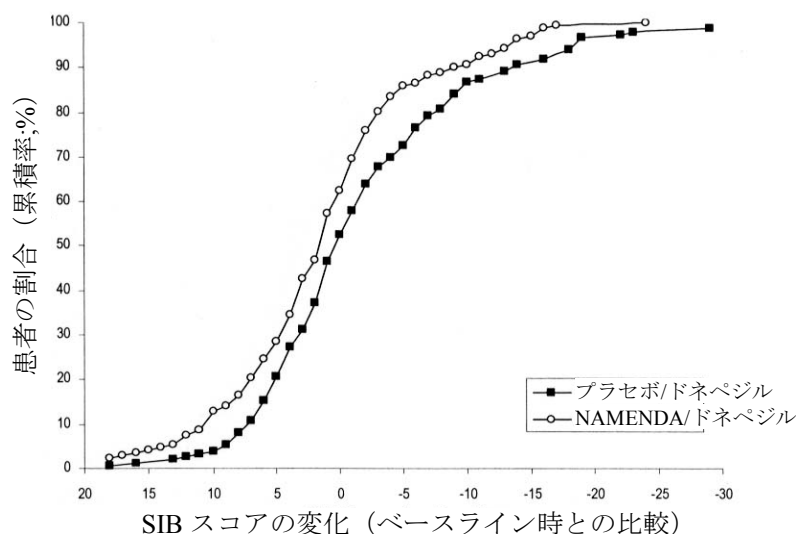


図 8：24 週間の二重盲検投与終了例における SIB スコアの変化（ベースライン時との比較；累積率）

試験 3（12 週間投与試験）

ナーシングホームへ入居する入院患者を対象にラトビアにて実施された 12 週間の二重盲検試験では、DSM-III-R に基づく認知症患者、MMSE スコアが 10 点未満の患者、Global Deterioration Scale がステージ 5～7 の 166 例を Namenda 又はプラセボのいずれかに無作為割付けした。Namenda 群では、1 日 1 回 5 mg から投与開始し、1 週間後に 1 日 1 回 10 mg へ増量した。主要有効性評価項目は、介護依存度の下位分類として BGP（Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients）、日常生活機能の測定、及び全般的な臨床効果の評価として CGI-C（Clinical Global Impression of Change）とした。本試験では、正式な認知機能評価を実施しなかった。12 週間後にいずれの主要有効性評価項目においてもプラセボ群に比して Namenda 群で統計的に有意な治療効果の差が認められた。対象にはアルツハイマー型認知症患者と血管性認知症患者が混在していたため、両患者群を区別すべく、全例を治験登録時の Hachinski Ischemic Scale のスコアに基づいて血管性認知症、アルツハイマー型認知症いずれかに分類した。全例の約 50%のみで脳 CT 検査を実施した。アルツハイマー型認知症患者群では、12 週間後の BGP、CGI-C のいずれの評価項目でも、プラセボ群と比較して Namenda 群で統計的に有意な治療効果が認められた。

効能・効果

中等度から高度アルツハイマー型認知症の治療

禁忌

Namenda はメマンチン塩酸塩又は製剤の添加物に対して過敏症の既往歴のある患者では

投与禁忌である。

使用上の注意

患者及び介護者への情報：

介護者に対して推奨投与法（投与量が 5 mg を超える場合は 1 日 2 回）及び投与量の増量方法（1 週間以上の間隔で増量）を指導すること。

神経系の状態

発作:Namenda は発作性疾患患者を対象として系統的評価は実施されていない。Namenda の臨床試験における発作の発現率は、Namenda 群 0.2%、プラセボ群 0.5%であった。

泌尿器系の状態

尿 pH の上昇によりメマンチンの尿排泄率が低下し、血漿中濃度が上昇することがある。

特殊な患者集団

肝障害

Namenda は一部が肝における代謝を受ける。投与量の約 48%が未変化体として、又は、未変化体と N-グルクロナイド抱合体の総計（74%）として尿中に排泄される。軽度又は中等度の肝機能障害者において投与量の調整は必要ないが、高度の肝機能障害者においては慎重に投与すること。

腎障害

軽度又は中等度の腎機能障害者において投与量の調整は必要ないが、高度の腎機能障害者においては、投与量を減量することを推奨する（臨床薬理及び用法・用量の項参照）。

薬物間相互作用

NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬：Namenda とその他の NMDA 受容体阻害薬（アマンタジン塩酸塩、ケタミン、デキストロメトルファン）の併用については、系統的評価が実施されていないため、併用時には慎重に投与すること。

ミクロソーム酵素基質への影響：CYP450 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）のマーカー基質を用いて実施した *in vitro* 試験において、これらの酵素に対するメマンチンの阻害作用は最小限であった。また、*in vitro* 試験から、有効性を示す濃度以上では、チトクローム P450 のアイソザイムである CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1、CYP3A4/5 はメマンチンにより誘導されないことが示された。CYP450 酵素により代謝される薬剤との薬物動態学的相互作用はないものと予測される。

ミクロソーム酵素阻害薬及びミクロソーム酵素基質の Namenda への影響：メマンチンは主に腎排泄されるため、メマンチン代謝に対する CYP450 系基質や CYP450 阻害剤の影響はないものと予測される。

アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬：Namenda と AChE 阻害薬であるドネペジル塩酸塩の併用時、いずれの化合物の薬物動態にも影響はなかった。中等度から高度アルツハイマー型認知症患者における 24 週間比較対照臨床試験では、メマンチンとドネペジルの併用時に認められた有害事象はドネペジル単独投与時に類似していた。

腎排泄される薬剤：メマンチンの一部は尿細管分泌により排泄されるため、同一の腎尿細管カチオン系により排泄されるヒドロクロチアジド (HCTZ)、トリアムテレン (TA)、メトホルミン、シメチジン、ラニチジン、キニジン、ニコチンなどとの併用により、両剤の血漿中濃度が変化する可能性がある。しかし、メマンチンと HCTZ/TA の併用時に、メマンチンや TA のバイオアベイラビリティに影響は認められず、HCTZ のバイオアベイラビリティは 20%減少した。メマンチンと血糖降下剤であるグルコバンス® (グリベンクラミドとメトホルミン塩酸塩) を併用したが、メマンチン、メトホルミン、グリベンクラミドのそれぞれの薬物動態に影響はなかった。また、メマンチン併用によりグルコバンス® による血清グルコース値の低下作用は不変であった。

尿アルカリ化作用を有する薬剤：メマンチンのクリアランスは pH 8 のアルカリ尿で約 80%減少する。したがって、尿 pH のアルカリ化によりメマンチンが蓄積し、有害作用が増強される可能性がある。尿 pH は食事や薬剤 (例：炭酸脱水酵素阻害薬、炭酸水素ナトリウム)、患者の臨床状態 (例：尿細管性アシドーシス、重度の尿路感染症) などにより変化する。したがって、これらの状況下では注意し、慎重に投与すること。

癌原性、変異原性及び生殖機能障害

マウスを用いた 113 週間経口投与試験では、40 mg/kg/日 (体表面積換算で最高臨床量 [MRHD] の 10 倍) までの増量で癌原性は認められなかった。また、ラットに対し 40 mg/kg/日以下で 71 週間経口投与後に 20 mg/kg/日で 128 週間まで経口投与 (体表面積換算で MRHD のそれぞれ 20 倍、10 倍) したところ、癌原性は認められなかった。

メマンチンの遺伝毒性の可能性について、*in vitro* での *S. typhimurium* 又は *E. coli* を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットにおける染色体損傷についての *in vivo* 細胞遺伝発生的試験、*in vivo* マウス小核試験で検討したが、遺伝毒性は認められなかった。V-79 チャイニーズハムスターを用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験では、確定的な結果は得られなかった。

雌ラットに対して交配 14 日前～妊娠・授乳期にかけて、又は、雄ラットに対して交配前 60 日間にメマンチンを経口投与したところ、18 mg/kg/日（体表面積換算で MRHD の 9 倍）以下では受胎能障害や生殖機能障害は認められなかった。

妊婦への投与

Pregnancy Category B：妊娠ラット及び妊娠ウサギにおけるメマンチンの器官形成期経口投与試験では、最大用量（ラット 18 mg/kg/日、ウサギ 30 mg/kg/日、体表面積換算で MRHD のそれぞれ 9 倍、30 倍）まで催奇形性は認められなかった。

交配前～分娩後までメマンチンを継続投与したラット経口投与試験では、18 mg/kg/日で軽度の母体毒性、出生児体重減少、頸椎奇形（非骨化）の発現率上昇が認められた。妊娠 15 日目～分娩後にメマンチンを投与したラットでも軽度の母体毒性と出生児体重減少が同じ投与量で認められた。これらの作用に対する無毒性量は、体表面積換算で MRHD の 3 倍相当の 6 mg/kg であった。

妊婦を対象とした適切で、かつ十分な対照比較による臨床試験は実施されていない。妊婦では、潜在的な有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

授乳婦への投与

メマンチンのヒト母乳中への移行性は明らかになっていない。多くの薬剤がヒト母乳中へ移行するため、授乳婦には慎重に投与すること。

小児等への投与

小児に発現しうる疾患に対するメマンチンの安全性と有効性を立証する、適切で、かつ十分な対照比較による臨床試験は実施されていない。

副作用

アルツハイマー型認知症患者及び血管性認知症患者を対象とした臨床試験で得られた結果について記載する。

投与中止に至った有害事象：認知症患者に Namenda を最大 20 mg/日で投与したプラセボ対照試験において、有害事象による投与中止の可能性は Namenda 群とプラセボ群で同等であった。投与中止に至った有害事象のうち、Namenda 群の発現率が 1%以上で、かつプラセボ群よりも高い事象はなかった。

比較対照臨床試験で報告された有害事象：Namenda（メマンチン塩酸塩）の治験で報告

された有害事象について、十分に選抜された患者集団で詳細な追跡調査で得られた結果を示す。実際の治療やその他の臨床試験では、使用状況や報告様式、患者の特性が異なるため、これらの発現率は当てはまらない。プラセボ対照試験において、Namenda 投与例の発現率が 2%以上で、かつプラセボ群に比して高かった徴候・症状を表 1 に記載する。発現率が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の有害事象はなかった。

表 1：対照臨床試験において Namenda 群の 2%以上に発現し、かつプラセボ群に比べ発現率が高かった有害事象

器官別大分類 有害事象	プラセボ (N=922) %	Namenda (N=940) %
全身		
疲労	1	2
疼痛	1	3
心・血管系		
高血圧	2	4
中枢・末梢神経系		
浮動性めまい	5	7
頭痛	3	6
消化管系		
便秘	3	5
嘔吐	2	3
筋・骨格系		
背部痛	2	3
精神系		
錯乱状態	5	6
傾眠	2	3
幻覚	2	3
呼吸器系		
咳嗽	3	4
呼吸困難	1	2

他の事象で、Namenda 群の 2%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群の発現率と同等若しくはそれ以上であった有害事象は、激越、転倒、損傷、尿失禁、下痢、気管支炎、不眠症、尿路感染、インフルエンザ様症状、歩行異常、うつ病、上気道感染、不安、末梢性浮腫、悪心、食欲不振、関節痛であった。

全般的な有害事象プロファイルと個々の有害事象の発現率には、中等度から高度アルツハイマー型認知症患者集団と上記に記載されている認知症全体の患者集団との間に差はなかった。

バイタルサインの変化：

Namenda 群とプラセボ群について、下記に関して比較した。

- (1) バイタルサイン（脈拍、収縮期血圧、拡張期血圧、体重）のベースライン時からの平均変化
- (2) これらの検査値において、ベースライン時との比較による臨床的に有意な変化の基準に合致する患者の割合

Namenda 群において、臨床的に重要と考えられるバイタルサインの変化は認められなかった。健康高齢者における Namenda 群とプラセボ群の仰臥位及び立位でのバイタルサインを比較した結果、Namenda 投与による起立性変化はないことが示された。

検査値の変化：

Namenda 群とプラセボ群について、下記に関して比較した。

- (1) 血清生化学検査、血液学的検査、尿検査のベースライン時からの平均変化
- (2) これらの検査値において、ベースライン時との比較による臨床的に有意な可能性のある変化の基準に合致する患者の割合

これらの分析結果により、臨床検査パラメータにおいて Namenda 投与と関連する臨床的に有意な変化はないことが明らかとなった。

心電図の変化：

Namenda 群とプラセボ群について、下記に関して比較した。

- (1) 心電図パラメータのベースライン時からの平均変化
- (2) これらの検査値において、ベースライン時との比較による臨床的に有意な可能性のある変化の基準に合致する患者の割合

これらの分析結果により、心電図パラメータにおいて Namenda 投与と関連する臨床的に有意な変化はないことが明らかとなった。

臨床試験中に観察されたその他の有害事象：

認知症患者約 1350 例に Namenda が投与され、このうち 1200 例以上に最高推奨用量 20 mg/日を投与された。投与期間は最長 884 日間で、862 例に 24 週以上、387 例に 48 週以上の投与を行った。

対照試験（8 試験）と非盲検試験（4 試験）で発現した徴候・症状については、治験責任・分担医師が選択した用語により有害事象として記録されたもので、同類の有害事象の全般的発現率を推定するために、WHO-ART 用語を用いて各事象を標準カテゴリーに細分し、全試験にわたる発現頻度を算出した。

2 例以上で発現した全有害事象を記載するが、表 1 に記載済みのもの、一般的すぎて有益性に乏しい WHO-ART 用語、まれな症状、薬剤との関連性がないと考えられる事象（治験対象では一般的にみられるものなど）は除外している。事象は器官別に分類し、以下の定義に基づき記載した。高頻度の有害事象とは発現率が 1/100 例（1%）以上のもの、低頻度の有害事象とは発現率が 1/100～1/1000 例（1%～0.1%）のものとする。有害事象は必ず

しも Namenda 投与と因果関係があるとは限らず、対照試験では、多くがプラセボ群と同等の頻度で発現したものである。

全般的身体症状：

高頻度：失神

低頻度：低体温、過敏症

心・血管系：

高頻度：心不全

低頻度：狭心症、徐脈、心筋梗塞、血栓性静脈炎、心房細動、低血圧、心停止、起立性低血圧、肺塞栓症、肺水腫

中枢・末梢神経系：

高頻度：一過性脳虚血発作、脳血管発作、回転性めまい、運動失調、運動低下

低頻度：錯感覚、痙攣、錐体外路障害、筋緊張亢進、振戦、失語症、感覚鈍麻、協調運動異常、片麻痺、運動過多、不随意性筋収縮、昏迷、脳出血、神経痛、眼瞼下垂、ニューロパチー

消化管系：

低頻度：胃腸炎、憩室炎、胃腸出血、メレナ、食道潰瘍形成

血液・リンパ管系：

高頻度：貧血

低頻度：白血球減少症

代謝・栄養系：

高頻度：アルカリフォスファターゼ増加、体重減少

低頻度：脱水、低ナトリウム血症、糖尿病増悪

精神系：

高頻度：攻撃的反応

低頻度：妄想、人格障害、情動不安定、神経過敏、睡眠障害、リビドー亢進、精神病、健忘、無感情、妄想反応、思考異常、異常号泣、食欲亢進、悪夢、譫妄、離人症、神経症、自殺企図

呼吸器系：

高頻度：肺炎

低頻度：無呼吸、喘息、喀血

皮膚・皮膚付属器系：

高頻度：発疹

低頻度：皮膚潰瘍形成、そう痒症、蜂巣炎、湿疹、皮膚炎、紅斑性皮疹、脱毛症、蕁麻疹

特殊感覚器系：

高頻度：白内障、結膜炎

低頻度：黄斑変性、視力低下、聴力低下、耳鳴、眼瞼炎、霧視、角膜混濁、緑内障、結膜出血、眼痛、網膜出血、眼球乾燥、複視、流涙異常、近視、網膜剥離

泌尿器系：

高頻度：頻尿

低頻度：排尿困難、血尿、尿閉

Namenda 販売開始後に米国及び米国外で報告された有害事象

メマンチン投与との因果関係は見出されないが、メマンチン投与と時間的関連があり、本添付文書の分類のどこにも記載されていない下記の有害事象が報告されている。： 嚥下性肺炎、無力症、房室ブロック、骨折、手根管症候群、脳梗塞、胸痛、胆石症、跛行、大腸炎、深部静脈血栓症、意識レベルの低下（意識消失、まれに報告される昏睡を含む）、ジスキネジー、嚥下障害、脳症、胃炎、胃食道逆流、大発作痙攣、頭蓋内出血、肝炎（ALT 増加、AST 増加、肝不全を含む）、高血糖、高脂血症、低血糖症、イレウス、INR 増加、インポテンス、嗜眠、倦怠感、ミオクロヌス、悪性症候群、急性膵炎、パーキンソニズム、急性腎不全（クレアチニン増加、腎機能不全を含む）、QT 間隔延長、落ち着きのなさ、敗血症、スティーブンス・ジョンソン症候群、自殺念慮、突然死、上室性頻脈、頻脈、遅発性ジスキネジー、血小板減少症、幻覚（視聴覚両方）

動物における毒性試験

メマンチンはラットの大脳後部帯状回皮質及び膨大後部新皮質の第 3・第 4 層における多極・錐体細胞に神経細胞の変性（空胞化及び壊死）を惹起したが、これは他の NMDA 受容体拮抗薬を投与したげっ歯類にも同様に発現することが確認されている。このような神経細胞変性はメマンチン単回投与後に認められた。メマンチンをラットに 14 日間経口投与した試験では、神経細胞壊死における無毒性量は体表面積換算でヒトの最大推奨用量の 6 倍であった。ヒトにおける NMDA 受容体阻害薬による中枢神経の空胞化及び細胞死の可能性については確認されていない。

薬物乱用・依存性

規制薬物区分：

メマンチン塩酸塩は規制薬物ではない。

身体・精神依存性：

メマンチン塩酸塩は、NMDA 受容体に対して低～中程度の親和性を有する非競合的な NMDA 受容体拮抗薬で、治療用量における臨床試験に参加した 2504 例の患者で、投与中止となった例で薬物探求行動や離脱症状の徴候は一切認められなかった。過去のデータをレトロスペクティブに検討したアメリカ国外の市販後データでは、薬物乱用や薬物依存の徴候は認められなかった。

過量投与

臨床試験及び各国市場での使用経験におけるメマンチン過量投与の兆候と症状は、激越、錯乱状態、心電図変化、意識消失、精神病性障害、落ち着きのなさ、動作緩慢、傾眠、昏迷、不安定歩行、幻視、回転性めまい、嘔吐、脱力であった。これまでに判明している最多量のメマンチン摂取は 2.0 g で、薬剤不明の抗糖尿病薬との併用であった。患者は昏睡、複視、激越を発現したが、その後回復した。

過量投与の治療対策方法は継続的に進歩しているので、中毒事故管理センターに連絡し、薬剤の過量投与の管理に関する最新の提案を確認すること。

過量投与時には、一般的に支持されている方法を用い、対症療法を実施する。尿酸性化によりメマンチンの排泄を促進することができる。

用法・用量

対照試験で認められた Namenda（メマンチン塩酸塩）の有効投与量は 20 mg/日投与である。

Namenda の投与開始時の推奨用量は 1 日 1 回 5 mg である。推奨目標量は 20 mg/日である。用量は 5 mg ずつ 10 mg/日（5 mg を 1 日 2 回）、15 mg/日（5 mg 及び 10 mg を各 1 回）、20 mg/日（10 mg を 1 日 2 回）と漸増する。増量するまで 1 週間以上の間隔をとる。

Namenda は食前食後どちらで服用しても良い。

患者/介護者に対し、Namenda 経口服液剤の投与量計測器の使用方法について指導すること。また、製剤に同封されている患者用の服薬指導書についても認識させ説明すること。経口服液剤の用法につき不明な点がある場合は、担当医師又は薬剤師に確認するよう、患者/介護者に対し指導すること。

特殊集団での用量

高度の腎機能障害者（Cockcroft-gault の式によるクレアチニンクリアランス：5-29 mL/分）では、目標投与量として 5 mg を 1 日 2 回投与することが望ましい。

男性：CL_{cr} = (140 - 年齢) × 体重 (kg) / [72 × 血清クレアチニン (mg/dL)]

女性：CL_{cr} = 0.85 × (140 - 年齢) × 体重 (kg) / [72 × 血清クレアチニン (mg/dL)]

包装

5 mg 錠：

60 錠瓶 NDC#0456-3205-60

10 錠×10 ユニット NDC#0456-3205-63

カプセル形状・褐色のフィルムコーティング錠で、片面に用量を示す（5）、一方に FL の刻印がある。

10 mg 錠：

60 錠瓶 NDC#0456-3210-60

10 錠×10 ユニット NDC#0456-3210-63

カプセル形状・灰色のフィルムコーティング錠で、片面に用量を示す（10）、一方に FL

の刻印がある。

漸増用包装：

PVC/アルミニウムブリスター包装 49 錠入：28 錠×5 mg 錠、21 錠×10 mg 錠
NDC#0456-3200-14

5 mg 錠はカプセル形状・褐色のフィルムコーティング錠で、片面には用量を示す (5)、一方に FL の刻印がある。10 mg 錠はカプセル形状・灰色のフィルムコーティング錠で、片面には用量を示す (10)、一方に FL の刻印がある。

経口液剤：

経口液剤の推奨用量は錠剤の推奨用量と同じとする。経口液剤は、透明で、アルコール及び砂糖を含まないペパーミント風味の製剤である。

2 mg/mL 経口溶液 (10 mg = 5 mL)

12 オンス (360 mL) 瓶 NDC#0456-3202-12

25°C (77°F) で保存；許容温度範囲は 15～30°C (59～86°F) (米国薬局方 Controlled Room Temperature 参照)

Forest Pharmaceuticals, Inc

Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.

St. Louis, MO 63045

Merz Pharmaceutical GmbH よりライセンスを許諾

改訂年月 2007 年 4 月

メマリー錠 5 mg
メマリー錠 10 mg
メマリー錠 20 mg
(メマンチン塩酸塩)

CTD 第1部 申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

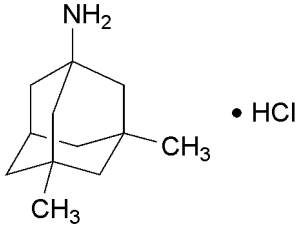
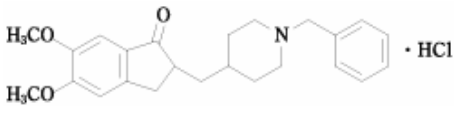
1.7 同種同効品一覧表

第一三共株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	3
-------------------	---

1.7 同種同効品一覧表

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩
販売名	メマリー [®] 錠 5 mg、メマリー [®] 錠 10 mg、 メマリー [®] 錠 20 mg	①アリセプト [®] 錠 3 mg、 ②アリセプト [®] 錠 5 mg、 ③アリセプト [®] 錠 10 mg、 ④アリセプト [®] 細粒 0.5%、 ⑤アリセプト [®] D 錠 3 mg、 ⑥アリセプト [®] D 錠 5 mg、 ⑦アリセプト [®] D 錠 10 mg ⑧アリセプト [®] 内服ゼリー 3 mg、 ⑨アリセプト [®] 内服ゼリー 5 mg、 ⑩アリセプト [®] 内服ゼリー 10 mg
会社名	第一三共株式会社	エーザイ株式会社
承認 年月日	—	①②：平成 11 年 10 月 8 日 ③：平成 19 年 8 月 23 日 ④：平成 13 年 3 月 15 日 ⑤⑥：平成 16 年 2 月 26 日 ⑦：平成 19 年 8 月 23 日 ⑧～⑩：平成 21 年 7 月 13 日
規制 区分	処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
化学 構造式		
剤型 ・ 含量	メマリー[®]錠 5 mg (フィルムコーティング錠)： 1 錠中にメマンチン塩酸塩 5 mg を含有 メマリー[®]錠 10 mg (フィルムコーティング錠)： 1 錠中にメマンチン塩酸塩 10 mg を含有 メマリー[®]錠 20 mg (フィルムコーティング錠)： 1 錠中にメマンチン塩酸塩 20 mg を含有	①：フィルムコート錠、1 錠中に ドネペジル塩酸塩 3 mg を含有 ②：フィルムコート錠、1 錠中に ドネペジル塩酸塩 5 mg を含有 ③：フィルムコート錠、1 錠中に ドネペジル塩酸塩 10 mg を含有 ④：細粒剤、1 g 中に ドネペジル塩酸塩 5 mg を含有 ⑤：口腔内崩壊錠、1 錠中に ドネペジル塩酸塩 3 mg を含有 ⑥：口腔内崩壊錠、1 錠中に ドネペジル塩酸塩 5 mg を含有 ⑦：口腔内崩壊錠、1 錠中に ドネペジル塩酸塩 10 mg を含有 ⑧：アリセプト[®]内服ゼリー 3 mg、 ドネペジル塩酸塩 3 mg を含有 ⑨：アリセプト[®]内服ゼリー 5 mg、 ドネペジル塩酸塩 5 mg を含有 ⑩：アリセプト[®]内服ゼリー 10 mg、 ドネペジル塩酸塩 10 mg を含有

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩
効能・ 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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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。 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。 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。	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 <効能・効果に関連する使用上の注意> 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。 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。 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。
用法・ 用量	通常、成人にはメマンチン塩酸塩として1日1回5 mg から開始し、1週間に5 mg ずつ増量し、維持量として1日1回20 mg を経口投与する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 1日1回5 mg 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。 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。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照） 3. 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。	①～③、⑤～⑦、⑧～⑩：通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3 mg から開始し、1～2週間後に5 mg に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5 mg で4週間以上経過後、10 mg に増量する。なお、症状により適宜減量する。 ④：通常、成人には1日1回0.6 g から開始し、1～2週間後に1.0 g に増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、1.0 g で4週間以上経過後、2.0 g に増量する。なお、症状により適宜減量する。 <用法・用量に関連する使用上の注意> 1. 3 mg／日投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、1～2週間を超えて使用しないこと。 2. 10 mg／日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら投与すること。 3. 医療従事者、家族などの管理のもとで投与すること。

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩
使用上 の注意	【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 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕 (3) 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。〕 (4) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく、安全性が確立していない。〕	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分又はピペリジン誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 本剤はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、コリン作動性作用により以下に示す患者に対しては症状を誘発又は増悪する可能性があるため慎重に投与すること。 (1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕 (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与中の患者〔胃酸分泌の促進及び消化管運動の促進により消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。〕 (3) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕 (4) 錐体外路障害（パーキンソン病、パーキンソン症候群等）のある患者〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩																																	
使用上の注意 (続き)	2.重要な基本的注意 (1) 投与開始初期においてめまい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。 (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、眠気、めまい等を催すことがあるので、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。 (3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。 (4) 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。 3.相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="280 1016 826 1980"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ドパミン作動薬 レボドパ等</td><td>ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>ヒドロクロロチアジド</td><td>ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。</td><td>機序は不明である。</td></tr> <tr> <td>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</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>尿アルカリ化を起こす薬剤 アセタゾラミド等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>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。</td></tr> <tr> <td>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エン臭化水素酸塩水和物等</td><td>相互に作用を増強させるおそれがある。</td><td>両薬剤とも NMDA 受容体拮抗作用を有するため。</td></tr> </tbody> </table>	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	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 アセタゾラミド等	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エ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。	2.重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により、徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、QT 延長等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。 (2) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。 (3) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。 (以下、⑤～⑦のみ) (4) 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照） 3.相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 及び一部 CYP2D6 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="858 1016 1401 1899"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>スキサメトニウム塩化物水合物</td><td>筋弛緩作用を増強する可能性がある。</td><td>併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。</td></tr> <tr> <td>コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウムナパジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等</td><td>迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。</td><td>本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。</td></tr> <tr> <td>イトラコナゾール エリスロマイシン等</td><td>本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。</td><td>併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4)阻害作用による。</td></tr> <tr> <td>キニジン硫酸塩水和物等</td><td></td><td>併用薬剤のチトクローム P450(CYP2D6)阻害作用による。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	スキサメトニウム塩化物水合物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。	コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウムナパジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。	イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4)阻害作用による。	キニジン硫酸塩水和物等		併用薬剤のチトクローム P450(CYP2D6)阻害作用による。
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	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 アセタゾラミド等	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エ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。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
スキサメトニウム塩化物水合物	筋弛緩作用を増強する可能性がある。	併用薬剤の脱分極性筋弛緩作用を増強する可能性がある。																																	
コリン賦活剤 アセチルコリン塩化物 カルプロニウム塩化物 ベタネコール塩化物 アクラトニウムナパジシル酸塩 コリンエステラーゼ阻害剤 アンベノニウム塩化物 ジスチグミン臭化物 ピリドスチグミン臭化物 ネオスチグミン等	迷走神経刺激作用などコリン刺激作用が増強される可能性がある。	本剤とともにコリン作動性の作用メカニズムを有している。																																	
イトラコナゾール エリスロマイシン等	本剤の代謝を阻害し、作用を増強させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4)阻害作用による。																																	
キニジン硫酸塩水和物等		併用薬剤のチトクローム P450(CYP2D6)阻害作用による。																																	

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩												
使用上の注意 (続き)	4.副作用 国内における承認前の臨床試験において、1115 例中 408 例 (36.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、めまい 4.7% (52 例)、便秘 3.1% (35 例)、体重減少 2.2% (24 例)、頭痛 2.1% (23 例) 等であった。 (1) 重大な副作用 1) 痙攣 (0.3%) : 痙攣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。 2) 失神 (頻度不明^{注1)})、意識消失 (頻度不明^{注1)}) : 失神、意識消失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。 3) 精神症状 (激越 : 0.2%、攻撃性 : 0.1%、妄想 : 0.1%、幻覚、錯乱、譫妄 : 頻度不明^{注1)}) : 精神症状 (激越、幻覚、錯乱等) 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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等</td><td>本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。</td><td>併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4) の誘導による。</td></tr> <tr> <td>中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等</td><td>本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。</td><td>本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。</td></tr> <tr> <td>非ステロイド性消炎鎮痛剤</td><td>消化性潰瘍を起こす可能性がある。</td><td>コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。</td></tr> </tbody> </table> 4.副作用 軽度及び中等度アルツハイマー型認知症において、総症例 457 例中、48 例 (10.5%) の副作用が報告されている。また、98 例 (21.4%) の臨床検査値異常変動が報告されている。(軽度及び中等度アルツハイマー型認知症承認時) 高度アルツハイマー型認知症において、総症例 386 例中、171 例 (44.3%) の副作用 (臨床検査値異常変動を含む) が報告されている。(高度アルツハイマー型認知症承認時) (1) 重大な副作用 1) 失神、徐脈、心ブロック、QT 延長、心筋梗塞、心不全 失神、徐脈、心ブロック (洞房ブロック、房室ブロック)、QT 延長 (各頻度不明)、心筋梗塞 (1%未満)、心不全 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 消化性潰瘍、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血 (各頻度不明) 本剤のコリン賦活作用による胃酸分泌及び消化管運動の促進によって消化性潰瘍 (胃・十二指腸潰瘍)、十二指腸潰瘍穿孔、消化管出血があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4) の誘導による。	中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。	非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
カルバマゼピン デキサメタゾン フェニトイン フェノバルビタール リファンピシン等	本剤の代謝を促進し、作用を減弱させる可能性がある。	併用薬剤のチトクローム P450(CYP3A4) の誘導による。												
中枢性抗コリン剤 トリヘキシフェニジル塩酸塩 ピロヘプチン塩酸塩 マザチコール塩酸塩水和物 メチキセン塩酸塩 ビペリデン塩酸塩等 アトロピン系抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物 アトロピン硫酸塩水和物等	本剤と抗コリン剤は互いに干渉し、それぞれの効果を減弱させる可能性がある。	本剤と抗コリン剤の作用が、相互に拮抗する。												
非ステロイド性消炎鎮痛剤	消化性潰瘍を起こす可能性がある。	コリン系の賦活により胃酸分泌が促進される。												

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩
使用上の注意 (続き)		3) 肝炎、肝機能障害、黄疸（各頻度不明） 肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。 4) 脳性発作、脳出血、脳血管障害 脳性発作（てんかん、痙攣等）、脳出血（各頻度不明）、脳血管障害（1%未満）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 錐体外路障害（頻度不明） 寡動、運動失調、ジスキネジア、ジストニア、振戦、不随意運動、歩行異常、姿勢異常、言語障害等の錐体外路障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明） 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水・電解質管理等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。 7) 横紋筋融解症（頻度不明） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 8) 呼吸困難（頻度不明） 呼吸困難があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) 急性膵炎（頻度不明） 急性膵炎があらわれることがあるので、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。 10) 急性腎不全（頻度不明） 急性腎不全があらわれることがあるので、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) 原因不明の突然死（1%未満）

一般的名称

メマンチン塩酸塩

使用上の注意
(続き)

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
過 敏 症		発疹
精 神 神 経 系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安
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 (CPK) 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

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で、乳汁への移行が認められている。〕

ドネペジル塩酸塩

(2) その他の副作用

	3%以上	1～3%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 注			発疹、そう痒感	
消化器	食欲不振、嘔気、嘔吐	下痢、腹痛	便秘、流涎	嚥下障害、便失禁
精神神経系		興奮、不穏、不眠	眠気、リビドー亢進、多弁、躁状態、易怒性、幻覚、攻撃性、せん妄、妄想、抑うつ、多動	悪夢、錯乱、無感情
中枢・末梢神経系		徘徊	振戦、頭痛、めまい、昏迷	
肝 臓		LDH、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP の上昇		
循環器			動悸、血圧上昇、血圧低下	心房細動
泌尿器		BUN の上昇	尿失禁、頻尿	尿閉
血 液			白血球減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少	貧血
その他		CK(CPK)、総コレステロール、トリグリセリド、アミラーゼ、尿アミラーゼの上昇	顔面潮紅、倦怠感、脱力感、胸痛、筋痛、むくみ、転倒	発汗、顔面浮腫、発熱

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療で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 (ラット経口 10 mg/kg) で出生率の減少、死産児頻度の増加及び生後体重の増加抑制が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ラットに ¹⁴C-ドネペジル塩酸塩を経口投与したとき、乳汁中へ移行することが認められている。〕

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩
使用上 の注意 (続き)	6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 7.過量投与 (1) 症状 (外国人における報告) 本剤 400 mg 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、本剤 2,000 mg 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。 (2) 処置 過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。 8.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	6.小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。 7.過量投与 (1) 徴候・症状 コリンエステラーゼ阻害剤の過量投与は高度な嘔気、嘔吐、流涎、発汗、徐脈、低血圧、呼吸抑制、虚脱及び痙攣等のコリン系副作用を引き起こす可能性がある。筋脱力の可能性もあり、呼吸筋の弛緩により死亡に至ることもあり得る。 (2) 処置 アトロピン硫酸塩水和物のような 3 級アミン系抗コリン剤が本剤の過量投与の解毒剤として使用できる。アトロピン硫酸塩水和物の 1.0～2.0 mg を初期投与量として静注し、臨床反応に基づいてその後の用量を決める。他のコリン作動薬では 4 級アンモニウム系抗コリン剤と併用した場合、血圧及び心拍数が不安定になることが報告されている。本剤あるいはその代謝物が透析(血液透析、腹膜透析又は血液濾過)により除去できるかどうかは不明である。 8.適用上の注意 ①～③、⑤～⑦ 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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報告されている) 服用時 (⑤～⑦) (1) 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。 (2) 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。 ⑧～⑩ (1) 投与経路 内服用のみに使用させること。 (2) 薬剤交付時 1) 服用の直前にアルミ袋を開封するよう指導すること(主薬が酸化により分解されることがある)。 2) 包装又はカップごと服用しないよう指導すること。 3) 服用時 1) 本剤はカップ入りのゼリー製剤であり、スプーン等で投与しやすい大きさにして服用させること。 2) カップ開封後はできるだけ速やかに服用させること。

一般的 名称	メマンチン塩酸塩	ドネペジル塩酸塩
	9.その他の注意 ラットの高用量投与実験(メマンチン塩酸塩 100 mg/kg 単回経口投与、25 mg/kg/日以上 14 日間反復経口投与、又は 100 mg/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。	9.その他の注意 (1) 外国において、NINDS-AIREN 診断基準に合致した脳血管性認知症(本適応は国内未承認)と診断された患者を対象(アルツハイマー型認知症と診断された患者は除外)に 6 ヶ月間のプラセボ対照無作為二重盲検試験 3 試験が実施された。最初の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5 mg 群 1.0%(2/198 例)、ドネペジル塩酸塩 10 mg 群 2.4%(5/206 例)及びプラセボ群 3.5%(7/199 例)であった。2 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5 mg 群 1.9%(4/208 例)、ドネペジル塩酸塩 10 mg 群 1.4%(3/215 例)及びプラセボ群 0.5%(1/193 例)であった。3 番目の試験の死亡率はドネペジル塩酸塩 5 mg 群 1.7%(11/648 例)及びプラセボ群 0%(0/326 例)であり両群間に統計学的な有意差がみられた。なお、3 試験を合わせた死亡率はドネペジル塩酸塩(5 mg 及び 10 mg)群 1.7%、プラセボ群 1.1%であったが、統計学的な有意差はなかった。 (2) 動物実験(イヌ)で、ケタミン・ペントバルビタール麻酔又はペントバルビタール麻酔下にドネペジル塩酸塩を投与した場合、呼吸抑制があらわれ死亡に至ったとの報告がある。
添付 文書 作成 年月	—	①～④：2009 年 7 月改訂(第 20 版) ⑤～⑦：2009 年 9 月改訂(第 13 版) ⑧～⑩：2009 年 12 月改訂(第 2 版)
備考	—	—

メマリー錠 5 mg
メマリー錠 10 mg
メマリー錠 20 mg
(メマンチン塩酸塩)

CTD 第1部 申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

第一三共株式会社

目次

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠.....	3
1.8.1.1 効能・効果（案）	3
1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	3
1.8.1.2.1 効能・効果.....	3
1.8.1.2.2 重症度の範囲.....	3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠.....	5
1.8.2.1 用法・用量（案）	5
1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	5
1.8.2.2.1 用法（1日の投与回数）について	5
1.8.2.2.2 投与開始初期の用量について	5
1.8.2.2.3 維持用量について	6
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	9

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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

1.8.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

1.8.1.2.1 効能・効果

アルツハイマー型認知症（AD）は、記憶障害、見当識障害などの認知機能障害を中核症状とする進行性の神経変性疾患であり、脳内の過剰なグルタミン酸による N-methyl-D-aspartate（NMDA）受容体チャネルの活性化に伴う神経細胞毒性が、その神経変性に関与していると考えられている。そこで、NMDA 受容体チャネルの非競合的拮抗薬であるメマンチン塩酸塩について、非臨床においては NMDA 受容体チャネル阻害作用の特徴及びそれに基づく学習障害抑制作用を検討し、臨床においては AD 患者を対象に治験を実施した。

非臨床における各種の *in vitro* 試験により、メマンチン塩酸塩は、選択的で低親和性の NMDA 受容体チャネル拮抗薬であり、受容体結合解離速度が速く、その作用は膜電位依存性を示す特徴を有すること、更に生理的なグルタミン酸神経活動には影響せずに、神経細胞保護作用及び記憶・学習に深く関与する長期増強（Long-term potentiation：LTP）の形成障害抑制作用を有することが示された。また、AD の *in vivo* 病態モデルでは、メマンチン塩酸塩に有意な学習障害抑制作用が認められた。

本邦で実施した臨床試験では、第 III 相試験（IE3501）の結果、Mini-mental state examination（MMSE）スコアが 5～14 点、Functional assessment staging（FAST）ステージが 6a 以上 7a 以下である AD 患者において、プラセボ群では投与前に比べて投与 24 週後に認知機能障害が進行したのに対して、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群では投与前と投与 24 週後で認知機能評価にほとんど変化はなく、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差が認められ、認知機能障害の進行抑制が確認された。一方、全般的臨床症状評価では、投与 24 週後の Modified clinician's interview-based impression of change plus Japanese version（Modified CIBIC plus-J）においてプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の間に有意差は認められなかったものの、メマンチン塩酸塩 20 mg/日群はプラセボ群と比べて悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回っていた。なお、メマンチン塩酸塩の効果は症状の進行を抑制するものである。

以上より、メマンチン塩酸塩は AD 患者における認知症症状の進行抑制に有効であると考え、効能・効果を設定した。

1.8.1.2.2 重症度の範囲

本邦における主要な臨床試験と位置付けた国内主要 2 試験（後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）及び第 III 相試験（IE3501））は、その試験結果を支持し有効性評価に際して重要な試験と位置付けた海外主要 3 試験（第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期、

MEM-MD-02 及び MEM-MD-01)) において対象とされた「moderately severe to severe Alzheimer's disease」又は「moderate to severe Alzheimer's disease」と同様の重症度の範囲の患者を対象とした。

AD を対象とした臨床試験は、国内外によらず通常 2 つに重症度分類されて「軽度及び中等度 (mild and moderate) を対象とする試験」と「高度 (中等度から高度) (severe (moderate to severe)) を対象とする試験」として実施されている。これら臨床試験で対象とする患者を選定するために具体的に重症度を規定する際には、まず認知機能検査にて認知機能の障害の程度の範囲を設定し、次に日常生活動作や臨床症状から重症度を判定する評価スケールによる障害の程度を加えて規定することが多い。この規定に主に使用される評価スケールとしては、認知機能の程度を測定する MMSE、日常生活動作を主体に重症度を判定する FAST、臨床的に重症度を判定する Clinical dementia rating (CDR) などがある。一方、このような 2 つの重症度分類で臨床試験が実施されるのは、臨床試験で用いる認知機能評価スケール (Alzheimer's disease assessment-cognitive subscale (ADAS-cog) や The severe impairment battery (SIB)) では測定可能な重症度範囲が限られており、そのため試験対象となる患者の認知機能レベル (重症度) によってこれらを使い分ける必要があるためである。認知機能レベルと認知機能評価スケールの関係についてみると、通常、MMSE スコアが 14 点以下の場合には SIB が、MMSE スコアが 10 点以上の場合には ADAS-cog が適用されている。

メマンチン塩酸塩が AD を適応症として、最初に欧州医薬品審査庁 (EMA) で 2002 年に承認された際に審査対象となった主要な臨床試験は第 III 相試験 (MRZ90001-9403 及び MRZ90001-9605 二重盲検期) であり、効能・効果における患者の重症度の範囲は「moderately severe to severe Alzheimer's disease」であった。その後、米国食品医薬品局 (FDA) は、EMA の審査した臨床データパッケージに第 III 相試験 (MEM-MD-02) を加えて審査し、2003 年にメマンチン塩酸塩は「moderate to severe Alzheimer's disease」を重症度の範囲として承認された。また、2005 年には欧州医薬品庁 (EMA) においても、上記に加えて、第 III 相試験 (MRZ90001-9605 二重盲検期及び MEM-MD-02) と患者の重症度の範囲が同様の第 III 相試験 (MEM-MD-01) などの成績を基に、効能・効果は「moderate to severe Alzheimer's disease」に変更されている。すなわち、現在メマンチン塩酸塩が欧米で承認されている重症度の範囲は、「moderate to severe Alzheimer's disease」(「中等度から高度アルツハイマー型認知症」) である。

本邦で 20 年に前期第 II 相試験 (IE2901) を開始するにあたっては、「moderately severe to severe Alzheimer's disease」を直訳した「やや高度から高度アルツハイマー型認知症」とすることを考えたが、「やや高度」の表現は臨床試験実施上、混乱を来す可能性が高いと考えられた。しかし、他に「moderately severe」に対応する適切な表現がなかったため、「高度」を使用することとし、以降の国内主要 2 試験でも「高度アルツハイマー型認知症」という表現を用いてきた。

このように、本邦では臨床試験において「高度アルツハイマー型認知症」と表現していたが、上記の臨床試験における重症度規定の背景に加え、有効性評価の主要となる臨床試

験の対象患者が国内外で同様であること並びに同一薬剤の EU 各国及び米国との統一性を考慮して、本邦の効能・効果における患者の重症度の範囲は「中等度及び高度アルツハイマー型認知症」（moderate to severe Alzheimer's disease）とした。

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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

1.8.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 用法（1 日の投与回数）について

海外で承認されているメマンチン塩酸塩の用法は 1 日 2 回（朝・昼）投与であったが、本邦で臨床試験を実施するにあたり、メマンチン塩酸塩の薬物動態学的特徴（最高血漿中濃度到達時間：約 6 時間、血漿中消失半減期：約 70 時間）から 1 日 1 回（朝）投与と 1 日 2 回（朝・昼）投与とでは、長期投与時の血漿中メマンチン濃度推移に大きな相違はないと推察され、1 日 1 回投与が可能であると考えた。1 日 1 回投与は、患者の服薬と介護者による服薬管理のコンプライアンス維持を考慮しても望ましい用法である。薬物動態面では、単回経口投与時の血漿中濃度を基に 20 mg を 1 日 1 回投与したときと 10 mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中メマンチン濃度をシミュレーションした結果、両者の血漿中メマンチン濃度推移はほぼ同じであることが示されている。この考えに基づき、本邦の前期第 II 相試験（IE2901）は 1 日 1 回投与にて実施し、安全性に大きな問題は認められず、有効性を示唆する成績が得られた。そのため、以降の本邦の臨床試験ではすべてこの用法で実施し、その結果、用法に起因する問題は特に認められていない。なお、この前期第 II 相試験（IE2901）開始前の 19 年 月には、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構との 相談を行い、 助言を得ている。

以上より、本邦における用法については 1 日 1 回投与と設定することにした。なお、海外では AD 患者を対象とした 20 mg の 1 日 1 回投与と 10 mg の 1 日 2 回投与の 2 群による比較試験が行われており、安全性及び有効性において両群に差は認められなかったとされている。また、上述のように当初海外で承認された用法は 1 日 2 回投与であったが、欧州においては、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与とは薬物動態学的特徴や臨床試験における安全性においてほとんど相違がないとされ、2008 年 5 月に 1 日 1 回投与が追加承認されている。

1.8.2.2.2 投与開始初期の用量について

投与開始初期の用量については、先行する海外での開発の経緯を考慮して、安全性の観点から検討を行った。

海外における初期の臨床試験では、メマンチン塩酸塩の用量は投与開始（開始時用量：5

mg/日）から1週間以内に維持用量（20～30 mg/日）まで増量する方法で実施され、投与開始初期の血漿中メマンチン濃度の上昇時に有害事象の発現率が高かった。すなわち、メマンチンの血漿中濃度が急激に上昇した場合に有害事象の発現する可能性が高まることが示唆されたため、ラトビアで実施された第III相試験（MRZ90001-9403）では、5 mg/日から投与を開始して1週間後に5 mg増量する漸増法（維持用量：10 mg/日）が採用された。そして、当該試験以降、海外のADを対象とした臨床試験では、開始時のメマンチン塩酸塩の用量を5 mg/日とし、その後1週間ごとに5 mg/日ずつ漸増して維持用量の20 mg/日とする漸増法により実施された。その結果、第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）では、有害事象の発現率はメマンチン塩酸塩群とプラセボ群とでほぼ同様の値であった。

海外での経緯を踏まえ、本邦における臨床試験においてもメマンチン塩酸塩の開始用量は5 mg/日とし、1週間ごとに5 mg/日ずつ維持用量（10 mg/日又は20 mg/日）まで増量する漸増法を採用した。その結果、国内主要2試験において、漸増期の有害事象発現率はメマンチン塩酸塩群（10 mg/日群又は20 mg/日群）とプラセボ群とで差は認められなかったものの、浮動性めまい等の副作用は投与開始初期に発現していることを踏まえ、投与開始初期に発現する有害事象を回避するため、メマンチン塩酸塩を5 mg/日から開始し、維持用量までは1週間ごとに5 mg/日ずつ増量する漸増法を採用した。

1.8.2.2.3 維持用量について

後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）では推奨用量の検討を目的として、メマンチン塩酸塩の10 mg/日群と20 mg/日群及びプラセボ群を設定した。試験の結果、有効性について以下の知見が得られている。

- ・主要評価項目に関して、The severe impairment battery - Japanese version（SIB-J）による認知機能評価では投与24週後の評価で用量反応性が認められ、プラセボ群に比べて20 mg/日群が有意に優っていた。しかし、もう一つのAlzheimer's disease cooperative study - activities of daily living inventory Japanese version（ADCS ADL-J）による日常生活動作では、投与24週後評価で用量反応性並びに群間に有意差は認められなかった。
- ・副次評価項目では、Clinician's interview-based impression of change plus Japanese version（CIBIC plus-J）による全般的臨床症状評価において、投与24週後評価に用量反応性は認められなかったものの、追加解析として行った混合効果モデルを用いた全評価時点を通じた解析で用量反応性が認められた。またMMSEとFASTにおいて、投与24週後評価で用量反応性が認められ、プラセボ群に比べ20 mg/日群が有意に優っていた。

以上より、有効性の面からは用量反応性が認められ、メマンチン塩酸塩の推奨用量（維持用量）は20 mg/日であると判断した。

第III相試験（IE3501）では、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）の結果に基づき、メマンチン塩酸塩の20 mg/日群及びプラセボ群を設定した。試験の結果、有効性について以下の知見が得られている。

- ・主要評価項目の一つである SIB-J による認知機能評価では、投与 24 週後評価でメマンチン塩酸塩群のプラセボ群に対する有意差が認められた。
- ・もう一つの主要評価項目である Modified CIBIC plus-J による全般的臨床症状評価では、両群間に有意差は認められなかったものの、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に比べて悪化の程度は小さく、プラセボ群を上回った。本試験ではデイケア・デイサービスの利用率が高かったため、Modified CIBIC plus-J の評価がその影響を受け、有意差を検出できなかったと考えられた。

安全性については、上記の国内主要 2 試験に加えて、AD を対象とした前期第 II 相試験（IE2901）、第 III 相試験（MA3301）、長期投与試験（IE2101 非盲検拡張期、IE2301、MA3302）、臨床薬理試験（IE2201）及び一般臨床試験（IE3604）のデータを併合して検討し、以下の知見が得られている。なお、併合した臨床試験のうちの二重盲検比較試験における被験者数は、プラセボ群 517 例、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群 308 例、同 20 mg/日群 521 例であった。

- ・有害事象の発現率は、プラセボ群 77.2%、メマンチン塩酸塩 10 mg/日群 76.3%、同 20 mg/日群 79.3%であり、副作用の発現率は、各々 28.2%、29.2%、32.6%であった。死亡を含む重篤な有害事象の発現率は、各々 8.9%、5.5%、9.0%、死亡を含む重篤な副作用の発現率は、各々 1.9%、1.3%、3.6%であった。有害事象及び副作用、死亡を含む重篤な有害事象及び副作用とも、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群で発現率に差はなく、3 群間で用量相関性も認められなかった。
- ・器官別大分類（SOC）別で、メマンチン塩酸塩群 20 mg/日群の発現率がプラセボ群より高く、3 群間で用量相関性が認められた項目は、有害事象で「代謝および栄養障害」及び「血管障害」、副作用で「代謝および栄養障害」、「神経系障害」及び「血管障害」であった。これらのうち「神経系障害」では、死亡を含む重篤な副作用において用量相関性が認められたものの、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20 mg/日群の発現率に差はなかった。
- ・メマンチン塩酸塩 20 mg/日群で最も発現率が高かった副作用は「神経系障害」の浮動性めまい 4.0%であり、本事象はメマンチン塩酸塩に特徴的な副作用であるが、投与中止の処置により消失又は軽快しており、臨床的に重大な問題となるものではないと考えられた。なお、死亡を含む重篤な副作用はいずれも 2 例以下で、特に発現率の高い事象は認められなかった。
- ・非盲検試験を含めた安全性解析対象のメマンチン塩酸塩群 1115 例には、1 年を超えてメマンチン塩酸塩を投与された 456 例、2 年を超えて投与された 121 例を含むことから（ほとんどの被験者で維持用量は 20 mg/日）、長期投与時の安全性を評価する目的で、発現時期別の有害事象及び副作用を検討した。その結果、有害事象及び副作用の発現率は投与期間が長くなるほど発現率が低く、臨床上、重大な問題となる特徴的な事象はみられず、メマンチン塩酸塩の 20 mg/日投与は、適切な注意喚起を図

ることにより、長期投与においても十分な忍容性があると考えられた。

以上の有効性及び安全性の結果より、メマンチン塩酸塩の維持用量は 20 mg/日と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の設定に際しては、国内外の臨床試験における副作用等の発現状況、本剤の欧州及び米国添付文書、国内の同効薬の使用上の注意を参考にした。

使用上の注意	設定根拠
【警告】 (設定せず)	
【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	本剤の欧州及び米国添付文書を参考に設定した。
<効能・効果に関連する使用上の注意> 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。 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。 3. アルツハイマー型認知症以外の認知症疾患において本剤の有効性は確認されていない。	1. 海外及び国内臨床試験結果から設定した。 2. 海外及び国内臨床試験結果から設定した。 3. 海外及び国内臨床試験結果から設定した。
<用法・用量に関連する使用上の注意> 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。 2. 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30 mL/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。（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照） 3. 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。	1. 海外及び国内臨床試験における有害事象の発現状況及び有効性の成績より設定した。 2. 本剤は腎排泄型であり、薬物動態試験結果、本剤の欧州及び米国の添付文書を考慮して設定した。 3. 対象疾患の病態を考慮して設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）。〕 (3) 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。〕 (4) 高度の肝機能障害のある患者〔使用経験がなく、安全性が確立していない。〕	(1) 非臨床試験結果、本剤の欧州添付文書及び国内臨床試験における副作用発現状況を考慮して設定した。 (2) 本剤は腎排泄型であり、薬物動態試験結果を考慮して設定した。 (3) 薬物動態試験結果及び本剤の欧州及び米国添付文書を考慮して設定した。 (4) 国内臨床試験結果及び本剤の欧州及び米国添付文書を考慮して設定した。

使用上の注意	設定根拠																		
2. 重要な基本的注意 (1) 投与開始初期においてめまい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。 (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、眠気、めまい等を催すことがあるので、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。 (3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。 (4) 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。	(1) 国内臨床試験結果から設定した。 (2) 対象疾患であるアルツハイマー型認知症の影響に加え、本剤によるめまい、傾眠等による影響が考えられること、また、本剤の欧州添付文書を参考に設定した。 (3) 対象疾患であるアルツハイマー型認知症と他の認知症性疾患との混同を避けるために設定した。 (4) 対象疾患の病態を考慮して設定した。																		
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>ドパミン作動薬 レボドパ等</td><td>ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ヒドロクロロチアジド</td><td>ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>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</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>尿のアルカリ化を起こす薬剤 アセタゾラミド等</td><td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td>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。</td></tr><tr><td>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ェン臭化水素酸塩水和物等</td><td>相互に作用を増強させるおそれがある。</td><td>両薬剤とも NMDA 受容体拮抗作用を有するため。</td></tr></table>	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	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。	尿のアルカリ化を起こす薬剤 アセタゾラミド等	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र्फェ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。	本剤の薬理作用及び薬物動態試験結果、欧州添付文書に基づき設定した
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	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。																	
尿のアルカリ化を起こす薬剤 アセタゾラミド等	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र्फェ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。																	

使用上の注意	設定根拠																								
4. 副作用 国内における承認前の臨床試験において、1115 例中 408 例（36.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、めまい 4.7%（52 例）、便秘 3.1%（35 例）、体重減少 2.2%（24 例）、頭痛 2.1%（23 例）等であった。 (1) 重大な副作用 1) 痙攣（0.3%）：痙攣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。 2) 失神（頻度不明^{注)}）、意識消失（頻度不明^{注)}）：失神、意識消失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。 3) 精神症状（激越：0.2%、攻撃性：0.1%、妄想：0.1%、幻覚、錯乱、譫妄：頻度不明^{注)}）：精神症状（激越、幻覚、錯乱等）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。	国内臨床試験での発現状況の概要を記載した。 (1) 重大な副作用 1) 非臨床試験結果、本剤の欧州添付文書及び国内臨床試験における副作用発現状況を考慮して設定した。 2) 海外市販後の自発報告での集積状況から設定した。																								
(2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table><tr><td></td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>めまい、頭痛</td><td>傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安</td></tr><tr><td>腎臓</td><td></td><td>頻尿、尿失禁、尿潜血、BUN 上昇</td></tr><tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>便秘、食欲不振</td><td>消化管潰瘍、悪心、嘔吐、下痢、便失禁</td></tr><tr><td>循環器</td><td>血圧上昇</td><td>血圧低下、上室性期外収縮</td></tr><tr><td>その他</td><td>血糖値上昇、転倒、浮腫、体重減少、CK（CPK）上昇</td><td>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</td></tr></table> 注）海外において認められている副作用のため頻度不明。		1～5%未満	1%未満	過敏症		発疹	精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安	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（CPK）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	(2) 国内臨床試験における副作用発現状況及び本剤の欧州添付文書、海外市販後の自発報告における副作用発現状況を考慮して設定した。
	1～5%未満	1%未満																							
過敏症		発疹																							
精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安																							
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（CPK）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																							
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。〕	妊婦、産婦、授乳婦等に関しては、国内臨床試験で臨床使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。																								

使用上の注意	設定根拠
6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	アルツハイマー型認知症において小児等で本剤の臨床使用例はなく、安全性は確立していないことから設定した。
7. 過量投与 (1) 症状（外国人における報告） 本剤 400 mg 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、本剤 2,000 mg 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。 (2) 処置 過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。	本剤の欧州及び米国添付文書を参考に設定した。
8. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）	日本製薬団体連合会の「自主申し合わせ」に従った。
9. その他の注意 ラットの高用量投与実験（メマンチン塩酸塩 100 mg/kg 単回経口投与、20 mg/kg/日以上 14 日間反復経口投与、又は 100 mg/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。	本剤の毒性試験結果を考慮して設定した。

メモリー錠[®]5 mg

メモリー錠[®]10 mg

メモリー錠[®]20 mg

添 付 文 書 (案)^{*}

第一三共株式会社

NMDA受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 9

貯 法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

劇薬、処方せん医薬品※

メモリー錠 5mg
メモリー錠 10mg
メモリー錠 20mg

MEMARY® TABLETS

メマンチン塩酸塩錠

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

	錠 5mg	錠10mg
承認番号	XX	XX
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年 5 月	
	錠20mg	
承認番号	XX	
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年 5 月	

【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

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 錠中にそれぞれ次の成分を含有

販 売 名	有効成分	添 加 物
メモリー錠 5mg	メマンチン塩酸塩 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ
メモリー錠10mg	メマンチン塩酸塩 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ
メモリー錠20mg	メマンチン塩酸塩 20mg	

2. 製剤の性状

販 売 名	剤 形	色	外 形			識 別コード
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
メモリー錠 5mg	フィルムコーティング錠	淡赤色～帯黄淡赤色				MM5
			6.1 (直径)	2.7	84	
メモリー錠10mg	フィルムコーティング錠	白色～帯黄白色				MM10
			7.1 (直径)	3.1	130	
メモリー錠20mg	フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)	白色～帯黄白色				MM20
			12.1 (長径) 6.1 (短径)	4.4	259	

【効 能 ・ 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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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。

【用 法 ・ 用 量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- 1 日 1 回 5 mg 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: 30 mL/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 10 mg とすること(「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照)。
- 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

【使 用 上 の 注 意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。]
 - 腎機能障害のある患者[本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照)。]
 - 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。]
 - 高度の肝機能障害のある患者[使用経験がなく、安全性が確立していない。]
- 重要な基本的注意
 - 投与開始初期においてめまい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。
 - 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、眠気、めまい等を催すことがあるので、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に注意すること。
 - 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
 - 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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	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 ¹⁾ アセタゾラミド等	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。

4. 副作用

国内における承認前の臨床試験において、1,115例中408例(36.6%)に副作用が認められた。主な副作用は、めまい4.7%(52例)、便秘3.1%(35例)、体重減少2.2%(24例)、頭痛2.1%(23例)等であった。

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣(0.3%)：痙攣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。
- 2) 失神(頻度不明^{注)})、意識消失(頻度不明^{注)})：失神、意識消失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。
- 3) 精神症状(激越：0.2%、攻撃性：0.1%、妄想：0.1%、幻覚、錯乱、譫妄：頻度不明^{注)})：精神症状(激越、幻覚、錯乱等)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。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹
精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安
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(CPK)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

注) 海外において認められている副作用のため頻度不明。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわ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。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で、乳汁への移行が認められている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

(1) 症状(外国人における報告)

本剤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、本剤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。

(2) 処置

過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

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。

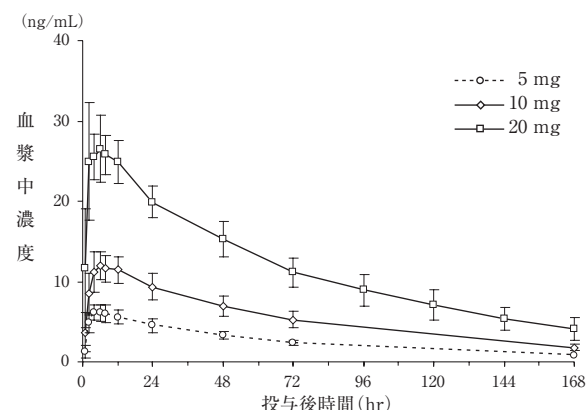
【薬 物 動 態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与²⁾

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩の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の推移



メマンチン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5 mg	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	1091.7 ± 172.7	63.1 ± 11.8
20mg	6	28.98 ± 3.65	6.0 ± 3.8	2497.6 ± 482.8	71.3 ± 12.6

(mean ± SD)

(2) 反復投与³⁾

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648～698ng/mL、20mg/日群で1129～1278ng/mLであった。

2. 分 布

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を1日10mg又は20mgで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。また、涙液中への移行が認められた。

参考(動物実験)

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。

また、妊娠中のウサギに¹⁴C-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¹⁴C-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⁴⁾。

3. 代 謝

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%、代謝物であるフラノ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。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。

4. 排 泄(外国人における成績)

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩 5 mg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 5 mg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。

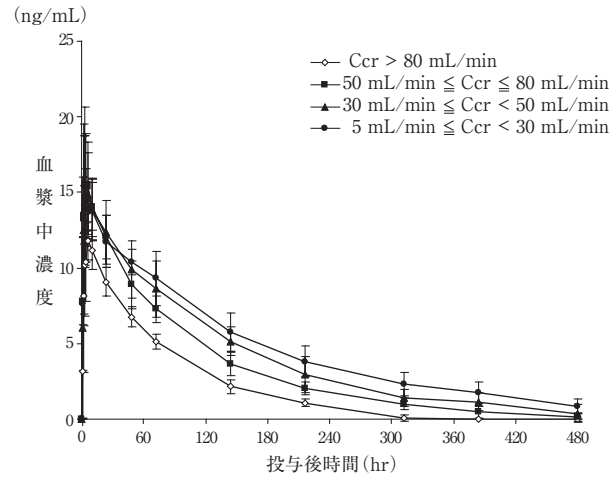
尿pHの影響¹⁾

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との報告がある。

5. 腎機能障害患者での体内動態⁵⁾

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。

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)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
正常者 (Ccr>80)	6	91.1	12.66±2.14	1046± 82	61.2± 7.5	133.0± 9.6	82.2±19.8
軽度障害患者 (50≤Ccr≤80)	6	62.7	17.25±3.94	1640±180	83.0±17.0	85.3± 8.8	62.1±10.9
中等度障害患者 (30≤Ccr<50)	6	40.9	15.76±3.70	2071±531	100.1±16.3	70.4±17.0	42.1± 9.0
高度障害患者 (5≤Ccr<30)	7	19.1	15.83±0.62	2437±451	124.3±21.0	58.6±11.3	28.5±12.2

(mean ± SD)

【臨 床 成 績】

1. 国内成績

- (1) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア：5点以上14点以下、FASTステージ：6 a以上7 a以下)315例を対象に本剤10mg(5 mg/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(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週間投与する二重盲検比較(用量設定)試験を実施した⁶⁾。
- 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)。

- (2) 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア：5点以上14点以下、FASTステージ：6 a以上7 a以下)432例を対象に本剤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週間投与する二重盲検比較試験を実施した⁷⁾。
- 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まわった。

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 ± 0.70	4.53
プラセボ群	175	-5.18 ± 0.88	—

注1) [24週後の値] - [0 週の値] (mean ± SE)

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

全般的臨床症状を評価するModified CIBIC plus-Jの投与24週後評価の平均値を表に示す。メマンチン塩酸塩20mg/日群はプラセボ群を上まわったが、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 ± SE)	平均値の差 ^{注)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	190	4.47 ± 1.07	-0.11
プラセボ群	177	4.58 ± 1.01	—

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

2. 外国成績

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を6ヵ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者(MMSEスコア：5点以上14点以下)403例を対象に本剤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週間投与する二重盲検比較試験を実施した⁸⁾。

- 1) 認知機能を評価するSIBの最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩20mg/日群の差は34点であり、両群間に有意差が認められた(解析対象394例、p<0.001、2元配置共分散分析)。

最終評価時点のSIBのスコア変化量

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

注1) [最終評価時点の値] - [0 週の値] (最小二乗平均値 ± SE)

注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の0 週からの変化量の最小二乗平均値] - [プラセボ群の0 週からの変化量の最小二乗平均値]

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

最終評価時点のCIBIC-plus

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

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

3) 日常生活動作を評価するADCS-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]

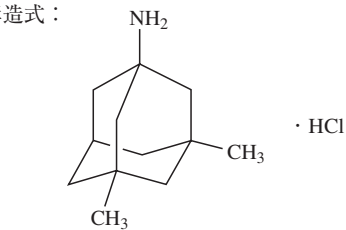
【薬効薬理】

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。

- (1) NMDA受容体チャネルに対する阻害作用及び特性
 - 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、選択的で低親和性の結合を示した⁹⁾。
 - 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¹⁰⁾。
 - 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IC₅₀値付近ではほとんど影響しなかった¹¹⁾。
- (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。
 - 1) ラット海馬へのアミロイドβ₁₋₄₀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¹²⁾。
 - 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¹³⁾。
 - 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¹⁴⁾がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メマンチン塩酸塩 (Memantine Hydrochloride)
化学名：3, 5-Dimethyltricyclo[3. 3. 1. 1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride
分子式：C₁₂H₂₁N・HCl
分子量：215.76
構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末である。ギ酸、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又はクロロホルムにやや溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、酢酸エチル又はヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：0.11 (pH 1、1- オクタノール／緩衝液)
0.32 (pH 7、1- オクタノール／緩衝液)
1.49 (pH12、1- オクタノール／緩衝液)

【包 装】

メマリ－錠 5 mg (瓶) 100錠
(PTP) 56錠
(14錠×4)

メマリ－錠 10mg (瓶) 100錠
(PTP) 56錠
(14錠×4)

メマリ－錠 20mg (瓶) 100錠
(PTP) 56錠
(14錠×4) 112錠
(14錠×8)

【主 要 文 献】

- 1) Freudenthaler S, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998;46(6) :541-546
- 2) 社内資料：健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討
- 3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討
- 4) 社内資料：ラットにおける¹⁴C- 標識体を用いた乳汁中への移行
- 5) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討
- 6) 社内資料：中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する後期第Ⅱ相試験
- 7) 社内資料：中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第Ⅲ相試験
- 8) Tariot PN, et al. : JAMA 2004;291(3) :317-324
- 9) 社内資料：NMDA受容体チャネル親和性の検討
- 10) Parsons CG, et al. : Neuropharmacol 1993;32(12) :1337-1350
- 11) Frankiewicz T, et al. : Br. J. Pharmacol. 1996;117:689-697
- 12) Nakamura S, et al. : Eur. J. Pharmacol. 2006;548:115-122
- 13) Zajackowski W, et al. : Neuropharmacol 1997;36(7) :961-971
- 14) Misztal M, et al. : Behav. Pharmacol. 1995;6:550-561

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL : 0120-189-132

製造販売元
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1
提携先
メルツ ファーマシューティカルズ



Daiichi-Sankyo

メマリー錠 5 mg
メマリー錠 10 mg
メマリー錠 20 mg
(メマンチン塩酸塩)

CTD 第 1 部 申請書等行政情報 及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

第一三共株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 JAN	3
1.9.2 INN	3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

r-INN として採択された名称を基に JAN の届出を行い、平成 17 年 6 月 23 日付 薬食審査発第 0623001 号「医薬品の一般的名称について（通知）」により通知された。

JAN：

（日本名）[メマンチン塩酸塩](#)

（英 名）Memantine Hydrochloride

化学名：

（日本名）3,5-ジメチルトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカ-1-イルアミン 一塩酸塩

（英 名）3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

1.9.2 INN

[memantine](#) で recommend された (WHO Chronicle, Vol.30, No.10 Suppl., 1976: r-INN: List16)。

薬食審査発第 0623001 号

平成 17 年 6 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のありました物質につきまして、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めましたので、御了知の上、関係方面に周知方御配慮願います。

別表 1：医薬品名称専門協議において結論を得た JAN

（ただし、今後、INNとの整合が図られる可能性のある物質）

別表 2：本体若しくは遊離体について r-INN又はISO規格として採択されたものであって、医薬品名称専門協議において JANに収載すべきとされたもの

(別表1)

登録番号：16-1-A1

JAN (日本名)：一酸化窒素

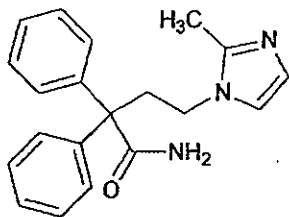
JAN (英名)：Nitric Oxide

構造式なし

登録番号：16-2-A1

JAN (日本名)：イミダフェナシン

JAN (英名)：Imidafenacin

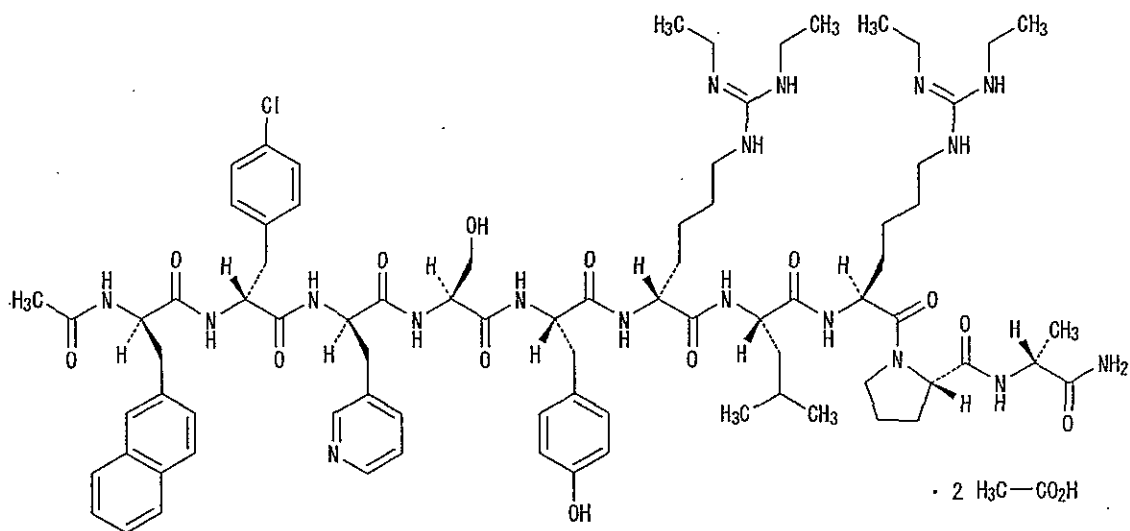


(別表 2)

登録番号 : 16-2-B2

JAN (日本名) : ガニレリクス酢酸塩

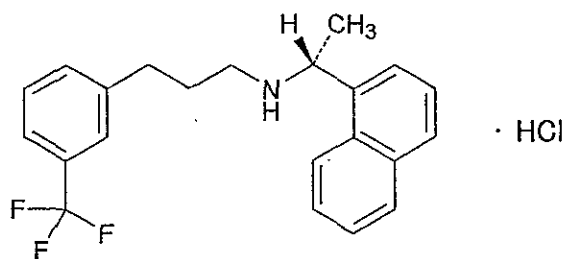
JAN (英名) : Ganirelix Acetate



登録番号 : 16-2-B3

JAN (日本名) : シナカルセト塩酸塩

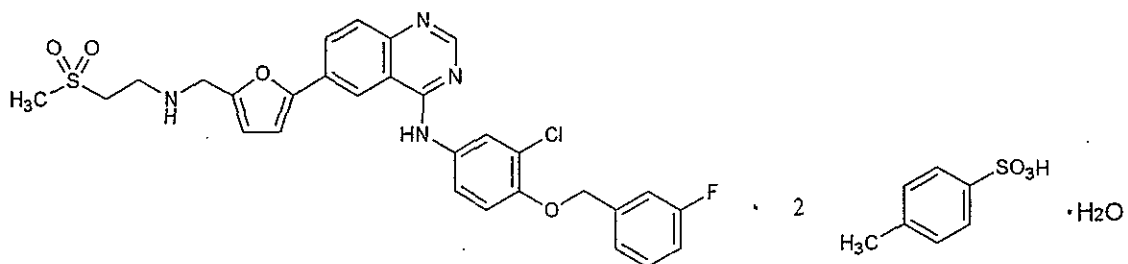
J A N (英名) : Cinacalcet Hydrochloride



登録番号：16-2-B4

JAN（日本名）：ラパチニブトシル酸塩水和物

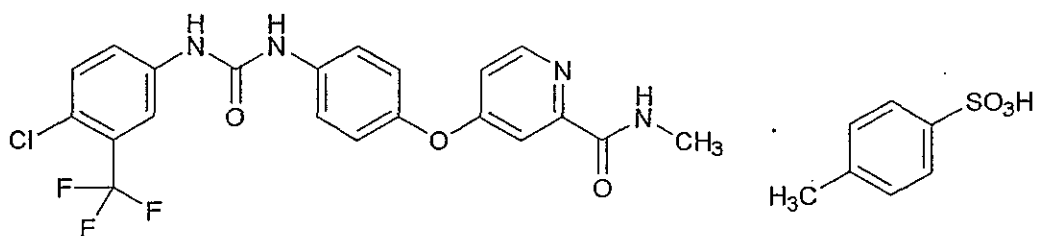
JAN（英名）：Lapatinib Tosilate Hydrate



登録番号：16-2-B5

JAN（日本名）：ソラフェニブトシル酸塩

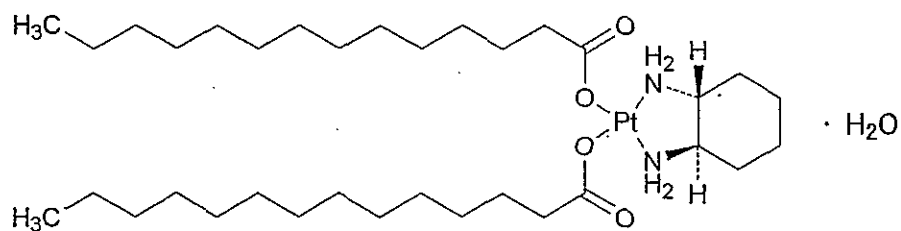
JAN（英名）：Sorafenib Tosilate



登録番号：16-2-B6

JAN（日本名）：ミリプラチン水和物

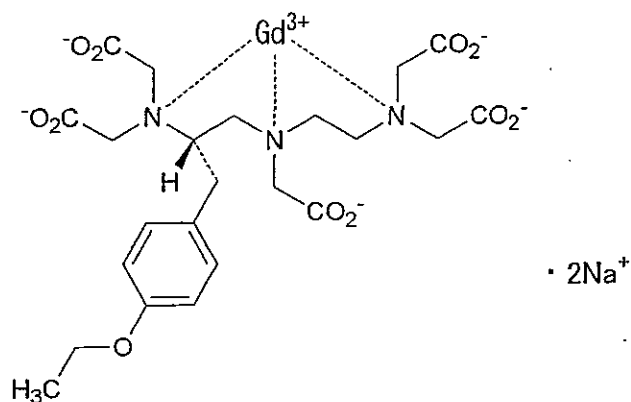
JAN（英名）：Miriplatatin Hydrate



登録番号：16-2-B7

JAN（日本名）：ガドキセト酸ナトリウム

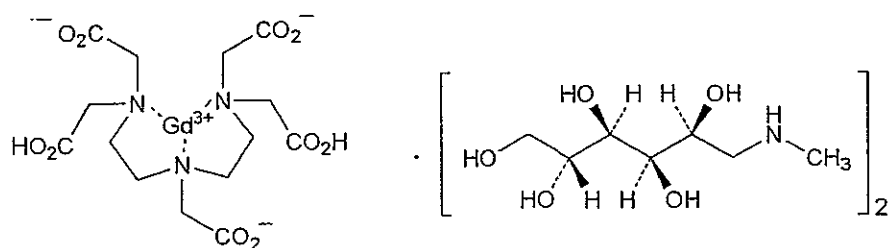
JAN（英名）：Gadoxetate Sodium



登録番号：16-2-B8

JAN（日本名）：ガドペンテト酸ジメグルミン

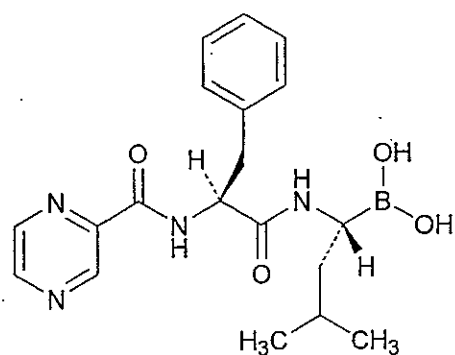
JAN（英名）：Gadopentetate Dimeglumine



登録番号：16-3-B1

JAN（日本名）：ボルテゾミブ

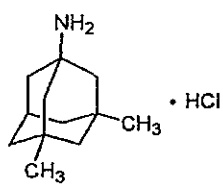
JAN（英名）：Bortezomib



登録番号：16-3-B3

JAN（日本名）：メマンチン塩酸塩

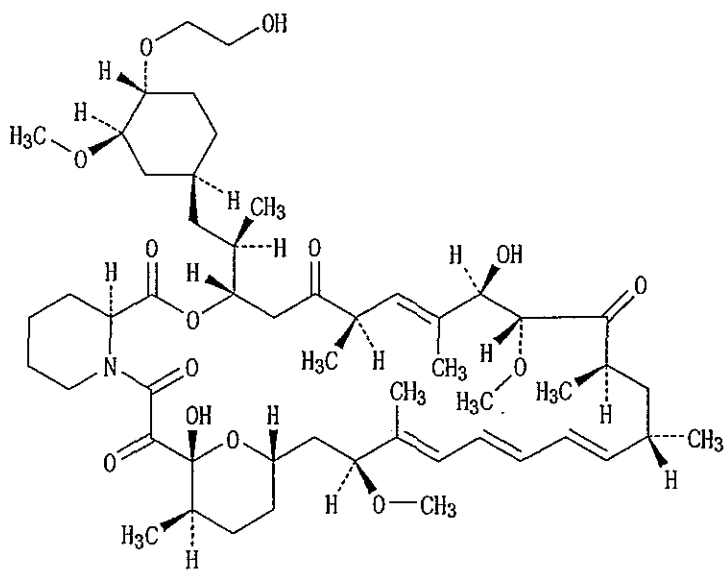
JAN（英名）：Memantine Hydrochloride



登録番号：16-3-B4

JAN（日本名）：エベロリムス

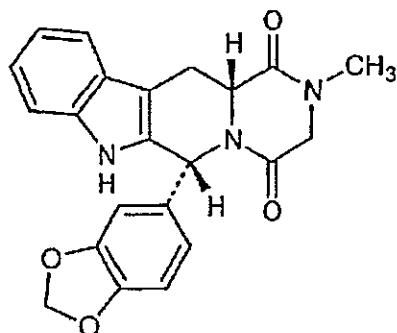
JAN（英名）：Everolimus



登録番号：16-3-B5

JAN（日本名）：タダラフィル

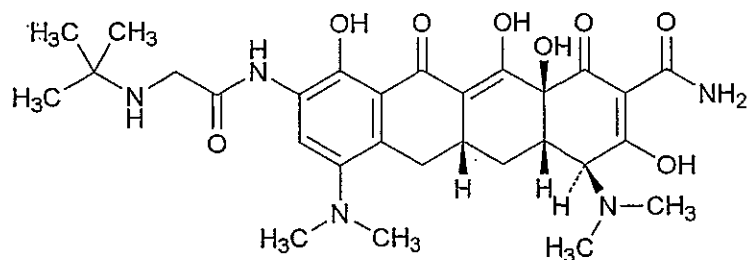
JAN（英名）：Tadalafil



登録番号：16-3-B6

JAN（日本名）：チゲサイクリン

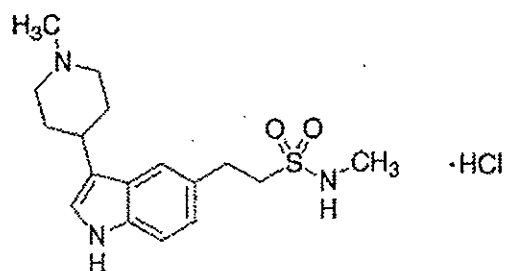
JAN（英名）：Tigecycline



登録番号：16-3-B7

JAN（日本名）：ナラトリプタン塩酸塩

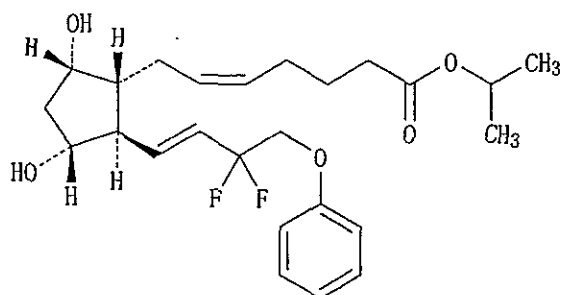
JAN（英名）：Naratriptan Hydrochloride



登録番号：16-3-B8

JAN（日本名）：タフルプロスト

JAN（英名）：Tafluprost



Supplement to *WHO Chronicle*,
1976, Vol. 30, No. 10

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ no-

tice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the

lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 16²

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
acidum diprogulicum diprogulic acid	2,3:4,6-di- <i>O</i> -isopropylidene- α -L-xylo-hexulofuranosonic acid C ₁₂ H ₁₈ O ₇
acidum tizoprolicum tizoprolic acid	2-propyl-5-thiazolecarboxylic acid C ₇ H ₉ NO ₂ S
actaplaninum actaplanin	glycopeptide antibiotic obtained from cultures of <i>Actinoplanes</i> strain ATCC 23342, or the same substance produced by any other means
albendazolum albendazole	methyl 5-(propylthio)-2-benzimidazolecarbamate C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S
almestronum almestrone	3-hydroxy-7 α -methylestra-1,3,5(10)-trien-17-one C ₁₉ H ₂₄ O ₂
alpertinum alpertine	ethyl 5,6-dimethoxy-3-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]indole-2-carboxylate C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₄
alrestatinum alrestatin	1,3-dioxo-1 <i>H</i> -benz[<i>de</i>]isoquinoline-2(3 <i>H</i>)-acetic acid C ₁₄ H ₉ NO ₄
amobarbitalum amobarbital	5-ethyl-5-isopentylbarbituric acid C ₁₁ H ₁₉ N ₂ O ₃
ancitabinum ancitabine	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,3 <i>aS</i> ,9 <i>aR</i>)-2,3,3 <i>a</i> ,9 <i>a</i> -tetrahydro-3-hydroxy-6-imino-6 <i>H</i> -furo-[2',3'; 4,5]oxazolo[3,2- <i>a</i>]pyrimidine-2-methanol C ₉ H ₁₁ N ₃ O ₄
anilopamum anilopam	(-)-3-(<i>p</i> -aminophenethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -3-benzazepine C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O
antrafeninum antrafenine	2-[4-(α,α,α -trifluoro- <i>m</i> -tolyl)-1-piperazinyl]ethyl <i>N</i> -[7-(trifluoromethyl)-4-quinolyl]anthranilate C ₃₀ H ₂₆ F ₆ N ₄ O ₂

¹ *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

² Other lists of recommended international

nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle*, 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968,

22, 463; 1969, 23, 490; 1970, 24, 526; 1971, 25, 476; 1972, 26, 476; 1973, 27, 453; Supplements to *WHO Chronicle*, 1974, Vol. 28, No. 10; 1975, Vol. 29, No. 10.

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
arbaprostilum arbaprostil	(<i>E,Z</i>)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7-[3-hydroxy-2-[(3 <i>R</i>)-(3-hydroxy-3-methyl-1-octenyl)]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid C ₂₁ H ₃₄ O ₅
auranofinum auranofin	(1-thio-β-D-glucopyranosato)(triethylphosphine)gold 2,3,4,6-tetraacetate C ₂₀ H ₃₄ AuO ₉ PS
azabuperonum azabuperone	4'-fluoro-4-(hexahydropyrrolo[1,2- <i>a</i>]pyrazin-2(1 <i>H</i>)-yl)butyrophenone C ₁₇ H ₂₃ FN ₂ O
azosemidum azosemide	2-chloro-5-(1 <i>H</i> -tetrazol-5-yl)- <i>N</i> ⁴ -2-thenylsulfanilamide C ₁₂ H ₁₁ ClN ₆ O ₂ S ₂
beclobratum beclobrate	ethyl (±)-2-[[α-(<i>p</i> -chlorophenyl)- <i>p</i> -tolyl]oxy]-2-methylbutyrate C ₂₀ H ₂₃ ClO ₃
befuralinum befuraline	1-(2-benzofuranylcarbonyl)-4-benzylpiperazine C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂
benoxaprofenum benoxaprofen	2-(<i>p</i> -chlorophenyl)-α-methyl-5-benzoxazoleacetic acid C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₃
bezafibratum bezafibrate	2-[<i>p</i> -[2-(<i>p</i> -chlorobenzamido)ethyl]phenoxy]-2-methylpropionic acid C ₁₉ H ₂₀ ClNO ₄
bisorcicum bisorcic	<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁵ -diacetyl-L-ornithine C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₄
bitolterolum bitolterol	4-[2-(<i>tert</i> -butylamino)-1-hydroxyethyl]- <i>o</i> -phenylene di- <i>p</i> -toluate C ₂₈ H ₃₁ NO ₅
bornaprinum bornaprine	3-(diethylamino)propyl 2-phenyl-2-norbornanecarboxylate C ₂₁ H ₃₁ NO ₂
bromisovalum bromisoval	2-bromo-3-methylbutyrylurea C ₆ H ₁₁ BrN ₂ O ₂
bucainidum bucainide	1-hexyl-4-(<i>N</i> -isobutylbenzimidoyl)piperazine C ₂₁ H ₃₅ N ₃
bucumololum bucumolol	8-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]-5-methylcoumarin C ₁₇ H ₂₃ NO ₄
butamisolum butamisol	(—)-2-methyl-3'-(2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1- <i>b</i>]thiazol-6-yl)-propionanilide C ₁₅ H ₁₉ N ₃ OS
butoctamidum butoctamide	<i>N</i> -(2-ethylhexyl)-3-hydroxybutyramide C ₁₂ H ₂₅ NO ₂
cafaminolum cafaminol	8-[(2-hydroxyethyl)methylamino]caffeine C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O ₃
calcii clofibras calcium clofibrate	calcium 2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)-2-methylpropionate C ₂₀ H ₂₀ CaCl ₂ O ₆ or (C ₁₀ H ₁₀ ClO ₃) ₂ Ca
carbacholum carbachol	choline chloride carbamate C ₆ H ₁₅ ClN ₂ O ₂
carbocisteinum carbocisteine	3-[(carboxymethyl)thio]alanine C ₅ H ₉ NO ₄ S
cargutocinum cargutocin	1-butyric acid-6-(L-2-aminobutyric acid)-7-glycineoxytocin C ₄₂ H ₆₅ N ₁₁ O ₁₂
carprofenum carprofen	(±)-6-chloro-α-methylcarbazole-2-acetic acid C ₁₅ H ₁₂ ClNO ₂

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
cefoxazolum cefoxazole	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[3-(<i>o</i> -chlorophenyl)-5-methyl-4-isoxazolecarboxamido]- 3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2- carboxylic acid acetate (ester) C ₂₁ H ₁₈ ClN ₃ O ₇ S
cefrotium cefrotil	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-3-methyl-8-oxo-7-[2-[<i>p</i> -(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)phenyl]- acetamido]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ S
ceftezolum ceftezole	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-8-oxo-7-[2-(1 <i>H</i> -tetrazol-1-yl)acetamido]-3-[(1,3,4-thiadiazol- 2-ylthio)methyl]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid C ₁₃ H ₁₂ N ₈ O ₄ S ₃
cefuroximum cefuroxime	(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-furyl)glyoxylamido]-3-(hydroxymethyl)-8-oxo-5-thia- 1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (<i>Z</i>)-mono(<i>O</i> -methyloxime) carbamate (ester) C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₈ S
celiprololum celiprolol	3-[3-acetyl-4-[3-(<i>tert</i> -butylamino)-2-hydroxypropoxy]phenyl]-1,1- diethylurea C ₂₀ H ₃₃ N ₃ O ₄
ciapilomum ciapilome	<i>N</i> -(5-cyano-4-oxo-1(4 <i>H</i>)-pyrimidinyl)acetamide C ₇ H ₆ N ₄ O ₂
ciclazindolum ciclazindol	10-(<i>m</i> -chlorophenyl)-2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2- <i>a</i>]indol-10-ol C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O
cimepanolum cimepanol	α -isopropylcyclohexanemethanol C ₁₀ H ₂₀ O
cinprazolum cinprazole	3-[2-[(4-cinnamyl-1-piperazinyl)methyl]benzimidazol-1-yl]propiofenone C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O
clodanolenum clodanolene	1-[5-(3,4-dichlorophenyl)furfurylidene]amino]hydantoin C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₃
clovoxaminum clovoxamine	4'-chloro-5-methoxyvalerophenone (<i>E</i>)- <i>O</i> -(2-aminoethyl)oxime C ₁₄ H ₂₁ ClN ₂ O ₂
dantronum dantron	1,8-dihydroxyanthraquinone C ₁₄ H ₈ O ₄
detajmii bitartras detajmium bitartrate	4-[3-(diethylamino)-2-hydroxypropyl]ajmalinium hydrogen tartrate monohydrate C ₃₁ H ₄₇ N ₃ O ₉ · H ₂ O
dezocinum dezocine	(-)-13 β -amino-5,6,7,8,9,10,11 α ,12-octahydro-5 α -methyl-5,11- methanobenzocyclodecen-3-ol C ₁₆ H ₂₃ NO
dienestrolum dienestrol	4,4'-(diethylidene-ethylene)diphenol C ₁₈ H ₁₈ O ₂
diproxadolum diproxadol	6-chloro-4-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methyl-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₄
doxaprostum doxaprost	(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-[(<i>E</i>)-3-hydroxy-3-methyl-1-octenyl]-5-oxocyclopentanehep- tanoic acid C ₂₁ H ₃₆ O ₄
estradioli valeras estradiol valerate	estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol 17-valerate C ₂₃ H ₃₂ O ₃
estrapronicatum estrapronicate	estradiol 17-nicotinate 3-propionate C ₂₇ H ₃₁ NO ₄
etoforminum etoformin	1-butyl-2-ethylbiguanide C ₈ H ₁₉ N ₅

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
etoposidum etoposide	4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-O-ethylidene-β-D-glucopyranoside) C ₂₉ H ₃₂ O ₁₃
fendosalum fendosal	5-(4,5-dihydro-2-phenyl-3H-benz[e]indol-3-yl)salicylic acid C ₂₅ H ₁₉ NO ₃
floxacinum floxacin	7-chloro-3,4-dihydro-10-hydroxy-3-(α,α,α-trifluoro- <i>p</i> -tolyl)-1,9(2 <i>H</i>)- acridandione C ₂₀ H ₁₃ ClF ₃ NO ₃
flubendazolum flubendazole	methyl 5-(<i>p</i> -fluorobenzoyl)-2-benzimidazolecarbamate C ₁₆ H ₁₂ FN ₃ O ₃
flubeprium flubepride	<i>N</i> -[[1-(<i>p</i> -fluorobenzyl)-2-pyrrolidinyl]methyl]-5-sulfamoyl- <i>o</i> -anisamide C ₂₀ H ₂₄ FN ₃ O ₄ S
flumequinum flumequine	9-fluoro-6,7-dihydro-5-methyl-1-oxo-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -benzo[<i>j</i>]quinolizine-2- carboxylic acid C ₁₄ H ₁₂ FN ₂ O ₃
fluoxetinum fluoxetine	(±)- <i>N</i> -methyl-3-phenyl-3-[(α,α,α-trifluoro- <i>p</i> -tolyl)oxy]propylamine C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO
flupimazinum flupimazine	2-[[1-[3-[2-(trifluoromethyl)phenothiazin-10-yl]propyl]-4-piperidyl]oxy]- ethanol C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ S
fiupirtinum fiupirtine	ethyl 2-amino-6-[(<i>p</i> -fluorobenzyl)amino]-3-pyridinecarbamate C ₁₅ H ₁₇ FN ₄ O ₂
fluspiperonum fluspiperone	8-[3-(<i>p</i> -fluorobenzoyl)propyl]-1-(<i>p</i> -fluorophenyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]- decan-4-one C ₂₃ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂
fluvoxaminum fluvoxamine	5-methoxy-4'-(trifluoromethyl)valerophenone (<i>E</i>)- <i>O</i> -(2-aminoethyl)oxime C ₁₅ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂
fosfonetum natrium fosfonet sodium	phosphonoacetic acid disodium salt monohydrate C ₂ H ₃ Na ₂ O ₅ P · H ₂ O
frentizolum frentizole	1-(6-methoxy-2-benzothiazolyl)-3-phenylurea C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S
gabexatum gabexate	ethyl <i>p</i> -hydroxybenzoate 6-guanidinohehexanoate C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₄
gemcadiolum gemcadiol	2,2,9,9-tetramethyl-1,10-decanediol C ₁₄ H ₃₀ O ₂
gemfibrozilum gemfibrozil	2,2-dimethyl-5-(2,5-xylyloxy)valeric acid C ₁₅ H ₂₂ O ₃
glaziovinum glaziovine	(±)-glaziovine C ₁₈ H ₁₉ NO ₃
guanclofinum guanclofine	[2-(2,6-dichloroanilino)ethyl]guanidine C ₉ H ₁₂ Cl ₂ N ₄
ibuproxamum ibuproxam	<i>p</i> -isobutylhydratropohydroxamic acid C ₁₃ H ₁₉ NO ₂
imafenum imafen	2,3,5,6-tetrahydro-5-phenyl-1 <i>H</i> -imidazo[1,2- <i>a</i>]imidazole C ₁₁ H ₁₃ N ₃
improsulfanum improsulfan	3,3'-iminodi-1-propanol dimethanesulfonate (ester) C ₆ H ₁₉ NO ₅ S ₂
ipragratinum ipragratine	9-isopropylgranatoline (±)-tropate (ester) C ₂₀ H ₂₉ NO ₃

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
iproxaminum iproxamine	5-[2-(dimethylamino)ethoxy]carvacryl isopropyl carbonate C ₁₈ H ₂₉ NO ₄
iquindaminum iquindamine	1-[[2-(diethylamino)ethyl]amino]-3,4-dihydroisoquinoline C ₁₅ H ₂₃ N ₃
isonixinum isonixin	2-hydroxy-2',6'-nicotinoxylidide C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂
ketazocinum ketazocine	(2 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *,11 <i>S</i> *)-3-(cyclopropylmethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-8-hydroxy-6,11-dimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-1(2 <i>H</i>)-one C ₁₈ H ₂₃ NO ₂
ketotifenum ketotifen	4,9-dihydro-4-(1-methyl-4-piperidylidene)-10 <i>H</i> -benzo[4,5]-cyclohepta[1,2- <i>b</i>]thiophen-10-one C ₁₉ H ₁₉ NOS
labetalolum labetalol	5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl)amino]ethyl]salicylamide C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃
lofepraminum lofepramine	4'-chloro-2-[[3-(10,11-dihydro-5 <i>H</i> -dibenz[<i>b,f</i>]azepin-5-yl)propyl]methylamino]acetophenone C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O
lonazolacum lonazolac	3-(<i>p</i> -chlorophenyl)-1-phenylpyrazole-4-acetic acid C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O ₂
lorajminum lorajmine	ajmaline 17-(chloroacetate) C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₃
meglitinidum meglitinide	<i>p</i> -[2-(5-chloro- <i>o</i> -anisamido)ethyl]benzoic acid C ₁₇ H ₁₅ ClNO ₄
melperonum melperone	4'-fluoro-4-(4-methylpiperidino)butyrophenone C ₁₆ H ₂₂ FNO
memantinum memantine	3,5-dimethyl-1-adamantanamine C ₁₂ H ₂₁ N
mepartricinum mepartricin	a methyl ester of partricin, an antibiotic obtained from cultures of <i>Streptomyces aureofaciens</i> or produced by any other means
mepitiostanum mepitiothane	cyclopentanone 2 <i>α</i> ,3 <i>α</i> -epithio-5 <i>α</i> -androstane-17 <i>β</i> -yl methyl acetal C ₂₅ H ₄₀ O ₂ S
mesocarbium mesocarb	3-(<i>α</i> -methylphenethyl)- <i>N</i> -(phenylcarbamoyl)sydnone imine C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂
metapraminum metapramine	10,11-dihydro-5-methyl-10-(methylamino)-5 <i>H</i> -dibenz[<i>b,f</i>]azepine C ₁₆ H ₁₈ N ₂
methocidinum methocidin	hydroxymethylgramicidin
methylbenactyzii bromidum methylbenactyzium bromide	diethyl(2-hydroxyethyl)methylammonium bromide benzilate C ₂₁ H ₂₈ BrNO ₃
metioxatum metioxate	2-(4-methylpiperidino)ethyl 6-ethyl-2,3,6,9-tetrahydro-3-methyl-2,9-dioxothiazolo[5,4- <i>f</i>]quinoline-8-carboxylate C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₄ S
metirosinum metirosine	(-)- <i>α</i> -methyl-L-tyrosine C ₁₀ H ₁₃ NO ₃
mezlocillinum mezlocillin	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,3-dimethyl-6-[(<i>R</i>)-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinecarboxamido]-2-phenylacetamido]-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₈ S ₂

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	Chemical Name or Description and Molecular Formula
mofoximum mofoxime	4-[(<i>p</i> -acetylphenoxy)acetyl]morpholine <i>p</i> -oxime C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₄
moperonum moperone	4'-fluoro-4-(4-hydroxy-4- <i>p</i> -tolylpiperidino)butyrophenone C ₂₂ H ₂₆ FN ₂ O ₂
narasinum narasin	α-ethyl-6-[5-[2-(5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2 <i>H</i> -pyran-2-yl)-15-hydroxy-2,10,12-trimethyl-1,6,8-trioxadispiro[4.1.5.3]pentadec-13-en-9-yl]-2-hydroxy-1,3-dimethyl-4-oxoheptyl]tetrahydro-3,5-dimethyl-2 <i>H</i> -pyran-2-acetic acid C ₄₃ H ₇₂ O ₁₁
nexeridinum nexeridine	1-[2-(dimethylamino)-1-methylethyl]-2-phenylcyclohexanol acetate (ester) C ₁₉ H ₂₉ NO ₂
nibroxanum nibroxane	5-bromo-2-methyl-5-nitro- <i>m</i> -dioxane C ₅ H ₈ BrNO ₄
nicofuranosum nicofuranose	D-fructofuranose 1,3,4,6-tetranicotinate C ₃₀ H ₂₄ N ₄ O ₁₀
nifuralidum nifuralide	2-(allylamino)-4-thiazolecarboxylic acid [3-(5-nitro-2-furyl)allylidene]-hydrazide C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₄ S
nimidanum nimidane	cyclic methylene (4-chloro- <i>p</i> -tolyl)dithioimidocarbonate C ₉ H ₈ ClNS ₂
nisoxtinum nisoxtine	(±)-3-(<i>o</i> -methoxyphenoxy)- <i>N</i> -methyl-3-phenylpropylamine C ₁₇ H ₂₁ NO ₂
nosiheptidum nosiheptide	an antibiotic obtained from cultures of <i>Streptomyces actuosus</i> 40037, or the same substance produced by any other means. The antibiotic contains a peptide part. C ₅₄ H ₄₃ N ₁₃ O ₁₃ S ₆
nuclotixenum nuclotixene	3-[(2-chlorothioxanthen-9-ylidene)methyl]quinuclidine C ₂₁ H ₂₀ ClNS
octazamidum octazamide	5-benzoylhexahydro-1 <i>H</i> -furo[3,4- <i>c</i>]pyrrole C ₁₃ H ₁₅ NO ₂
octoxinolium octoxinol	α-[<i>p</i> -(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenyl]-ω-hydroxypoly(oxyethylene) general formula: $\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-)_n\text{OH}$
Each octoxinol name is followed by a number indicating the approximate number of oxyethylene groups present e.g. octoxinol 9 and 10, and the individual chemical names may contain a specific numerical syllable for the same purpose.	
oxaceprolum oxaceprol	(-)-1-acetyl-4-hydroxy-L-proline C ₇ H ₁₁ NO ₄
oxfendazolum oxfendazole	methyl 5-(phenylsulfinyl)-2-benzimidazolecarbamate C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S
phenylephrinum phenylephrine	(-)- <i>m</i> -hydroxy-α-(methylaminomethyl)benzyl alcohol C ₉ H ₁₃ NO ₂
picaibratum picaibrate	2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid ester with <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)nicotinamide C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₄
piflutixolum piflutixol	1-[3-[6-fluoro-2-(trifluoromethyl)thioxanthen-9-ylidene]propyl]-4-piperidineethanol C ₂₄ H ₂₅ F ₄ NOS

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
pifoximum pifoxime	1-[(<i>p</i> -acetylphenoxy)acetyl]piperidine <i>p</i> -oxime C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃
pirbenicillinum pirbenicillin	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[(<i>R</i>)-2-[2-(isonicotinimidoylamino)acetamido]-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylic acid C ₂₄ H ₂₆ N ₆ O ₅ S
pivoxazepamum pivoxazepam	7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2 <i>H</i> -1,4-benzodiazepin-2-one pivalate (ester) C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₃
pleuromullinum pleuromulin	glycolic acid 8-ester with octahydro-5,8-dihydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3 <i>a</i> ,9-propano-3 <i>aH</i> -cyclopentacycloocten-1(4 <i>H</i>)-one C ₂₂ H ₃₄ O ₅
praziquantelum praziquantel	2-(cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11 <i>b</i> -hexahydro-4 <i>H</i> -pyrazino[2,1- <i>a</i>]-isoquinolin-4-one C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂
proglumetacinum proglumetacin	3-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propyl DL-4-benzamido- <i>N,N</i> -dipropylglutaramate 1-(<i>p</i> -chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetate (ester) C ₄₆ H ₅₈ ClN ₅ O ₈
propisergidum propisergide	9,10-didehydro- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-2-hydroxy-1-methylethyl]-1,6-dimethylergoline-8β-carboxamide C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₂
quinocidum quinocide	8-[(4-aminopentyl)amino]-6-methoxyquinoline C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O
rotamicillinum rotamicillin	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[(<i>R</i>)-2-phenyl-2-[2-[<i>p</i> -(1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinyl)phenyl]acetamido]acetamido]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₅ S
securinum securinine	(6 <i>S</i> ,11 <i>aR</i> ,11 <i>bS</i>)-9,10,11,11 <i>a</i> -tetrahydro-8 <i>H</i> -6,11 <i>b</i> -methanofuro[2,3- <i>c</i>]-pyrido[1,2- <i>a</i>]azepin-2(6 <i>H</i>)-one C ₁₃ H ₁₅ NO ₂
sepazonii chloridum sepazonium chloride	1-[2,4-dichloro-β-[(2,4-dichlorobenzyl)oxy]phenethyl]-3-phenethylimida-zolium chloride C ₂₆ H ₂₃ Cl ₅ N ₂ O
serfibratum serfibrate	2-acetamido-4-mercaptopbutyric acid 2-(<i>p</i> -chlorophenoxy)-2-methyl-propionate (ester) C ₁₆ H ₂₀ ClNO ₅ S
stevaladilum stevaladil	3β-(dimethylamino)-5 <i>a</i> -pregnane-18,20 <i>a</i> -diol diacetate (ester) C ₂₇ H ₄₅ NO ₄
sulmarinum sulmarin	6,7-dihydroxy-4-methylcoumarin bis(hydrogensulfate) C ₁₀ H ₈ O ₁₀ S ₂
supidimidum supidimide	2-(2-oxo-3-piperidyl)-1,2-benzisothiazolin-3-one 1,1-dioxide C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄ S
suprofenum suprofen	<i>p</i> -2-thenoylhydratropic acid C ₁₄ H ₁₂ O ₃ S
tameticillinum tameticillin	2-(diethylamino)ethyl (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(2,6-dimethoxybenzamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₆ S
teniposidum teniposide	4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6- <i>O</i> -2-thenylidene-β-D-glucopyranoside) C ₃₂ H ₃₂ O ₁₃ S

<i>Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)</i>	<i>Chemical Name or Description and Molecular Formula</i>
terbufibrolum terbufibrol	<i>p</i> -[3-(<i>p</i> - <i>tert</i> -butylphenoxy)-2-hydroxypropoxy]benzoic acid C ₂₀ H ₂₄ O ₅
ternidazolium ternidazole	2-methyl-5-nitroimidazole-1-propanol C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₃
tiamulinum tiamulin	[[2-(diethylamino)ethyl]thio]acetic acid 8-ester with octahydro-5,8-dihydroxy-4,6,9,10-tetramethyl-6-vinyl-3a,9-propano-3a <i>H</i> -cyclopentacycloocten-1(4 <i>H</i>)-one C ₂₈ H ₄₇ NO ₄ S
ticlopidinum ticlopidine	5-(<i>o</i> -chlorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridine C ₁₄ H ₁₄ ClNS
tiflorexum tiflorex	(+)- <i>N</i> -ethyl- α -methyl- <i>m</i> -[(trifluoromethyl)thio]phenethylamine C ₁₂ H ₁₆ F ₃ NS
timoprazolum timoprazole	2-[(2-pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazole C ₁₃ H ₁₁ N ₃ OS
tioxacinum tioxacin	6-ethyl-2,3,6,9-tetrahydro-3-methyl-2,9-dioxothiazolo[5,4- <i>f</i>]quinoline-8-carboxylic acid C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₄ S
tiquinamidum tiquinamide	5,6,7,8-tetrahydro-3-(methylthio)-8-quinolinecarboxamide C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S
tisopurinum tisopurine	1 <i>H</i> -pyrazolo[3,4- <i>d</i>]pyrimidine-4-thiol C ₅ H ₄ N ₄ S
tizolemideum tizolemide	2-chloro-5-[4-hydroxy-3-methyl-2-(methylimino)-4-thiazolidinyl]-benzenesulfonamide C ₁₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ S ₂
tofetridinum tofetridine	(-)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-9-methoxy-10b-methylphenanthridine C ₁₅ H ₂₁ NO
torasemidum torasemide	1-isopropyl-3-[(4- <i>m</i> -toluidino-3-pyridyl)sulfonyl]urea C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S
tosifenum tosifen	(-)-1-(α -methylphenethyl)-3-(<i>p</i> -tolylsulfonyl)urea C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₃ S
trebenzominum trebenzomine	($\pm$)- <i>N,N</i> ,2-trimethyl-3-chromanamine, racemate 1 C ₁₂ H ₁₇ NO
trifezolacum trifezolac	1,3,5-triphenylpyrazole-4-acetic acid C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₂
vindesinum vindesine	3-carbamoyl-4-deacetyl-3-de(methoxycarbonyl)vincal leukoblastine C ₄₃ H ₅₅ N ₅ O ₇
vinpolinum vinpoline	2-hydroxypropyl 14-deoxyvincamate C ₂₃ H ₃₀ N ₂ O ₃

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

Vol. 13, No. 12

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 3

p. 468 *delete the following entries*

macrogoli lauras 600
macrogol laurate 600

macrogoli oleas 600
macrogol oleate 600

macrogoli stearas 600
macrogol stearate 600

macrogoli stearas 1000
macrogol stearate 1000

insert

macrogoli ester
macrogol ester

monoester derived from a polyethylene glycol and a fatty acid of general formula
H-(OCH₂CH₂)-OOCR

Contains small amounts of the corresponding diester and unesterified glycol. Each macrogol ester name is followed by a number corresponding approximately to the average molecular weight of the polyethylene glycol portion, e.g. macrogol laurate 600, macrogol oleate 600, macrogol stearate 400, 600, 1000 and 2000.

Vol. 16, No. 3

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 4

p. 109 *delete the following entry*

poloxalkolum
poloxalkol

Vol. 21, No. 12

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 7

p. 541/2 *delete the following entries*

dextranum 40
dextran 40

dextranum 110
dextran 110

dextranum 45
dextran 45

dextranum 150
dextran 150

dextranum 75
dextran 75

insert

dextranum
dextran

polyanhydroglucose produced by the action of *Leuconostoc mesenteroides* on sucrose and subsequent controlled hydrolysis and fractionation of the high molecular weight dextran thus formed, or the same substance obtained by any other means. The weight-average molecular weight is referred to by a specifying number: e.g. dextran 40, 45, 70, 110, 150. The number multiplied by 1,000 corresponds to the approximate weight-average molecular weight, e.g. dextran 40 has a weight-average molecular weight of about 40,000.

Vol. 22, No. 10

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 8

p. 467 *delete the following entries*

nonoxinolum 4
nonoxinol 4

nonoxinolum 9
nonoxinol 9

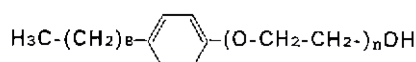
insert

nonoxinolum
nonoxinol

nonoxinolum 15
nonoxinol 15

nonoxinolum 30
nonoxinol 30

α -(*p*-nonylphenyl)- ω -hydroxypoly(oxyethylene)
General formula:



Each nonoxinol name is followed by a number indicating the approximate number of oxyethylene groups present, e.g. nonoxinol 4, 9, 15, and 30, and the individual chemical names may contain a specific numerical syllable for the same purpose.

Vol. 26, No. 10

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 12

p. 481 *delete the following entries*

poloxamerum 331
poloxamer 331

insert

poloxamerum
poloxamer

poloxamerum 407
poloxamer 407

α -hydro- ω -hydroxypoly(oxyethylene)poly(oxypropylene)poly(oxyethylene)
block copolymer.

General formula $\text{H}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_a(\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_b(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_c-\text{OH}$

Each poloxamer name is followed by a number, e.g., poloxamer 188, 331, 407 etc. The first two digits multiplied by 100 correspond to the approximate average molecular weight of the poly(oxypropylene) portion; the third digit multiplied by 10 corresponds to the percentage by weight of the poly(oxyethylene) portion.

Supplement to Vol. 29, No. 10

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 15

p. 11 ceruletidum
ceruletide

replace chemical name by the following :

5-oxo-L-prolyl-L-glutaminyl-L-aspartyl-L-tyrosyl-L-threonylglycyl-L-tryptophyl-L-methionyl-L-aspartyl-L-phenylalaninamide 4-(hydrogen sulfate) (ester)