

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

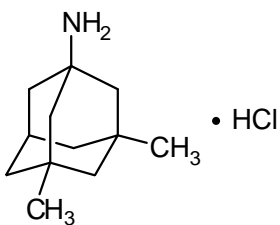
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

第一三共株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3
-----------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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（別名：メマンチン）、その塩類及びその製剤																																																																
構造式																																																																	
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5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mgを経口投与する。																																																																
劇薬等の指定																																																																	
市販名及び有効成分・分量	原体：メマンチン塩酸塩 製剤：メマリー錠 5mg（1錠中メマンチン塩酸塩として5mg含有） メマリー錠 10mg（1錠中メマンチン塩酸塩として10mg含有） メマリー錠 20mg（1錠中メマンチン塩酸塩として20mg含有）																																																																
毒性	<p>急性 概略の致死量 (mg/kg)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>静脈</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♂ 420 ♀ 420</td> <td>214 109</td> <td>28 30</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♂ 300 ♀ 300</td> <td>360 300</td> <td>33 33</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>♂ 50 ♀ 75</td> <td>- -</td> <td>- -</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>13週間</td> <td>経口（混餌）</td> <td>40/30（♂/♀）, 90/75（♂/♀）, 135/120（♂/♀）, 200/180（♂/♀）</td> <td>なし</td> <td>攻撃性、体重増加抑制、眼病変、肺の泡沫状マクロファージの増加</td> </tr> <tr> <td>ヒヒ</td> <td>13週間</td> <td>経口</td> <td>2, 4, 8</td> <td>なし</td> <td>行動性の低下、うずくまり、神経質行動</td> </tr> </tbody> </table> <p>慢性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>無毒性量 (mg/kg/日)</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>26週間</td> <td>経口</td> <td>10, 20, 40</td> <td>♂10, ♀20</td> <td>脾臓重量の低下</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>52週間</td> <td>経口（混餌）</td> <td>20/15（♂/♀）, 40/30（♂/♀）, 70/50（♂/♀）</td> <td>なし</td> <td>肺の泡沫状マクロファージの増加、腎乳頭の石灰化</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>26週間</td> <td>経口</td> <td>3, 9, 18</td> <td>9</td> <td>協調性障害、頻呼吸</td> </tr> <tr> <td>ヒヒ</td> <td>52週間</td> <td>経口</td> <td>2, 4, 8</td> <td>なし</td> <td>行動性の低下、うずくまり、嘔吐</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	経口	皮下	静脈	マウス	♂ 420 ♀ 420	214 109	28 30	ラット	♂ 300 ♀ 300	360 300	33 33	イヌ	♂ 50 ♀ 75	- -	- -	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	13週間	経口（混餌）	40/30（♂/♀）, 90/75（♂/♀）, 135/120（♂/♀）, 200/180（♂/♀）	なし	攻撃性、体重増加抑制、眼病変、肺の泡沫状マクロファージの増加	ヒヒ	13週間	経口	2, 4, 8	なし	行動性の低下、うずくまり、神経質行動	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	26週間	経口	10, 20, 40	♂10, ♀20	脾臓重量の低下	ラット	52週間	経口（混餌）	20/15（♂/♀）, 40/30（♂/♀）, 70/50（♂/♀）	なし	肺の泡沫状マクロファージの増加、腎乳頭の石灰化	イヌ	26週間	経口	3, 9, 18	9	協調性障害、頻呼吸	ヒヒ	52週間	経口	2, 4, 8	なし	行動性の低下、うずくまり、嘔吐
動物種	経口	皮下	静脈																																																														
マウス	♂ 420 ♀ 420	214 109	28 30																																																														
ラット	♂ 300 ♀ 300	360 300	33 33																																																														
イヌ	♂ 50 ♀ 75	- -	- -																																																														
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																												
ラット	13週間	経口（混餌）	40/30（♂/♀）, 90/75（♂/♀）, 135/120（♂/♀）, 200/180（♂/♀）	なし	攻撃性、体重増加抑制、眼病変、肺の泡沫状マクロファージの増加																																																												
ヒヒ	13週間	経口	2, 4, 8	なし	行動性の低下、うずくまり、神経質行動																																																												
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見																																																												
ラット	26週間	経口	10, 20, 40	♂10, ♀20	脾臓重量の低下																																																												
ラット	52週間	経口（混餌）	20/15（♂/♀）, 40/30（♂/♀）, 70/50（♂/♀）	なし	肺の泡沫状マクロファージの増加、腎乳頭の石灰化																																																												
イヌ	26週間	経口	3, 9, 18	9	協調性障害、頻呼吸																																																												
ヒヒ	52週間	経口	2, 4, 8	なし	行動性の低下、うずくまり、嘔吐																																																												

メマンチン塩酸塩：1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む） 408 例/1115 例 = 36.6%	
	副作用の種類	件数
	浮動性めまい	52
	便秘	36
	頭痛	31
	体重減少	24
	アラニン・アミノトラ	16
	ンスフェラーゼ増加	16 等
血中アルカリホスファ	ターゼ増加	
会社	第一三共株式会社 原体：輸入、製剤：製造	

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

1.12 添付資料一覧

第一三共株式会社

4.2.1 薬理試験	12
4.2.1.1 効力を裏付ける試験	12
4.2.1.2 副次的薬理試験	13
4.2.1.3 安全性薬理試験	13
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	14
4.2.2 薬物動態試験	14
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書	14
4.2.2.2 吸収	14
4.2.2.3 分布	15
4.2.2.4 代謝	16
4.2.2.5 排泄	17
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	17
4.2.2.7 その他の薬物動態試験	17
4.2.3 毒性試験	17
4.2.3.1 単回投与毒性試験	17
4.2.3.2 反復投与毒性試験	17
4.2.3.3 遺伝毒性試験	19
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験	19
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験	19
4.2.3.4 がん原性試験	19
4.2.3.4.1 長期がん原性試験	19
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験	20
4.2.3.4.3 その他の試験	20
4.2.3.5 生殖発生毒性試験	20
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	20
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験	21
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	21
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験	21
4.2.3.6 局所刺激性試験	21
4.2.3.7 その他の毒性試験	21
4.2.3.7.1 抗原性試験	21
4.2.3.7.2 免疫毒性試験	21
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験	22
4.2.3.7.4 依存性試験	22
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験	23
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験	23
4.2.3.7.7 その他の試験	23

4.3 参考文献	24
第5部 臨床試験報告書	28
5.1 第5部（モジュール5）目次	28
5.2 全臨床試験一覧表	28
5.3 臨床試験報告書	28
5.3.1 生物薬剤学試験報告書	28
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書	28
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	28
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> – <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書	28
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書	29
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	31
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書	31
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	31
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書	31
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書	32
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書	32
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書	32
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書	32
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書	33
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書	34
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書	34
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	34
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書	34
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書	35
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書	35
5.3.5.2 非対照試験報告書	36
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書	37
5.3.5.4 その他の試験報告書	37
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書	37
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録	37
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	37
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧表	38
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	39
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	40
5.3.7.5 臨床検査値の変動を示した図	41

5.4 参考文献43

第3部 品質に関する文書

3.1 第3部（モジュール3）目次

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
3.2.S.1 一般情報（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.1.1	名称	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.1.2	構造	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.1.3	一般特性	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.2 製造（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.2.1	製造業者	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.S.3 特性（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.3.2	不純物	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内及び 海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
3.2.S.4 原薬の管理（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.4.4	ロット分析	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内及び 海外/評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.6 容器及び施栓系（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.6	容器及び施栓系	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.S.7 安定性（メマンチン塩酸塩、XXXXXXXXXX）					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.S.7.3	安定性データ	社内資料	XXXXXXXXXX / アスピオファーマ（株）	—	国内/評価

3.2.P 製剤（メマリー錠、錠剤）

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典	著者／所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
3.2.P.1 製剤及び処方（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.1	製剤及び処方	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.2.1	製剤成分	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.2.2	製剤	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.3 製造（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.3.1	製造者	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.3.2	製造処方	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内／評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
3.2.P.4 添加剤の管理（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.5 製剤の管理（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.5.4	ロット分析	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内及び 海外/評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
3.2.P.7 容器及び施栓系（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.7	容器及び施栓系	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.8 安定性（メマリー錠、錠剤）					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.P.8.3	安定性データ	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価

3.2.A その他

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
3.2.A.1 製造施設及び設備（メマンチン塩酸塩、 ）					
3.2.A.1	製造施設及び設備	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2.1	外来性感染性物質の安全性評価（メマンチン 塩酸塩、 ）	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	海外/評価
3.2.A.2.2	外来性感染性物質の安全性評価（メマリー 錠、錠剤）	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価
3.2.A.3 添加剤					
3.2.A.3	添加剤	社内資料	アスピオファーマ（株）	—	国内/評価

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

該当資料なし

第4部 非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

4.2 試験報告書

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.1 薬理試験					
4.2.1.1 効力を裏付ける試験					
4.2.1.1.1	The effects of the presumptive Memantine metabolites [redacted] on [³ H]MK-801 binding	社内資料	[redacted] / Merz Pharmaceuticals GmbH	20[redacted] ~ 20[redacted]	海外/評価
4.2.1.1.2	SUN Y7017 の各種受容体に対する結合性試験	社内資料	[redacted] / [redacted]	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内/評価
4.2.1.1.3	Patch clamp studies on the mode of action of Memantine as an NMDA receptor antagonist in cultured hippocampal neurones	社内資料	[redacted] / Merz Pharmaceuticals GmbH	19[redacted] ~ 20[redacted]	海外/評価
4.2.1.1.4	Memantine restores long term potentiation impaired by tonic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation following reduction of Mg ²⁺ in hippocampal slices	Neuropharmacology 1999;38:1253-9.	Frankiewicz T, et al. / Merz + Co. GmbH & Co.	accept 1999/3/16	海外/評価
4.2.1.1.5	Uncompetitive NMDA receptor antagonists attenuate NMDA-induced impairment of passive avoidance learning and LTP	Neuropharmacology 1997;36:961-71.	W. Zajaczkowski, et al. / Merz + Co. GmbH & Co.	accept 1997/2/24	海外/評価
4.2.1.1.6	Aβ ₂₅₋₃₅ および glutamate 誘発神経細胞死に及ぼす SUN Y7017 の保護作用	社内資料	[redacted] / (株) 第一サントリー生物医学研究所	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内/評価
4.2.1.1.7	Aβ およびイボテン酸両側海馬内注入ラットの学習障害に対する SUN Y7017 の作用 - アリセプトとの比較 -	社内資料	[redacted] / (株) 第一サントリー生物医学研究所	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内/評価
4.2.1.1.8	Aβ およびイボテン酸両側海馬内注入ラットの学習障害に対する SUN Y7017 の作用 - MK-801 との比較 -	社内資料	[redacted] / (株) 第一サントリー生物医学研究所	20[redacted] ~ 20[redacted]	国内/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.1.1.9	Aβ およびイボテン酸両側海馬内注入ラットの学習障害に対する MK-801 の作用	社内資料	██████/ (株) 第一サントリー生物医学研究所	20███~ 20███	国内/評価
4.2.1.1.10	正常ラットの記憶・学習能に対する SUN Y7017 および MK-801 の作用 — 検証的試験 —	社内資料	██████/ (株) 第一サントリー生物医学研究所	20███~ 20███	国内/評価
4.2.1.1.11	The effects of the presumptive Memantine metabolites ██████ on patch clamp responses of cultured hippocampal neurones to NMDA	社内資料	██████/ Merz Pharmaceuticals GmbH	20███~ 20███	海外/評価
4.2.1.2 副次的薬理試験					
	該当資料なし				
4.2.1.3 安全性薬理試験					
4.2.1.3.1	Safety pharmacology studies with Memantine-HCl	社内資料	██████/ ████████████████████	19███~ 19███	海外/評価
4.2.1.3.2	「Safety pharmacology studies with Memantine-HCl (Study Nos. 10042/███-10055/███)」における統計学的補充解析	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20███~ 20███	国内/評価
4.2.1.3.3	Examinations of the effects of compounds on HERG potassium channels	社内資料	██████/ ████████████████████	~20███	海外/評価
4.2.1.3.4	Memantine HCl: Cardiovascular evaluation in Beagle dogs following oral (capsule) administration	社内資料	██████/ ████████████████████	20███~ 20███	海外/評価
4.2.1.3.5	Addendum to the final report: Six-month chronic oral toxicity study of ██████ in dogs	社内資料	██████/ ████████████████████	20███~ 20███	海外/評価
4.2.1.3.6	「Addendum to the final report: Six-month chronic oral toxicity study of ██████ in dogs (Project No. ██████-244006)」の統計学的補充解析	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20███~ 20███	国内/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験					
	該当資料なし				

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.2 薬物動態試験					
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1.1	[¹⁴ C]SUN Y7017 の合成	社内資料	██████/██████	20███~ 20███	国内/評価
4.2.2.1.2	¹⁴ C-SUN Y7017 の精製	社内資料	██████/██████	20███~ 20███	国内/評価
4.2.2.1.3	ガスクロマトグラフ-質量分析法 (GC-MS) を用いたウサギ血漿中 SUN Y7017 濃度測定法バリデーション	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20███~ 20███	国内/評価
4.2.2.2 吸収					
4.2.2.2.1	Study on the absorption, distribution, and elimination of the test substance 1,3-dimethyl-5-aminoadamantane hydrochloride -- known as Memantine hydrochloride -- in male rats after single and repeated oral administration in dependence on the dose	社内資料	██████/██████	19███~ 19███	海外/評価
4.2.2.2.2	Pharmacokinetic study of Memantine HCl after single per oral application of 3 different doses to Sprague-Dawley rats (Charles River, Sulzfeld, Germany)	社内資料	██████/ Merz + Co. GmbH & Co.	19███~ 19███	海外/評価
4.2.2.2.3	Pharmacokinetic study of Memantine HCl after single intraperitoneal application of 3 different doses to Sprague-Dawley rats (Interfauna, Tuttlingen, Germany)	社内資料	██████/ Merz + Co. GmbH & Co.	19███~ 19███	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.2.2.4	Pharmacokinetic study of Memantine hydrochloride after intraperitoneal application to Sprague-Dawley rats	社内資料	██████████/██████████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.2.5	Determination of Memantine in rat plasma by GC/MS	社内資料	██████████/██████████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.2.6	Concentrations of SUN Y7017 in plasma and lacrimal fluid after repeated oral administration of SUN Y7017 in dogs	社内資料	██████████/ Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd.	20██████~ 20██████	国内/評価
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3.1	(¹⁴ C)-Memantine : Quantitative whole-body autoradiography following oral administration to the rat	社内資料	██████████/██████████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.3.2	Pharmacokinetics of diet-admixed Memantine in rats after a 4-week feeding period – abridging experiment to a 52-week chronic toxicity study	社内資料	██████████/ Merz + Co. GmbH & Co.	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.3.3	Study in Sprague-Dawley rats after 4-week oral administration of Memantine hydrochloride in the diet - levels in blood and brain tissue -	社内資料	██████████/██████████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.3.4	Determination of Memantine in rat plasma and rat brain by GC/MS	社内資料	██████████/██████████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.3.5	(¹⁴ C)-Memantine: Determination of melanin binding <i>in vitro</i>	社内資料	██████████/██████████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.3.6	<i>In vitro</i> plasma protein binding of SUN Y7017 in mouse, rat, rabbit, dog and baboon	社内資料	██████████/ Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd.	20██████~ 20██████	国内/評価
4.2.2.3.7	¹⁴ C-Memantine hydrochloride Placental transfer and metabolism studies in the rabbit following intravenous administration	社内資料	██████████/██████████	19██████~ 20██████	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.2.4 代謝					
4.2.2.4.1	Memantine metabolism -Rat-	社内資料	██████/ Merz + Co. GmbH & Co.	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.4.2	Memantine metabolism -Humans-	社内資料	██████/ Merz + Co. GmbH & Co.	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.4.3	Memantine metabolism -Monkey-	社内資料	██████/ Merz + Co. GmbH & Co.	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.4.4	Mass spectrometric investigation of Memantine metabolites: Semi-quantitative determination of Memantine metabolites in mouse urine by means of GC-MS, LC-MS and LC-MS/MS techniques	社内資料	██████/ ██████	20██████~ 20██████	海外/評価
4.2.2.4.5	Mass spectrometric investigation of Memantine metabolites: Semi-quantitative determination of Memantine metabolites in rat urine by means of GC-MS, LC-MS and LC-MS/MS techniques	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.4.6	Mass spectrometric investigation of Memantine metabolites: Semi-quantitative determination of Memantine metabolites in urine from baboon and human by means of GC-MS, LC-MS and LC-MS/MS techniques	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.2.4.7	Mass spectrometric investigation of Memantine metabolites: Identification/allocation of isomers contained in reference Memantine metabolite substances ██████████ ██████ by means of LC-MS/MS	社内資料	██████/ ██████████	20██████~ 20██████	海外/評価
4.2.2.4.8	Quantitative determination of Memantine metabolites ██████████ in human and animal urine by means of GC-MS techniques	社内資料	██████/ Merz Pharmaceuticals GmbH	20██████~ 20██████	海外/評価
4.2.2.4.9	The effect of Memantine hydrochloride on the hepatic microsomal metabolism of Aminopyrine in the male rat	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.2.5 排泄					
4.2.2.5.1	Pharmacokinetic study of SUN Y7017 Transfer into milk in rats after single oral administration of ¹⁴ C-SUN Y7017	社内資料	██████████/██████████	20███ 20███	国内/評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）					
	該当資料なし				
4.2.2.7 その他の薬物動態試験					
	該当資料なし				

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験					
4.2.3.1.1	Acute toxicity study of Memantine hydrochloride in mice and rats	社内資料	██████████/██████████	19███ 19███	国内/評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2.1	Memantine hydrochloride 13-week oral (dietary administration) toxicity study in the rat, followed by a 4-week treatment-free period	社内資料	██████████/██████████	19███ 19███	海外/評価
4.2.3.2.2	「Memantine hydrochloride 13-week oral (dietary administration) toxicity study in the rat, followed by a 4-week treatment-free period」 (Project No. 442/003)の統計学的補充解析	社内資料	██████████/ 第一サントリーファーマ（株）	20███ 20███	国内/評価
4.2.3.2.3	Six month chronic oral toxicity study of ██████ in the rat	社内資料	██████████/██████████	19███ 19███	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.3.2.4	「Six month chronic oral toxicity study of ██████ ██████ in the rat」(██████ Study No. N002171A) の統計学的補充解析	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20██████~ 20██████	国内/評価
4.2.3.2.5	Study to develop the toxicokinetic profile of ██████ in the rat using the oral route of administration	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.3.2.6	Memantine hydrochloride - 52 week oral (dietary administration) toxicity study in the rat followed by a 6 week treatment-free period	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.3.2.7	Six-month chronic oral toxicity study of ██████ ██████ in dogs	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.3.2.8	Memantine Pharmacokinetic and preliminary oral toxicity study in baboons	社内資料	██████/ ██████	~19██████	海外/評価
4.2.3.2.9	Memantine 13-week oral toxicity study in baboons with a 4-week withdrawal period	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.3.2.10	Memantine Toxicity to baboons by repeated oral administration for 52 weeks followed by a 4-week withdrawal period	社内資料	██████/ ██████	19██████~ 19██████	海外/評価
4.2.3.2.11	SUN Y7017 のヒヒを用いた 52 週間反復経口 投与毒性試験及び 4 週間回復試験の結果に おける性差検討のための統計学的解析	社内資料	██████/ サントリー (株)	19██████~ 19██████	国内/評価
4.2.3.2.12	「Memantine Toxicity to baboons by repeated oral administration for 52 weeks followed by a 4-week withdrawal period (PTX 48/██████54)」の統 計学的補充解析	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20██████~ 20██████	国内/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 In Vitro 試験					
4.2.3.3.1.1	Reverse mutation test of Memantine hydrochloride in bacteria	社内資料	[REDACTED]	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	国内/評価
4.2.3.3.1.2	Gene mutation assay in Chinese hamster V79 cells <i>in vitro</i> with Memantine-HCl	社内資料	[REDACTED]	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	海外/評価
4.2.3.3.1.3	Chromosome aberration assay in human lymphocytes <i>in vitro</i> with Memantine-HCl	社内資料	[REDACTED]	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	海外/評価
4.2.3.3.2 In Vivo 試験					
4.2.3.3.2.1	Memantine-HCl: Micronucleus test	社内資料	[REDACTED]	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	海外/評価
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験					
4.2.3.4.1.1	14-day dose-range-finding study of Memantine-HCl in B6C3F1 mice by administration in the diet (to determine the palatability of dietary treatment levels for a 13-week maximum tolerated dose-level (MTD) study)	社内資料	[REDACTED]	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	海外/評価
4.2.3.4.1.2	13-week dose-range-finding study of Memantine HCl in B6C3F1 mice by administration in the diet (to determine the maximum tolerated dose-level for a long-term feeding study in mice)	社内資料	[REDACTED]	19[REDACTED]~ 19[REDACTED]	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.3.4.1.3	「13-week dose-range-finding study of Memantine HCl in B6C3F1 mice by administration in the diet (to determine the maximum tolerated dose-level for a long-term feeding study in mice)」(■■■■ Report No. 7196/■■■■) の統計学的補充解析	社内資料	■■■■/ 第一サントリーファーマ (株)	20■■■■~ 20■■■■	国内/評価
4.2.3.4.1.4	Long-term feeding study of Memantine-HCl in B6C3F1 mice -carcinogenicity study-	社内資料	■■■■/ ■■■■	19■■■■~ 19■■■■	海外/評価
4.2.3.4.1.5	「Long-term feeding study of Memantine-HCl in B6C3F1 mice -carcinogenicity study-」(■■■■ Report No. 7279/■■■■) の統計学的補充解析	社内資料	■■■■/ 第一サントリーファーマ (株)	20■■■■~ 20■■■■	国内/評価
4.2.3.4.1.6	Long-term feeding study of Memantine-HCl in Sprague-Dawley rats -carcinogenicity study-	社内資料	■■■■/ ■■■■	19■■■■~ 19■■■■	海外/評価
4.2.3.4.1.7	「Long-term feeding study of Memantine-HCl in Sprague-Dawley rats -carcinogenicity study-」(■■■■ Report No. 7280/■■■■) の統計学的補充解析	社内資料	■■■■/ 第一サントリーファーマ (株)	20■■■■~ 20■■■■	国内/評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験					
	該当資料なし				
4.2.3.4.3 その他の試験					
	該当資料なし				
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1.1	Reproduction and fertility study with Memantine in the rat	社内資料	■■■■/ ■■■■	~19■■■■	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2.1	Effect of Memantine on pregnancy of the rabbit	社内資料	██████████ / ██████████	19██████ ~ 19██████	海外/評価
4.2.3.5.2.2	A toxicokinetic study of SUN Y7017 in pregnant rabbits	社内資料	██████████ / Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd.	20██████ ~ 20██████	国内/評価
4.2.3.5.2.3	「Effect of Memantine on pregnancy of the rabbit (PTX 44/██████149)」の統計学的補充解析	社内資料	██████████ / 第一サントリーファーマ (株)	20██████ ~ 20██████	国内/評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験					
4.2.3.5.3.1	Peri- and postnatal study with Memantine in the rat	社内資料	██████████ / ██████████	~19██████	海外/評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験					
	該当資料なし				
4.2.3.6 局所刺激性試験					
	該当資料なし				
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験					
	該当資料なし				
4.2.3.7.2 免疫毒性試験					
	該当資料なし				

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験					
4.2.3.7.3.1	Memantine hydrochloride - 6 week oral (dietary administration) comparative study in the pigmented and albino rat	社内資料	██████████	19██████ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.3.2	SUN Y7017 のアルビノラット (SD 系) 及び有色ラット (Long Evans 系) を用いた混餌投与による眼毒性比較試験	社内資料	██████████ サントリー (株)	20██████ 20██████	国内/評価
4.2.3.7.3.3	Memantine HCl Olney lesions acute and repeated oral dosing in male and female Sprague Dawley rats	社内資料	██████████ Merz + Co. GmbH & Co.	19██████ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.3.4	Neuronal vacuolation and necrosis after continuous infusion of the NMDA-receptor antagonist Memantine-HCl in the rat	社内資料	██████████	19██████ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.3.5	Determination of Memantine in plasma of rats	社内資料	██████████ Merz + Co. GmbH & Co.	19██████ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.3.6	Memantine-HCl Toxicokinetic study in baboons by repeated oral administration for 14 days	社内資料	██████████	19██████ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.4 依存性試験					
4.2.3.7.4.1	SUN Y7017 の Long-Evans 系ラットを用いた 6 週間反復混餌投与毒性試験及び 4 週間休薬試験 (SD 系ラットとの比較毒性試験)	社内資料	██████████ サントリー (株)	20██████ 20██████	国内/評価
4.2.3.7.4.2	SUN Y7017 のアカゲザルにおける急性中枢神経効果の観察および静脈内自己投与に関する試験	社内資料	██████████	20██████ 20██████	国内/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験					
4.2.3.7.5.1	Acute toxicity of ██████████, a metabolite of Memantine-HCl, in rats	社内資料	██████████ / ██████████	19██████ ~ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.5.2	Mutagenicity study of ██████████ in the <i>Salmonella typhimurium</i> reverse mutation assay (<i>in vitro</i>)	社内資料	██████████ / ██████████	19██████ ~ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.5.3	<i>In vitro</i> assessment of the clastogenic activity of ██████████ in cultured human peripheral lymphocytes	社内資料	██████████ / ██████████	19██████ ~ 19██████	海外/評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6.1	A 13-week oral (dietary administration) toxicity study of degradation products of SUN Y7017 tablets in rats	社内資料	██████████ / Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd.	20██████ ~ 20██████	国内/評価
4.2.3.7.6.2	A reverse mutation test of degradation products of SUN Y7017 tablets (██████████) with bacteria	社内資料	██████████ / ██████████	20██████ ~ 20██████	国内/評価
4.2.3.7.6.3	A chromosomal aberration test of degradation products of SUN Y7017 tablets (██████████) in cultured Chinese hamster lung cells	社内資料	██████████ / ██████████	20██████ ~ 20██████	国内/評価
4.2.3.7.7 その他の試験					
	該当資料なし				

4.3 参考文献

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典（所属）	著者	実施場所/ 資料の種別
4.3.1	Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptor antagonist - a review of preclinical data	Neuropharmacology 1999; 38: 735-767.	Parsons CG, et al.	海外／参考
4.3.2	Excitotoxicity and the NMDA receptor	Trends Neurosci 1987; 10: 299-302.	Rothman SM, et al.	海外／参考
4.3.3	Deficient glutamate transport is associated with neurodegeneration in Alzheimer's disease	Ann Neurol 1996; 40: 759-766.	Masliah E, et al.	海外／参考
4.3.4	Glutamate and other CSF amino acids in Alzheimer's disease	Am J Psychiatry 1992; 149: 251-254.	Pomara N, et al.	海外／参考
4.3.5	CSF excitatory amino acids and severity of illness in Alzheimer's disease	Neurology 1996; 46: 1715-1720.	Csernansky JG, et al.	海外／参考
4.3.6	β -amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity	J Neurosci 1992; 12: 376-389.	Mattson MP, et al.	海外／参考
4.3.7	Neurodegeneration mediated by glutamate and β -amyloid peptide: a comparison and possible interaction	Brain Res 1995; 691: 169-179.	Gray CW, et al.	海外／参考
4.3.8	Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP	Neurosci Lett 1989; 105: 205-210.	Coan EJ, et al.	海外／参考
4.3.9	Low concentrations of N-methyl-D-aspartate inhibit the induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices	Neurosci Lett 1992; 137: 245-248.	Izumi Y, et al.	海外／参考
4.3.10	Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond	Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 160-170.	Lipton SA	海外／参考
4.3.11	Effects of Memantine and MK-801 on NMDA-induced currents in cultured neurones and on synaptic transmission and LTP in area CA1 of rat hippocampal slices	Br J Pharmacol 1996; 117: 689-697.	Frankiewicz T, et al.	海外／参考
4.3.12	Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by Memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan)	Neuropharmacology 1993; 32: 1337-1350.	Parsons CG, et al.	海外／参考

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (所属)	著者	実施場所/ 資料の種類別
4.3.13	A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus	Nature 1993; 361: 31-39.	Bliss TVP, et al.	海外/参考
4.3.14	Long-Term Potentiation --A Decade of Progress?	Science 1999; 285: 1870-1874	Malenka RC, et al.	海外/参考
4.3.15	Learning induces long-term potentiation in the hippocampus	Science 2006; 313: 1093-1097.	Whitlock JR, et al.	海外/参考
4.3.16	Comparison of the potency, kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonists <i>in vitro</i> with anticonvulsive and motor impairment activity <i>in vivo</i>	Neuropharmacology. 1995; 34: 1239-1258.	Parsons CG, et al.	海外/参考
4.3.17	Effect of Memantine on glutamate-induced cytotoxicity in cortical neurons	社内資料 (Merz + Co. GmbH & Co.)	■■■■■	海外/参考
4.3.18	MK-801, Memantine and Amantadine show neuroprotective activity in the nucleus basalis magnocellularis	Eur J Pharmacol 1995; 293: 267-270.	Wenk GL, et al.	海外/参考
4.3.19	Peripheral type benzodiazepine binding sites following transient forebrain ischemia in the rat: effect of neuroprotective drugs	Brain Res 1991; 565: 312-320.	Demerle-Pallardy C, et al.	海外/参考
4.3.20	Excitatory amino acids and Alzheimer's disease	Neurobiol Aging 1989; 10: 593-602.	Greenamyre JT, et al.	海外/参考
4.3.21	The time course of glutamate in the synaptic cleft	Science 1992; 258: 1498-1501.	Clements JD, et al.	海外/参考
4.3.22	Aminoadamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents – preclinical studies	Neurosci Biobehav Rev 1997; 21: 455-468.	Danysz W, et al.	海外/参考
4.3.23	Biotransformation of ¹⁴ C-Memantine in the mouse, rabbit, dog, baboon and man	社内資料 (■■■■■)	■■■■■	海外/参考
4.3.24	Pharmacokinetics of ¹⁴ C-Memantine in the mouse, miniature pig and baboon	社内資料 (■■■■■)	■■■■■	海外/参考
4.3.25	7. サル 2. 血液学的数値	実験動物の血液学 第1版、1981年、p373 (株式会社ソフトサイエンス社)	関 正利ほか編集	国内/参考

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (所属)	著者	実施場所/ 資料の種別
4.3.26	Model experiment on biliary saturation with Memantine in mice	社内資料 ()		海外/参考
4.3.27	Normal development, growth, and aging of the kidney	Pathobiology of the Aging Rat. Washington: ILSI Press; 1992. p.195-209.	Corman BJ, et al.	海外/参考
4.3.28	Chronic nephropathy in <i>ad libitum</i> overfed Sprague-Dawley rats and its early attenuation by increasing degrees of dietary (caloric) restriction to control growth	Toxicologic Pathology 2000; 28: 788-798.	Keenan KP, et al.	海外/参考
4.3.29	Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs	Science 1989; 244: 1360-1362.	Olney JW, et al.	海外/参考
4.3.30	NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention	Science 1991; 254: 1515-1518.	Olney JW, et al.	海外/参考
4.3.31	Antidepressant-induced lipidosis with special reference to tricyclic compounds	Progress in Neurobiology 2000; 60: 501-512.	Xia Z, et al.	海外/参考
4.3.32	Evidence for lysosomotropism of Memantine in cultured human cells: cellular kinetics and effects of Memantine on phospholipid content and composition, membrane fluidity and β -adrenergic transmission	Pharmacology & Toxicology 1993; 73: 202-208.	Honegger UE, et al.	海外/参考
4.3.33	Acute oral toxicity study on D 145 in the dog	社内資料 ()		海外/参考
4.3.34	Palatability study of the test article in powdered diet in the rat	社内資料 ()		海外/参考
4.3.35	Memantine: Dose range-finding study in the rat	社内資料 ()		海外/参考
4.3.36	Embryotoxicity (including teratogenicity) study with Memantine in the rat	社内資料 ()		海外/参考
4.3.37	Expert statement: Memantine – Immunotoxicity	社内資料 ()		海外/参考
4.3.38	Subacute oral toxicity study on D 145 over 12 months in the dog	社内資料 ()		海外/参考

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (所属)	著者	実施場所/ 資料の種別
4.3.39	Memantine-HCl Evaluation of the potential protection against Olney lesions triggered by MK-801 after chronic dietary treatment in rats	社内資料 (████████████████████)	██████████	海外/参考
4.3.40	Evaluation of the reinforcing and discriminative stimulus properties of the low-affinity N-methyl-D-aspartate channel blocker Memantine	Behavioural Pharmacology 1998; 9: 231-243.	Nicholson KL, et al.	海外/参考
4.3.41	Genotoxic effects in cultured mammalian cells produced by low pH treatment conditions and increased ion concentrations	Environ Mutagen 1986; 8: 879-886.	Brusick D	海外/参考
4.3.42	Effects of high osmotic strength on chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and DNA strand breaks, and the relation to toxicity	Mutation Res 1987; 189: 15-25.	Galloway SM, et al.	海外/参考
4.3.43	Memantine: Toxicity study in the juvenile rat	社内資料 (████████████████████)	██████████	海外/参考
4.3.44	Memantine: Preliminary toxicity study in the juvenile rat	社内資料 (████████████████████)	██████████	海外/参考

第5部 臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書					
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書					
5.3.1.1.1	Memantine: Pharmacokinetics, dose relationships and absolute bioavailability for single oral doses of 10, 20 and 40 mg in comparison with a single intravenous infusion (clinical report)	社内資料 (HUK610/4)	██████████	19██████ 19██████	海外/参考
5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書					
5.3.1.2.1	SUN Y7017（塩酸メマンチン）の生物学的同等性試験 －健常成人男子における5 mg および10 mg 製剤の生物学的同等性の検討－	社内資料 (IE1301)	██████████ 第一サントリーファーマ（株）	20██████ 20██████	国内/評価
5.3.1.2.2	SUN Y7017（メマンチン塩酸塩）の生物学的同等性試験 －健常成人男子における10 mg および20 mg 製剤の生物学的同等性の検討－	社内資料 (IE1602)	██████████ アスピオファーマ（株）	20██████ 20██████	国内/評価
5.3.1.3 <i>In Vitro</i> – <i>In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書					
	該当資料なし				

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書					
5.3.1.4.1	ガスクロマトグラフ-質量分析法 (GC/MS) によるヒト血漿中 SUN Y7017 濃度測定法の確立	社内資料	██████/██████	19██████~ 19██████	国内/評価
5.3.1.4.2	GC/MS によるヒト髄液中およびヒト血漿中 SUN Y7017 濃度測定法の Validation Study	社内資料	██████/██████	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.1.4.3	ガスクロマトグラフ-質量分析法 (GC/MS) によるヒト尿中 SUN Y7017 濃度測定法の確立	社内資料	██████/██████	19██████~ 19██████	国内/評価
5.3.1.4.4	GC/MS によるヒト血漿及びヒト尿中 SUN Y7017 濃度測定法の追加 Validation Study	社内資料	██████/██████	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.1.4.5	ガスクロマトグラフ-質量分析法 (GC/MS) によるヒト涙液中 SUN Y7017 濃度測定法の確立	社内資料	██████/██████	19██████~ 19██████	国内/評価
5.3.1.4.6	GC/MS によるヒト血漿ろ液中 SUN Y7017 濃度測定法の Validation Study	社内資料	██████/██████	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.1.4.7	SUN Y7017 代謝物 4-ヒドロキシ体 (██████) および 6-ヒドロキシ体 (██████) のヒト血漿中濃度測定法 (LC-MS/MS 法) バリデーション	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.1.4.8	SUN Y7017 代謝物グルダントン (██████) および N-ヒドロキシ体 (██████) のヒト血漿中濃度測定法 (LC-MS/MS 法) バリデーション	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.1.4.9	SUN Y7017 代謝物 4-ヒドロキシ体 (██████) および 6-ヒドロキシ体 (██████) のヒト尿および脳脊髄液中濃度測定法 (LC-MS/MS 法) バリデーション	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.1.4.10	SUN Y7017 代謝物グルダントン (██████) のヒト尿中濃度測定法 (LC-MS/MS 法) バリデーション	社内資料	██████/ 第一サントリーファーマ (株)	20██████~ 20██████	国内/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種類別
5.3.1.4.11	SUN Y7017 代謝物グルダントン ()のヒト脳脊髄液中濃度測定法 (LC-MS/MS 法) バリデーション	社内資料	/ 第一サントリーファーマ (株)	20 ~ 20	国内/評価
5.3.1.4.12	Validation of a GC/MS-method for the quantitative assessment of Memantine in human plasma and urine	社内資料	/ Merz + Co. GmbH & Co.	~20	海外/評価
5.3.1.4.13	Validation of a GC/MS method for the determination of Memantine in human plasma	社内資料	/	20 ~ 20	海外/評価
5.3.1.4.14	Validation of a quantitative method for determination of (Memantine) in human EDTA plasma with LC-MS/MS (Ref. No. 11541) Report No. 252-871	社内資料	/	20 ~ 20	海外/評価
5.3.1.4.15	Method #192 Bioanalytical method for the determination of Memantine in human plasma by an LC/MS/MS method	社内資料	/	20 ~ 20	海外/評価
5.3.1.4.16	Method #206 Bioanalytical method for the determination of Memantine in human plasma by LC/MS/MS	社内資料	/	20 ~ 20	海外/評価
5.3.1.4.17	Method #202 Bioanalytical method for the determination of Memantine in human urine by LC/MS/MS	社内資料	/	20 ~ 20	海外/評価
5.3.1.4.18	Method #236 Bioanalytical method for the determination of the sum of Memantine and Memantine N-glucuronide (total Memantine) in human urine	社内資料	/	20 ~ 20	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書					
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書					
5.3.2.1.1	Identification of SUN Y7017-binding proteins in human plasma (<i>in vitro</i>)	社内資料	██████████/ Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd.	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書					
5.3.2.2.1	Incubation of THLE with Memantine*HCl and ██████████	社内資料	██████████/ ██████████	20██████~ 20██████	海外/評価
5.3.2.2.2	Project No.: S0789 Determination of loss of parent compound in cell supernatants by means of LC-MS/MS with electrospray ionisation (ESI(+)-Mode)	社内資料	██████████/ ██████████	20██████~ 20██████	海外/評価
5.3.2.2.3	Project No.: S0825 Determination of loss of parent compound in cell supernatants by means of LC-MS/MS with electrospray ionisation (ESI(+)-Mode)	社内資料	██████████/ ██████████	20██████~ 20██████	海外/評価
5.3.2.2.4	<i>In vitro</i> evaluation of Memantine HCl as an inducer of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes	社内資料	██████████/ ██████████	20██████~ 20██████	海外/評価
5.3.2.2.5	Drug-drug interaction Study using human liver microsomes	社内資料	██████████/ ██████████	19██████~ 19██████	海外/評価
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書					
5.3.2.3.1	アルツハイマー型認知症患者に対しメマンチン塩酸塩 20 mg/日を長期投与したときの涙液移行性の検討	社内資料	██████████/ アスピオファーマ (株)	20██████~ 20██████	国内/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種類
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書					
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.1.1	SUN Y7017 の臨床第 I 相試験 — 健康成人男子における SUN Y7017 単回 経口投与時の安全性及び薬物動態の検討 —	社内資料 (IE1801)	██████/ アスピオファーマ (株)	19██████ 19██████	国内/評価
5.3.3.1.2	Study on the influence of food on the bioavailability of Memantine from a new Memantine SR formulation and on the relative bioavailability of this formulation versus an IR formulation following repeated peroral doses	社内資料 (MRZ90001-9704)	██████/ ████████████████████	19██████ 19██████	海外/参考
5.3.3.1.3	(¹⁴ C)-Memantine: A study of the absorption, metabolism and excretion following oral administration to healthy human volunteers	社内資料 (HUK610/13)	██████/ ██████████████	19██████ 19██████	海外/参考
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書					
5.3.3.2.1	SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) のアルツ ハイマー型認知症に対する臨床薬理試験	社内資料 (IE2201)	██████/ アスピオファーマ (株)	20██████ 20██████	国内/評価
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書					
5.3.3.3.1	SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) の腎機能 障害患者における薬物動態試験	社内資料 (IE1601)	██████/ アスピオファーマ (株)	20██████ 20██████	国内/評価
5.3.3.3.2	A single dose pharmacokinetic study of Memantine in healthy subjects and subjects with mild to severe impaired renal function	社内資料 (MEM-PK-02)	██████/ ██████████████	20██████ 20██████	海外/参考
5.3.3.3.3	A single oral dose pharmacokinetic study of Memantine in healthy subjects and patients with moderate hepatic impairment	社内資料 (MEM-PK-15)	██████/ ██████████████	20██████ 20██████	海外/評価

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
5.3.3.3.4	SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) の高齢者に対する臨床薬理試験 日本人及び白人における単回経口投与後の薬物動態試験	社内資料 (IE1302)	██████████/ アスピオファーマ (株)	20███~ 20███ (日本) 20███~ 20███ (フランス)	国内及び 海外/評価
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書					
5.3.3.4.1	A single-dose, open label, randomized, three-way crossover bioequivalence and food effect study comparing 10 mg Memantine tablets manufactured by Forest Laboratories and Merz in human subjects	社内資料 (MEM-PK-01)	██████████/	20███~ 20███	海外/評価
5.3.3.4.2	Pharmacokinetic study to investigate the influence of urinary pH and urine flow on renal clearance of Memantine	社内資料 (MRZ90001-9601)	██████████ ^{注1)} /	19███~ 19███	海外/評価
5.3.3.4.3	A study of the pharmacokinetic interaction of Memantine and Aricept® in healthy young subjects	社内資料 (MEM-PK-07)	██████████/	20███~ 20███	海外/評価
5.3.3.4.4	A study of the pharmacokinetic interaction of Memantine HCl and Glucovance (Glyburide/Metformin) in healthy young subjects	社内資料 (MEM-PK-05)	██████████/	20███~ 20███	海外/評価
5.3.3.4.5	Study of pharmacokinetic interaction between Memantine and Hydrochlorothiazide/Triamterene under steady state conditions	社内資料 (961201/Me. Me)	██████████ ^{注2)} /	19███~ 19███	海外/評価

注1) Principal investigator

注2) Scientific director

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種類別
5.3.3.4.6	A single centre, randomized, double-blinded, placebo-controlled, multiple dose, three-period one-sequence cross-over study of the pharmacokinetic interaction of 30 mg Memantine on CYP2B6 with its substrate Bupropion in healthy male volunteers	社内資料 (MRZ90001-0519/1)	██████████/ Merz Pharmaceuticals GmbH	20██████~ 20██████	海外/評価
5.3.3.4.7	Randomised, double-blind, placebo-controlled, two-sequence crossover interaction study investigating the effect of Memantine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of Warfarin in healthy men	社内資料 (11653A)	██████████ ^{注1)} / ██████████	20██████~ 20██████	海外/評価
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書					
5.3.3.5.1	薬物動態解析報告書 SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) の軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした二重盲検群間比較による検証的試験	社内資料	██████████/ 第一三共株式会社	20██████~ 20██████	国内/評価
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書					
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
	該当資料なし				
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書					
	該当資料なし				

注1) Principal investigator

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書					
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書					
5.3.5.1.1	SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) の高度アルツハイマー型認知症に対する後期第II相試験 —推奨用量並びに長期的安全性の検討— (二重盲検期)	社内資料 (IE2101 二重盲検期)	██████████/ アスピオファーマ (株)	20███~ 20███	国内/評価
5.3.5.1.2	SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) の高度アルツハイマー型認知症に対する第III相試験	社内資料 (IE3501)	██████████/ アスピオファーマ (株)	20███~ 20███	国内/評価
5.3.5.1.3	SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) の軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者を対象とした二重盲検群間比較による検証的試験	社内資料 (MA3301)	██████████/ アスピオファーマ (株)	20███~ 20███	国内/評価
5.3.5.1.4	A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of Memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type	社内資料 (MEM-MD-10)	██████████ ^{注1)} / ██████████	20███~ 20███	海外/参考
5.3.5.1.5	Efficacy and tolerability of Memantine in care-dependent patients with moderately severe to severe primary dementia	社内資料 (MRZ90001-9403)	██████████ ^{注2)} / Merz + Co. GmbH & Co.	19███~ 19███	海外/参考
5.3.5.1.6	Efficacy and long-term tolerability of Memantine in patients with moderately severe to severe Alzheimer's disease (AD)	社内資料 (MRZ90001-9605 二重盲検期)	██████████ ^{注2)} / Merz + Co. GmbH & Co.	19███~ 19███	海外/評価
5.3.5.1.7	A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of Memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type	社内資料 (MEM-MD-02)	██████████/ ██████████	20███~ 20███	海外/評価

注1) Principal investigator

注2) Medical project director

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種類別
5.3.5.1.8	A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of Memantine in patients with moderate to severe dementia of the Alzheimer's type	社内資料 (MEM-MD-01)	██████████/	20███~ 20███	海外/評価
5.3.5.1.9	A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of Memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type	社内資料 (MEM-MD-12)	██████████ ^{注1)} /	20███~ 20███	海外/参考
5.3.5.1.10	A randomised, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of Memantine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type	社内資料 (99679)	██████████ ^{注1)} /	20███~ 20███	海外/参考
5.3.5.2 非対照試験報告書					
5.3.5.2.1	SUN Y7017 の高度アルツハイマー型認知症に対する臨床第Ⅱ相（探索的）試験	社内資料 (IE2901)	██████████/	20███~ 20███	国内/評価
5.3.5.2.2	SUN Y7017（メマンチン塩酸塩）の高度アルツハイマー型認知症に対する後期第Ⅱ相試験 －推奨用量並びに長期的安全性の検討－ （非盲検拡張期）	社内資料 (IE2101 非盲検拡張期)	██████████/	20███~ 20███	国内/評価
5.3.5.2.3	SUN Y7017（メマンチン塩酸塩）の軽度および中等度アルツハイマー型認知症の検証的試験完了例を対象とした長期拡張試験	社内資料 (MA3302)	██████████/	20███~ 20███	国内/評価
5.3.5.2.4	SUN Y7017（メマンチン塩酸塩）のアルツハイマー型認知症に対する継続投与試験	社内資料 (IE2301)	██████████/	20███~ 20███	国内/評価
5.3.5.2.5	Addendum No.1: MRZ 90001-9605 Study results for the open Memantine treatment period	社内資料 (MRZ90001-9605 非盲検拡張期)	██████████/	19███~ 20███	海外/参考

注1) Principal investigator

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者/所属	試験期間	実施場所/ 資料の種別
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書					
5.3.5.3.1	SUN Y7017 (塩酸メマンチン) の日本人及び外国人における単回経口投与時の血漿中濃度を基にした反復経口投与時の血漿中濃度のシミュレーション	社内資料	■■■■/ 第一サントリーファーマ (株)	20■■■■~ 20■■■■	国内/評価
5.3.5.3.2	メマンチン塩酸塩の海外臨床試験成績を利用することの妥当性の検討	社内資料	■■■■/ アスピオファーマ (株)	20■■■■ ^{注1)}	国内/評価
5.3.5.3.3	Integration of the clinical safety data report	社内資料	■■■■/ Merz Pharmaceuticals GmbH	20■■■■ ^{注1)}	海外/参考
5.3.5.3.4	安全性解析対象に関する集計表等及び臨床検査値変動図	社内資料	■■■■/ アスピオファーマ (株)	20■■■■ ^{注1)}	国内及び 海外/評価
5.3.5.4 その他の試験報告書					
5.3.5.4.1	SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) のアルツハイマー型認知症患者に対する臨床試験 -20 mg 製剤投与時の服薬状況の検討-	社内資料 (IE3604)	■■■■/ アスピオファーマ (株)	20■■■■~ 20■■■■	国内/評価
5.3.5.4.2	中間報告書 SUN Y7017 (メマンチン塩酸塩) のアルツハイマー型認知症に対する長期投与試験	社内資料 (IE3503)	■■■■/ アスピオファーマ (株)	20■■■■~ 20■■■■ (予定)	国内/参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書					
5.3.6.1	Memantine hydrochloride periodic safety update report No.10	社内資料	■■■■/ Merz Pharmaceuticals GmbH	20■■■■~ 20■■■■	海外/評価
5.3.6.2	Integration of the post-marketing safety data	社内資料	■■■■/ Merz Pharmaceuticals GmbH	20■■■■~ 20■■■■	海外/評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録					
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表					
5.3.7.1.1	後期第 II 相試験 (用量設定試験) (IE2101 二重盲検期)	社内資料	アスピオファーマ (株)	-	国内/評価

注1) 資料作成日

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者／所属	試験期間	実施場所／ 資料の種別
5.3.7.1.2	第 III 相試験（検証的試験）(IE3501)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.1.3	第 III 相試験（軽・中等度 AD 用量設定/検証的試験）(MA3301)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.1.4	第 III 相試験（海外、やや高度・高度 AD 検証的試験）(MRZ90001-9605 二重盲検期)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.1.5	第 III 相試験（海外、中等度・高度 AD 検証的試験）(MEM-MD-02)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.1.6	第 III 相試験（海外、中等度・高度 AD 検証的試験）(MEM-MD-01)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧表					
5.3.7.2.1	臨床薬理試験（5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性試験）(IE1301)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.2	臨床薬理試験（10 mg 錠及び 20 mg 錠の生物学的同等性試験）(IE1602)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.3	第 I 相試験（単回経口投与試験）(IE1801)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.4	臨床薬理試験（アルツハイマー型認知症患者における臨床薬理試験）(IE2201)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.5	臨床薬理試験（腎機能障害患者における薬物動態試験）(IE1601)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.6	臨床薬理試験（日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験）(IE1302)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内及び 海外／評価
5.3.7.2.7	後期第 II 相試験（用量設定試験）(IE2101 二重盲検期)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.8	第 III 相試験（検証的試験）(IE3501)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.9	第 III 相試験（軽・中等度 AD 用量設定/検証的試験）(MA3301)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.2.10	前期第 II 相試験（探索的試験）(IE2901)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者／所属	試験期間	実施場所／ 資料の種別
5.3.7.2.11	長期投与試験 (IE2101 二重盲検期後の継続投与試験) (IE2101 非盲検拡張期)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.2.12	長期投与試験 (MA3301 後の継続投与試験) (MA3302)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.2.13	長期投与試験 (IE2901、IE2101 非盲検拡張期、IE2201 後の継続投与試験) (IE2301)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.2.14	一般臨床試験 (20 mg 錠の服薬状況の検討) (IE3604)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.2.15	第 III 相試験 (海外、やや高度・高度 AD 検証的試験) (MRZ90001-9605 二重盲検期)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	海外／評価
5.3.7.2.16	第 III 相試験 (海外、中等度・高度 AD 検証的試験) (MEM-MD-02)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	海外／評価
5.3.7.2.17	第 III 相試験 (海外、中等度・高度 AD 検証的試験) (MEM-MD-01)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	海外／評価
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表					
5.3.7.3.1	臨床薬理試験 (5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性試験) (IE1301)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.3.2	臨床薬理試験 (10 mg 錠及び 20 mg 錠の生物学的同等性試験) (IE1602)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.3.3	第 I 相試験 (単回経口投与試験) (IE1801)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.3.4	臨床薬理試験 (アルツハイマー型認知症患者における臨床薬理試験) (IE2201)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.3.5	臨床薬理試験 (腎機能障害患者における薬物動態試験) (IE1601)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.3.6	臨床薬理試験 (日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験) (IE1302)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内及び 海外／評価
5.3.7.3.7	後期第 II 相試験 (用量設定試験) (IE2101 二重盲検期)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価
5.3.7.3.8	第 III 相試験 (検証的試験) (IE3501)	社内資料	アスビオファーマ (株)	—	国内／評価

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者／所属	試験期間	実施場所／ 資料の種別
5.3.7.3.9	第 III 相試験（軽・中等度 AD 用量設定/検証的試験）（MA3301）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.3.10	前期第 II 相試験（探索的試験）（IE2901）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.3.11	長期投与試験（IE2101 二重盲検期後の継続投与試験）（IE2101 非盲検拡張期）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.3.12	長期投与試験（MA3301 後の継続投与試験）（MA3302）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.3.13	長期投与試験（IE2901、IE2101 非盲検拡張期、IE2201 後の継続投与試験）（IE2301）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.3.14	一般臨床試験（20 mg 錠の服薬状況の検討）（IE3604）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.3.15	第 III 相試験（海外、やや高度・高度 AD 検証的試験）（MRZ90001-9605 二重盲検期）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.3.16	第 III 相試験（海外、中等度・高度 AD 検証的試験）（MEM-MD-02）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.3.17	第 III 相試験（海外、中等度・高度 AD 検証的試験）（MEM-MD-01）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表					
5.3.7.4.1	臨床薬理試験（5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性試験）（IE1301）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.2	臨床薬理試験（10 mg 錠及び 20 mg 錠の生物学的同等性試験）（IE1602）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.3	第 I 相試験（単回経口投与試験）（IE1801）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.4	臨床薬理試験（アルツハイマー型認知症患者における臨床薬理試験）（IE2201）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.5	臨床薬理試験（腎機能障害患者における薬物動態試験）（IE1601）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.6	臨床薬理試験（日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験）（IE1302）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内及び 海外／評価

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者／所属	試験期間	実施場所／ 資料の種別
5.3.7.4.7	後期第 II 相試験（用量設定試験）（IE2101 二重盲検期）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.8	第 III 相試験（検証的試験）（IE3501）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.9	第 III 相試験（軽・中等度 AD 用量設定/検証的試験）（MA3301）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.10	前期第 II 相試験（探索的試験）（IE2901）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.11	長期投与試験（IE2101 二重盲検期後の継続投与試験）（IE2101 非盲検拡張期）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.12	長期投与試験（MA3301 後の継続投与試験）（MA3302）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.13	長期投与試験（IE2901、IE2101 非盲検拡張期、IE2201 後の継続投与試験）（IE2301）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.14	一般臨床試験（20 mg 錠の服薬状況の検討）（IE3604）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.4.15	第 III 相試験（海外、やや高度・高度 AD 検証的試験）（MRZ90001-9605 二重盲検期）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.4.16	第 III 相試験（海外、中等度・高度 AD 検証的試験）（MEM-MD-02）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.4.17	第 III 相試験（海外、中等度・高度 AD 検証的試験）（MEM-MD-01）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	海外／評価
5.3.7.5 臨床検査値の変動を示した図					
5.3.7.5.1	臨床薬理試験（5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性試験）（IE1301）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.2	臨床薬理試験（10 mg 錠及び 20 mg 錠の生物学的同等性試験）（IE1602）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.3	第 I 相試験（単回経口投与試験）（IE1801）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.4	臨床薬理試験（アルツハイマー型認知症患者における臨床薬理試験）（IE2201）	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典 (試験番号)	著者／所属	試験期間	実施場所／ 資料の種別
5.3.7.5.5	臨床薬理試験（腎機能障害患者における薬物動態試験）(IE1601)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.6	臨床薬理試験（日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験）(IE1302)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内及び 海外／評価
5.3.7.5.7	後期第 II 相試験（用量設定試験）(IE2101 二重盲検期)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.8	第 III 相試験（検証的試験）(IE3501)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.9	第 III 相試験（軽・中等度 AD 用量設定/検証的試験）(MA3301)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.10	前期第 II 相試験（探索的試験）(IE2901)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.11	長期投与試験（IE2101 二重盲検期後の継続投与試験）(IE2101 非盲検拡張期)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.12	長期投与試験（MA3301 後の継続投与試験）(MA3302)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.13	長期投与試験（IE2901、IE2101 非盲検拡張期、IE2201 後の継続投与試験）(IE2301)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価
5.3.7.5.14	一般臨床試験（20 mg 錠の服薬状況の検討）(IE3604)	社内資料	アスビオファーマ（株）	—	国内／評価

5.4 参考文献

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典（所属）	著者	実施場所／ 資料の種別
5.4.1	アルツハイマー型認知症の病理	日本臨牀. 2008; 66(suppl 1): 134-143.	秋山 治彦	国内／参考
5.4.2	4. Alzheimer 病	中村重信 編著 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.	遠山 育夫 ほか	国内／参考
5.4.3	臨床症状と経過 特集 アルツハイマー病	総合臨牀. 2002; 51(1): 47-53.	北端 裕司 ほか	国内／参考
5.4.4	MODULE 1: An Introduction to BPSD Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Educational Pack	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Educational Pack. 1998. p.1-13.	International Psychogeriatric Association	海外／参考
5.4.5	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.	Yoshitake T et al.	国内／参考
5.4.6	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.	下方 浩史	国内／参考
5.4.7	Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias	Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second Edition. 2007: 1-85.	American Psychiatric Association	海外／参考
5.4.8	Chapter365 Dementia	Harrison's principles of internal medicine. 17th edition. Mc Graw Hill; 2008. p.2536-2549.	Bird TD et al.	海外／参考
5.4.9	Chapter425 Alzheimer's disease and other dementias	Cecil Medicine. 23rd Edition. Saunders Elsevier; 2007. p.2667-2676.	Knopman DS	海外／参考
5.4.10	2-4 比較 (1) 医師の 5 年前、10 年前調査との比較 ① 疾患の治療満足度と薬剤の貢献度	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. p.109-133.	創薬等ヒューマンサイエ ンス総合研究事業 (調査・予測研究事業)	国内／参考
5.4.11	SIB 日本語版および改訂 ADCS-ADL 日本語版 の信頼性・妥当性・臨床的有用性の検討	老年精神医学雑誌. 2005; 16(6): 683-691.	新名 理恵 ほか	国内／参考

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典（所属）	著者	実施場所／ 資料の種別
5.4.12	Guidelines for the clinical evaluation of antedementia drugs: first draft	Department of health and human services FDA. First draft . Nov 8 1990	Leber P	海外／参考
5.4.13	Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease	EMA Guideline London: Sep 1997 CPMP/EWP/553/95 corrected	EMA	海外／参考
5.4.14	The Alzheimer's disease assessment scale: An instrument for assessing treatment efficacy	Psychopharmacol Bull. 1983; 19(3): 448-450.	Mohs RC et al.	海外／参考
5.4.15	A new rating scale for Alzheimer's disease	Am J Psychiatry. Nov 1984; 141: 1356-1364.	Rosen WG et al.	海外／参考
5.4.16	Clinical global impression of change Clinical global impressions in Alzheimer's clinical trials	Int Psychogeriatr. 1996; 8(2): 277-290.	Schneider LS et al.	海外／参考
5.4.17	Validity and reliability of the Alzheimer's disease cooperative study-clinical global impression of change	Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997; 11(Suppl 2): S22-S32.	Schneider LS et al.	海外／参考
5.4.18	Severe impairment battery A neuropsychological test for severely demented patients	Arch Neurol. Jan 1994; 51: 41-45.	Panisset M et al.	海外／参考
5.4.19	The severe impairment battery: Concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease	Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997; 11(Suppl 2): S51-S56.	Schmitt FA et al.	海外／参考
5.4.20	老年期痴呆の全般臨床評価法 －Clinician's interview-based impression of change plus-Japan (CIBIC plus-J) 解説と評価マニュアル－	老年精神医学雑誌. 1997; 8(8): 855-869.	本間 昭 ほか	国内／参考
5.4.21	老年期痴呆の臨床評価法 －変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト－	老年精神医学雑誌. 1999; 10(2): 193-229.	本間 昭 ほか	国内／参考
5.4.22	老年期痴呆の全般臨床評価法 －CIBIC plus-J の下位尺度評価実施上の留意点とワークシート補遺版の作成－	老年精神医学雑誌. 2002; 13(8): 939-959.	本間 昭 ほか	国内／参考

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (所属)	著者	実施場所/ 資料の種別
5.4.23	Inhibitory effects of Memantine on human cytochrome P450 activities: Prediction of <i>in vivo</i> drug interactions	Eur J Clin Pharmacol. 2004; 60: 583-589.	Micuda S et al.	海外/参考
5.4.24	Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, Amantadine, and Memantine	Mol Pharmacol. 1998; 54: 342-352.	Busch AE et al.	海外/参考
5.4.25	Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1	Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20(5): 379-386.	Kimura N et al.	国内/参考
5.4.26	Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily Memantine: A randomized, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease.	Int J Geriatr Psychiatry. 2007; 22(3): 258-262.	Jones RW et al.	海外/参考
5.4.27	シンメトレル® (アマンタジン塩酸塩製剤) 添付文書 2009年6月改訂 (第14版)	—	ノバルティス ファーマ株式会社	国内/参考
5.4.28	Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease	Neurology. Jul 1984; 34: 939-944.	McKhann G et al.	海外/参考
5.4.29	痴呆 Dementia	DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル. 第1版. 医学書院; 1996. p.147-157.	訳 高橋 三郎 ほか	海外/参考
5.4.30	"Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician	J Psychiatr Res. 1975; 12: 189-198.	Folstein MF et al.	海外/参考
5.4.31	神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性	神経心理学. 1985; 1(2): 82-90.	森 悦朗 ほか	国内/参考
5.4.32	Functional staging of dementia of the Alzheimer type	Ann N Y Acad Sci. 1984; 435: 481-483.	Reisberg B et al.	海外/参考
5.4.33	Functional assessment staging (FAST)	Psychopharmacol Bull. 1988; 24(4) :653-659.	Reisberg B	海外/参考

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典（所属）	著者	実施場所／ 資料の種別
5.4.34	Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: Reliability, validity, and ordinality	Int. Psychogeriatr. 1992; 4(Suppl 1): 55-69.	Sclan SG et al.	海外／参考
5.4.35	痴呆の初期診断	医学のあゆみ. Apr 1988; 145(5): 296-302.	本間 昭	国内／参考
5.4.36	痴呆の診断 痴呆スケール	Modern Physician. 1998; 18(4): 357-362.	石井 徹郎 ほか	国内／参考
5.4.37	A new clinical scale for the staging of dementia	Brit J Psychiatry. 1982; 140: 566-572.	Hughes CP et al.	海外／参考
5.4.38	The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules	Neurology. 1993; 43: 2412-2414.	Morris JC	海外／参考
5.4.39	Alternative calculation of the global clinical dementia rating	Alzheimer Dis Assoc Disord. 1993; 7(4): 202-211.	Gelb DJ et al.	海外／参考
5.4.40	痴呆の評価法シリーズ・VIII CDR	老年期痴呆. 1995; 9(1): 95-98.	小林 敏子	国内／参考
5.4.41	Efficacy and tolerability of Memantine in patients with dementia syndrome: A double-blind, placebo controlled trial	Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1991; 41(II), 8: 773-780.	Ditzler K	海外／参考
5.4.42	Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome: A double-blind placebo-controlled study	Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1992; 42(II), 7: 904-913.	Görtelmeyer R et al.	海外／参考
5.4.43	A multicenter evaluation of new treatment efficacy instruments for Alzheimer's disease clinical trials: Overview and general results	Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997; 11(Suppl 2): S1-S12.	Ferris SH et al.	海外／参考
5.4.44	An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease	Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997; 11(Suppl 2): S33-S39.	Galasko D et al.	海外／参考
5.4.45	The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia	Neurology. Dec 1994; 44: 2308-2314.	Cummings JL et al.	海外／参考
5.4.46	日本語版 Neuropsychiatric Inventory －痴呆の精神症状評価法の有用性の検討－	脳神経. 1997; 49(3): 266-271.	博野 信次 ほか	国内／参考

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典（所属）	著者	実施場所／ 資料の種別
5.4.47	The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia	Am J Psychiatry. Sep 1982; 139(9): 1136-1139.	Reisberg B et al.	海外／参考
5.4.48	Global deterioration scale (GDS)	Psychopharmacol Bull. 1988; 24(4): 661-663.	Reisberg B et al.	海外／参考
5.4.49	Beoordelingsschaal voor oudere patiënten (BOP)	Bohn Stafleu Van Loghum. 1971. Dutch.	Van der Kam P et al.	海外／参考
5.4.50	Over de interpretatie van veranderingen in BOP-scores bij longitudinaal onderzoek van individuele patiënten	Gerontologie. 1981; 12(4): 212-217. Dutch.	Diesfeldt HFA	海外／参考
5.4.51	De BOP tien jaar	Gerontologie. 1981; 12(3): 139-147. Dutch.	Diesfeldt HFA	海外／参考
5.4.52	Factors determining interrater agreement with rating global change in dementia: The CIBIC-plus	Int J Geriatr Psychiatry. 1995; 10: 1037-1045.	Boothby H et al.	海外／参考
5.4.53	介護サービスの利用による認知症患者の介護状況の変化に関する調査とその変化がCIBIC-plus 評価に及ぼす影響についての考察	老年精神医学雑誌. 2010; 21(6): 685-694	中村 祐	国内／参考
5.4.54	老年期痴呆を対象とした精神機能障害評価票の作成	老年精神医学雑誌. 1991; 2(10): 1217-1222.	本間 昭 ほか	国内／参考
5.4.55	Behave-AD: A clinical rating scale for the assessment of pharmacologically remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease	ed. Altman HJ Alzheimer's disease: problems, prospects, and perspectives. Plenum press; 1987. p.1-16.	Reisberg B et al.	海外／参考
5.4.56	Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: Phenomenology and treatment	J Clin Psychiatry. May 1987; 48(5) Suppl: 9-15.	Reisberg B et al.	海外／参考
5.4.57	日本語版 BEHAVE-AD の信頼性について	老年精神医学雑誌. 1999; 10(7): 825-834.	朝田 隆 ほか	国内／参考
5.4.58	FDA issues public health advisory for antipsychotic drugs used for treatment of behavioral disorders in elderly patients	FDA Talk Paper. Apr 11 2005; T05-13.	FDA	海外／参考

CTD 番号 ／資料番号	資料名	出典（所属）	著者	実施場所／ 資料の種別
5.4.59	Information for healthcare professionals antipsychotics	FDA Alert. Jun 16 2008.	FDA	海外／参考
5.4.60	老年期および初老期に発症する痴呆	DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル. 第1版. 医学書院; 1988. p.110-113.	訳 高橋 三郎	海外／参考
5.4.61	F0 症状性を含む器質性精神障害	ICD-10 精神および行動の障害－臨床記述と診断ガイドライン－. 新訂版. 医学書院; 2007. p.53-68.	監訳 融 道男 ほか	海外／参考
5.4.62	Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: The disability assessment for dementia	Am J Occup Ther. 1999; 53(5): 471-481.	Gélinas I et al.	海外／参考
5.4.63	日常生活動作能力（ADL）を評価するための測度（2）	老年精神医学雑誌. 1996; 7(2): 201-209.	本間 昭	国内／参考
5.4.64	The brief cognitive rating scale (BCRS): Findings in primary degenerative dementia (PDD)	Psychopharmacol Bull. 1983; 19(1): 47-50.	Reisberg B et al.	海外／参考
5.4.65	Brief cognitive rating scale (BCRS)	Psychopharmacol Bull. 1988; 24(4): 629-636.	Reisberg B et al.	海外／参考
5.4.66	Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) 日本版の作成	老年精神医学雑誌. 1992; 3(6): 647-655.	本間 昭 ほか	国内／参考
5.4.67	Behavioural activities in demented geriatric patients Study based on evaluations made by nursing staff members and on patients' scores on a simple psychometric test	Geront Clin. 1974; 16: 185-194.	Ferm L	海外／参考
5.4.68	Some problems of clinical trials in elderly people	Geront Clin. 1961; 3: 247-257.	Robinson RA	海外／参考
5.4.69	痴呆入院患者に対する Critchton 行動評価尺度の利用と妥当性の検討	老年精神医学. 1986; 3(1): 101-107.	北村 俊則 ほか	国内／参考
5.4.70	平成 16 年度 介護給付費実態調査結果の概況	厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/	厚生労働省	国内／参考
5.4.71	平成 18 年度 介護給付費実態調査結果の概況	厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/	厚生労働省	国内／参考

CTD 番号 /資料番号	資料名	出典 (所属)	著者	実施場所/ 資料の種別
5.4.72	平成 20 年度 介護給付費実態調査結果の概況	厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/	厚生労働省	国内/参考
5.4.73	平成 19 年度介護保険事業状況報告 (年報)	厚生労働省ホームページ http://www.mhlw.go.jp/	厚生労働省	国内/参考
5.4.74	認知症に関する意識及び実態調査 報告書 平成 21 年 1 月調査	北九州市保険福祉局ホームページ http://www.city.kitakyushu.jp/file/23020200/nintisvousp/tyousa.pdf	北九州市保険福祉局	国内/参考
5.4.75	Families care: Alzheimer's caregiving in the United States 2004	Alzheimer's Association ホームページ http://www.alz.org/national/documents/report_familiescare.pdf	Alzheimer's Association and National Alliance for Caregiving	海外/参考
5.4.76	Memantine HCL Summary of cardiovascular safety: QT/QTc intervals and other relevant clinical and nonclinical data	社内資料 ()		海外/参考
5.4.77	EPARs for authorised medicinal products for human use Axura H-C-378 Procedural steps taken and scientific information after authorisation	EMA ホームページ http://www.emea.europa.eu	EMA	海外/参考