

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2部 CTDの概要

### 2.4 非臨床試験の概括評価

第一三共株式会社

## 目次

2.4 非臨床試験の概括評価.....	5
2.4.1 非臨床試験計画概略.....	5
2.4.1.1 薬理試験.....	5
2.4.1.1.1 アルツハイマー型認知症（AD）とグルタミン酸.....	5
2.4.1.1.2 効力を裏付ける試験.....	7
2.4.1.1.3 安全性薬理試験.....	8
2.4.1.2 薬物動態試験.....	8
2.4.1.3 毒性試験.....	8
2.4.2 薬理試験.....	10
2.4.2.1 効力を裏付ける試験.....	10
2.4.2.1.1 NMDA 受容体に対する作用.....	10
2.4.2.1.1.1 NMDA 受容体チャンネル親和性と選択性.....	10
2.4.2.1.1.2 NMDA 受容体チャンネル阻害作用.....	10
2.4.2.1.1.3 NMDA 受容体チャンネル阻害作用と LTP 形成抑制作用との比較.....	10
2.4.2.1.2 シナプス可塑性障害に対する作用.....	10
2.4.2.1.2.1 LTP 形成障害抑制作用.....	10
2.4.2.1.2.2 NMDA 誘発学習障害抑制作用.....	11
2.4.2.1.3 神経細胞傷害に対する作用.....	11
2.4.2.1.3.1 神経細胞保護作用.....	11
2.4.2.1.3.2 学習障害抑制作用.....	11
2.4.2.1.4 代謝物の薬理作用.....	12
2.4.2.1.5 まとめ.....	12
2.4.2.2 安全性薬理試験.....	14
2.4.3 薬物動態試験.....	16
2.4.3.1 分析法.....	16
2.4.3.2 吸収.....	16
2.4.3.3 分布.....	17
2.4.3.4 代謝.....	17
2.4.3.5 排泄.....	19
2.4.3.6 薬物相互作用.....	19
2.4.4 毒性試験.....	20
2.4.4.1 単回投与毒性.....	20
2.4.4.2 反復投与毒性.....	20
2.4.4.3 遺伝毒性.....	21
2.4.4.4 がん原性.....	21

2.4.4.5 生殖発生毒性.....	22
2.4.4.6 眼における病変.....	22
2.4.4.7 腎臓の変化.....	24
2.4.4.8 神経細胞に対する影響.....	24
2.4.4.9 身体依存形成.....	25
2.4.4.10 免疫系に及ぼす影響.....	26
2.4.4.11 リン脂質代謝異常.....	26
2.4.4.12 代謝物の毒性.....	27
2.4.4.13 製剤中の類縁物質の安全性.....	27
2.4.4.14 原薬中の類縁物質の安全性.....	27
2.4.5 総括及び結論.....	27
2.4.6 参考文献一覧.....	30

## 略語一覧表

略語	英語名	和名又は内容説明
A $\beta$	Amyloid-beta	アミロイドベータ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病(アルツハイマー型認知症)
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid	アルファ-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオン酸
AUC	Area under the plasma (tissue) concentration time curve	血漿(組織)中濃度 - 時間曲線下面積
CAD	Cationic amphiphilic drug	陽イオン性両親媒性剤
ChAT	Choline acetyltransferase	コリンアセチルトランスフェラーゼ
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPN	Chronic progressive nephropathy	慢性進行性腎症
ED <sub>50</sub>	50% effective dose	50%有効量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
F <sub>1</sub>	1st filial generation	第一世代
GABA	Gamma-aminobutyric acid	ガンマ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%抑制濃度
K <sub>i</sub>	Inhibition constant	阻害定数
LTP	Long-term potentiation	長期増強
MK-801	(+)-10,11-Dihydro-5-methyl-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5,10-imine	NMDA 受容体チャネル拮抗薬
NMDA	N-methyl-D-aspartate	N-メチル-D-アスパラギン酸
nbM	Nucleus basalis magnocellularis	前脳基底部
PCP	Phenyl-cyclohexyl-piperidine (Phencyclidine)	フェンシクリジン
QTc	Corrected QT interval of the electrocardiogram	心拍数で補正した心電図 QT 間隔
t <sub>1/2</sub>	Half-life	消失半減期

## 2.4 非臨床試験の概括評価

メマンチン塩酸塩 (3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylamine monohydrochloride) は Merz + Co. GmbH & Co. (現 Merz Pharmaceuticals GmbH、以下、Merz 社) で開発され、ドパミン遊離促進作用を主作用とし、(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、又は認知症候群、(3)脳・脊髄性痙性麻痺、のすべて、又は一部を適応疾患として、1999年よりドイツを含め世界各国で市販されてきた。

1999年にメマンチン塩酸塩が非臨床の*in vitro*試験においてドパミン遊離促進作用を示す濃度の約100分の1の濃度<sup>1)</sup>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、認知症患者に対する治療薬としての開発研究が開始された。その結果、海外においては2002年5月に欧州医薬品庁 (EMA) より「やや高度から高度アルツハイマー型認知症」治療薬として、また、2003年10月には米国食品医薬品局 (FDA) より「中等度から高度アルツハイマー型認知症」治療薬として承認され、更に2005年10月にはEMAより「中等度アルツハイマー型認知症」への適応が追加承認された。

本邦においては、Merz 社より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、Merz 社で実施されたメマンチン塩酸塩の非臨床試験及び臨床試験に加えて、薬理、薬物動態及び毒性に関する非臨床試験、並びにアルツハイマー型認知症に対する臨床試験を追加実施した。

### 2.4.1 非臨床試験計画概略

#### 2.4.1.1 薬理試験

##### 2.4.1.1.1 アルツハイマー型認知症 (AD) とグルタミン酸

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。その一方で、過剰なグルタミン酸は神経細胞毒性を示すことが知られており、特にグルタミン酸受容体サブタイプの中でもNMDA受容体チャネルの活性化が関与していると考えられている<sup>2)</sup>。ADの神経変性においてもグルタミン酸による神経細胞毒性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<sup>3)</sup>こと、AD患者脳脊髄液中のグルタミン酸濃度は高く<sup>4),5)</sup>、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<sup>5)</sup>こと、ADの原因物質の一つであるアミロイドベータ (Aβ) がヒト<sup>6)</sup>やラット<sup>7)</sup>の大脳皮質培養神経細胞におけるグルタミン酸による神経細胞毒性を増強すること、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・学習の基本モデルといわれている長期増強 (long-term potentiation : LTP) が阻害されること<sup>8),9)</sup>も報告されており、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、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によって、記憶・学習障害などのADの症状を抑制しうると考えられる。

NMDA受容体は[図 2.4.1.1-1]<sup>10)</sup>に示すようなりガンド依存性イオンチャンネルであり、グルタミン酸やNMDAなどのアゴニストと、グリシンやD-セリンなどのコアゴニスト（アゴニスト応答を増強するリガンド）が細胞外ドメインに存在するそれぞれの結合部位に結合することによりチャンネルが開口し、細胞外から $\text{Na}^+$ や $\text{Ca}^{2+}$ が流入する。また、NMDA受容体チャンネル孔内にはNMDA受容体チャンネル阻害作用を有するフェンシクリジン（phencyclidine：PCP）が結合する部位があり、同様にNMDA受容体チャンネル阻害作用を有するメマンチン（メマンチン塩酸塩の遊離塩基体）及びMK-801はいずれもこのPCP結合部位に結合する。更に、NMDA受容体チャンネルの内因性ブロッカーである $\text{Mg}^{2+}$ はこのPCP結合部位の近傍に結合する。

$\text{Mg}^{2+}$ は細胞膜電位が上昇するとNMDA受容体チャンネルから解離する性質（膜電位依存性）を示すことから、静止膜電位ではチャンネル阻害作用を示し、LTPの誘導において細胞膜電位が一過性に大きく上昇するときには、そのチャンネル阻害が速やかに解除されるため、一時的なNMDA受容体チャンネルの活性化を必要とするLTP形成には影響しない。一方、MK-801のNMDA受容体チャンネル阻害作用にはこのような膜電位依存性がほとんどみられず、細胞膜電位が上昇してもNMDA受容体チャンネルから解離しないことからLTP形成が障害される<sup>11)</sup>。メマンチンのNMDA受容体チャンネル阻害作用の膜電位依存性の強さ、及び受容体チャンネルからの解離速度はMK-801と $\text{Mg}^{2+}$ との間にあり<sup>12)</sup>、この性質によりメマンチンはMK-801のようなLTP形成障害を起こしにくく<sup>11)</sup>、しかもADの病態において持続的に膜電位が上昇したとき、 $\text{Mg}^{2+}$ によるチャンネル阻害が解除されてもなおNMDA受容体チャンネルの過剰な活性化を抑制できる<sup>1)</sup>。したがって、メマンチン塩酸塩は生理的な記憶・学習機能には影響せず、病態特異的にADの症状を抑制することが期待される新しいタイプのNMDA受容体チャンネル拮抗薬であると考えられる。

以上のように、メマンチン塩酸塩は、その特徴的なNMDA受容体チャンネル阻害作用に基づいて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と考えられることから、以下の効力を裏付ける試験を実施した。

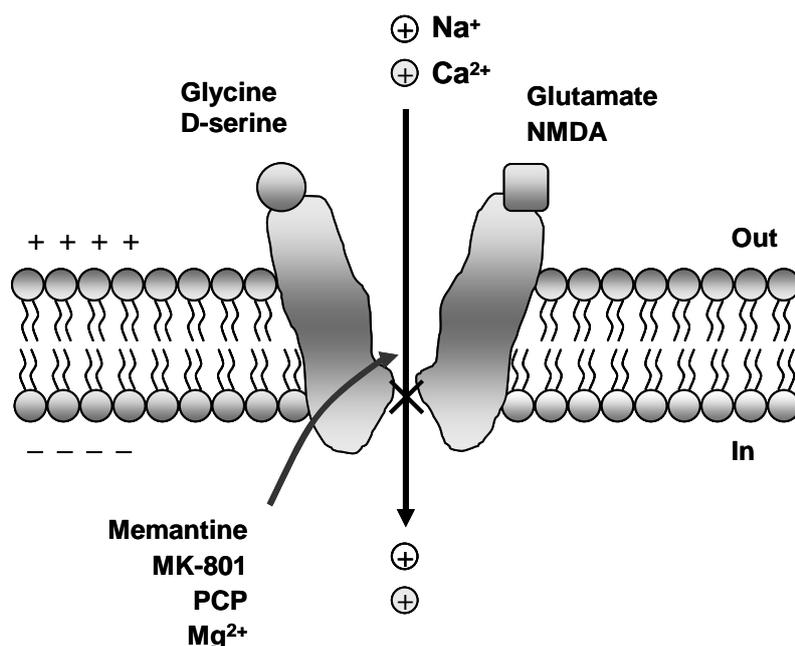


図 2.4.1.1-1 NMDA受容体チャンネルと各種リガンドの結合部位<sup>10)</sup>

グルタミン酸/NMDA、及びグリシン/D-セリンはNMDA受容体チャンネルの細胞外ドメインに存在するそれぞれの結合部位に結合する。一方、メマンチン及びMK-801はチャンネル孔内のPCP結合部位に結合し、Mg<sup>2+</sup>はこのPCP結合部位の近傍に結合する。

[資料番号 4.3.10] の Fig. 2 を改変

#### 2.4.1.1.2 効力を裏付ける試験

Merz社は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受容体チャンネル阻害作用について検討した。また、NMDA受容体チャン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。更に、メマンチンの代謝物についてNMDA受容体チャンネル親和性とNMDA受容体チャンネル電流抑制作用に関する試験を実施した。

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含めて、(1) Aβ<sub>25-35</sub>及びグルタミン酸の併用により惹起される大脳皮質初代培養神経細胞傷害に対する保護作用（*in vitro*）、(2) Aβ<sub>1-40</sub>及びイボテン酸の両側海馬内注入によって惹起される神経細胞傷害並びに学習障害に対する作用についてMK-801並びに既にAD治療薬として上市されているドネペジル塩酸塩（アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、アリセプト<sup>®</sup>）と比較検討した。また、正常ラットの記憶・学習能に対する作用をMK-801と比較検討した。更に各種受容体結合実験を行い、NMDA受容体チャンネルに対する選択性を検討した。なお、効力を裏づける試験の中の*in vivo*試験での投与経路は、ヒトでの薬物動態に近似させるため、経口投与ではなく腹腔内投与若しくは持続皮下投与とした。

### 2.4.1.1.3 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社がマウス、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Good Laboratory Practice (GLP)に準拠して経口投与若しくは十二指腸内投与及び*in vitro*で検討した。また、ヒトether-a-go-go関連遺伝子(hERG)型K<sup>+</sup>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、イヌを用いた検討並びにイヌ26週間反復経口投与毒性試験成績を再解析して評価した。

### 2.4.1.2 薬物動態試験

薬理及び毒性試験に用いた動物種であるマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒヒにメマンチン塩酸塩又は[<sup>14</sup>C]-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[ ]年に日本で実施した。薬物動態試験の実施項目に関して平成[ ]年[ ]月[ ]日に認可法人医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(現 独立行政法人医薬品医療機器総合機構)と[ ]相談を行い、そのときの助言(医機治発第[ ]号、平成[ ]年[ ]月[ ]日付)[資料番号1.13.2.4参照]に従い[ ]。

### 2.4.1.3 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、更にメマンチン塩酸塩が中枢神経作用薬であることから中枢への影響を評価するために、非げっ歯類の動物種としてヒヒを用いて実施した。また、血漿中メマンチン濃度を高いレベルで維持させて毒性評価を行うため、ラットにおける13週間及び52週間反復投与毒性試験は混餌投与により実施した。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。

反復投与毒性試験成績及び薬理作用から、メマンチン塩酸塩の特徴的な毒性プロファイルとして、眼病変、神経細胞に対する影響及び身体依存形成が示唆された。眼病変については、メマンチンがメラニン色素に結合することが確認されているため、メラニン色素を多く含む有色ラットとメラニン色素を有さないアルビノラットを用いて眼に及ぼす病変を中心に毒性変化を比較検討した。神経細胞に対する影響はNMDA受容体チャネル阻害作用に基づくものであり、ラットを用いて強制経口投与、混餌投与及び持続静脈内投与により検討した。依存性については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及び強化効果を評価した。

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*



## 2.4.2 薬理試験

### 2.4.2.1 効力を裏付ける試験

#### 2.4.2.1.1 NMDA受容体に対する作用

##### 2.4.2.1.1.1 NMDA受容体チャネル親和性と選択性

メマンチン塩酸塩は、ラット大脳皮質神経細胞膜画分の NMDA 受容体チャネルの PCP 結合部位に対する [<sup>3</sup>H]-MK-801 の結合に対して濃度依存的な置換活性を示し（50%抑制濃度：IC<sub>50</sub>=1.47 μmol/L、阻害定数：Ki=0.67 μmol/L）、MK-801（解離定数：Kd=0.0041 μmol/L）よりも親和性は低かった [2.6.2.2.1.1 項参照]。そのほかに検討した 60 種類の受容体に対しては、10 μmol/L の濃度でも 50%以上の結合活性を示さず [2.6.2.2.1.2 項参照]、NMDA 受容体チャネル（PCP 結合部位）への結合選択性が示唆された。

##### 2.4.2.1.1.2 NMDA受容体チャネル阻害作用

ラット初代培養海馬神経細胞を用いたホールセルパッチクランプ実験において、メマンチン塩酸塩は、-70 mV の膜電位固定下、NMDA（200 μmol/L、D-セリン 10 μmol/L 存在下）により誘発される電流に対して濃度依存的な抑制作用（IC<sub>50</sub>=1.56 μmol/L）を示した。この作用は発現及び消失が速やかであり、膜電位が浅くなるほど抑制率が小さくなる膜電位依存性を示した。また、alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA)（100 μmol/L）及び gamma-aminobutyric acid (GABA)（10 μmol/L）誘発電流に対しては 30 μmol/L でも影響しなかった [2.6.2.2.1.3 項参照]。

##### 2.4.2.1.1.3 NMDA受容体チャネル阻害作用とLTP形成抑制作用との比較

メマンチン塩酸塩はラット海馬スライス標本における LTP 形成に対して抑制作用を示したが、その IC<sub>50</sub> 値（11.6 μmol/L）とラット培養上丘神経細胞における NMDA 誘発電流抑制作用の IC<sub>50</sub> 値（2.2 μmol/L、-70 mV の細胞膜電位固定下）には乖離がみられた。-70 mV から -20 mV 付近までの膜電位において、NMDA 誘発電流抑制作用の IC<sub>50</sub> 値は LTP 形成抑制作用の IC<sub>50</sub> 値を下回っており、メマンチン塩酸塩は NMDA 誘発電流を抑制する濃度で LTP 形成に与える影響は少ないことが示唆された [2.6.2.2.1.4 項参照]。一方、MK-801 は -70 mV 以上の膜電位において NMDA 誘発電流抑制作用の IC<sub>50</sub> 値が LTP 形成抑制作用の IC<sub>50</sub> 値（0.13 μmol/L）を上回っており、NMDA 誘発電流を抑制する濃度で LTP 形成を抑制すると考えられた [2.6.2.2.1.4 項参照]。

#### 2.4.2.1.2 シナプス可塑性障害に対する作用

##### 2.4.2.1.2.1 LTP形成障害抑制作用

ラット海馬スライス標本において、細胞外 Mg<sup>2+</sup>濃度を 1 mmol/L から 10 μmol/L に低下させると、内因性のグルタミン酸によって NMDA 受容体チャネルの活性化が持続的に亢進することにより LTP 形成が障害された。この LTP 形成障害に対して、メマンチン塩酸塩は 1 及び 10 μmol/L の濃度で抑制作用を示した [2.6.2.2.2.1.1 項参照]。また、集合興奮性

シナプス後電位を可逆的に抑制する濃度（10  $\mu\text{mol/L}$ ）の NMDA を添加した場合も、LTP 形成は障害されたが、これに対してもメマンチン塩酸塩は 1  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で抑制した [2.6.2.2.2.1.2 項参照]。

#### 2.4.2.1.2.2 NMDA誘発学習障害抑制作用

NMDA (25 mg/kg) をラットに腹腔内投与することにより惹起される、神経細胞傷害によらない学習障害に対して、メマンチン塩酸塩は 2.5 及び 5 mg/kg を NMDA と同時に腹腔内投与することにより抑制作用を示した [2.6.2.2.2.1 項参照]。

#### 2.4.2.1.3 神経細胞傷害に対する作用

##### 2.4.2.1.3.1 神経細胞保護作用

ラット初代培養大脳皮質神経細胞において、それぞれ単独では神経細胞傷害を起こさない濃度の  $\text{A}\beta_{25-35}$  (1  $\mu\text{mol/L}$ ) (神経毒性の発現に必要な最小の  $\text{A}\beta$  フラグメント) 及びグルタミン酸 (50  $\mu\text{mol/L}$ ) を 2 日間間隔で添加することにより惹起した神経細胞傷害に対して、メマンチン塩酸塩は保護作用 ( $\text{IC}_{50}=0.13 \mu\text{mol/L}$ ) を示した [2.6.2.2.3.1.1 項参照]。また、ラット初代培養大脳皮質神経細胞におけるグルタミン酸 (100  $\mu\text{mol/L}$ ) による神経細胞傷害に対して、メマンチン塩酸塩は保護作用 ( $\text{IC}_{50}=1.66 \mu\text{mol/L}$ ) を示した [2.6.2.2.3.1.2 項参照]。更に、ラットの前脳基底核 (nucleus basalis magnocellularis: nbM) に NMDA (15 mmol/L、0.5  $\mu\text{L}$ ) を注入して惹起される大脳皮質のコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性低下に対して、メマンチン塩酸塩は腹腔内投与で抑制作用を示し、その 50%有効濃度 ( $\text{ED}_{50}$ ) は 2.81 mg/kg であった [2.6.2.2.3.1.3 項参照]。

##### 2.4.2.1.3.2 学習障害抑制作用

ラット両側海馬内に脳内の主要  $\text{A}\beta$  フラグメントである  $\text{A}\beta_{1-40}$  (4  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、1  $\mu\text{L}$ ) を注入し、2 日後に NMDA 受容体チャネルアゴニストであるイボテン酸 (0.6  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、0.5  $\mu\text{L}$ ) を同部位に注入することによって惹起される神経細胞傷害及び水迷路学習障害に対して、メマンチン塩酸塩は 10 及び 20 mg/kg/日を  $\text{A}\beta_{1-40}$  注入 24 時間前から 6 週間持続皮下投与することにより、神経細胞保護作用と学習障害抑制作用を示した。投与期間中のメマンチン塩酸塩 10 及び 20 mg/kg/日投与群の血漿中濃度はそれぞれ 51.5~64.0 ng/mL (0.28~0.35  $\mu\text{mol/L}$ )、150.2~198.7 ng/mL (0.83~1.09  $\mu\text{mol/L}$ ) であった。なお、MK-801 (0.624 mg/kg/日) は同様の処置によって神経細胞保護作用を示したにもかかわらず、学習障害を抑制せずにむしろ増悪した。一方、ドネペジル塩酸塩は  $\blacksquare$  mg/kg を学習実験の 60 分前に経口投与することにより学習障害を改善する傾向がみられたが、有意な作用ではなく、神経細胞保護も示さなかった [2.6.2.2.3.2.1 項参照]。

一方、神経細胞保護作用を示した用量のメマンチン塩酸塩及び MK-801 の学習行動に及ぼす作用を、正常ラットの水迷路学習課題を用いて比較検討した結果、メマンチン塩酸塩 (20 mg/kg/日、10 日間持続皮下投与) は影響を及ぼさなかったが、MK-801 (0.624 mg/kg/

日、10日間持続皮下投与)は学習障害を惹起した [2.6.2.2.3.2.2 項参照]。

#### 2.4.2.1.4 代謝物の薬理作用

メマンチンの代謝物について、NMDA 受容体チャネル結合置換活性 [2.6.2.2.4.1 項参照] 及び NMDA 受容体チャネル阻害活性 [2.6.2.2.4.2 項参照] を測定した。代謝物の中で [ ] が最も強い NMDA 受容体チャネル結合置換活性を示した ( $IC_{50}=19.95 \mu\text{mol/L}$ 、 $K_i=9.07 \mu\text{mol/L}$ ) が、その強さはメマンチン塩酸塩の 1/10 以下であった。また、 [ ] を含む 4 化合物の NMDA 誘発電流抑制作用はいずれも弱いものであった ( $IC_{50}>30 \mu\text{mol/L}$ )。

#### 2.4.2.1.5 まとめ

- (1) 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、受容体チャネルとの結合・解離速度が速く、その作用は膜電位依存性を示すという特徴を有していた。
- (2) メマンチン塩酸塩は、薬効濃度 (約  $1 \mu\text{mol/L}$ ) では LTP にほとんど影響しないことが示唆された。これは LTP の誘導において細胞膜電位が一過性に大きく上昇するときには、メマンチンがその NMDA 受容体チャネル阻害作用の膜電位依存性と速い解離速度により NMDA 受容体チャネルから速やかに解離するためと考えられる [図 2.4.2.1-1 参照]。
- (3) メマンチン塩酸塩は、神経細胞傷害と関係のない、持続的な NMDA 受容体チャネルの活性化による LTP 形成障害や学習障害を抑制したことから、AD においても神経変性によらない認知機能の低下に対する治療効果が期待される。この作用はメマンチンが、NMDA 受容体チャネルの持続的な活性化によって増大するシナプティックノイズを抑制し、正常なシナプス可塑性形成の障害となるシグナル/ノイズ比の低下を解消した結果と考えられる [図 2.4.2.1-2 参照]。
- (4) メマンチン塩酸塩は、 $A\beta$  及びイボテン酸によって惹起される *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したことから、AD の神経変性による認知機能の低下を含む脳機能障害に対して治療効果が期待される。
- (5) メマンチン塩酸塩は、神経細胞保護作用を示した用量で、MK-801 でみられるような正常動物における学習障害を惹起しなかった。
- (6) メマンチンの代謝物の NMDA 受容体チャネル結合親和性、及び NMDA 受容体チャネル電流に対する抑制作用はメマンチン塩酸塩に比べて弱く、メマンチン塩酸塩の薬効量において、これら代謝物は NMDA 受容体チャネル拮抗薬として寄与しないと考えられた。

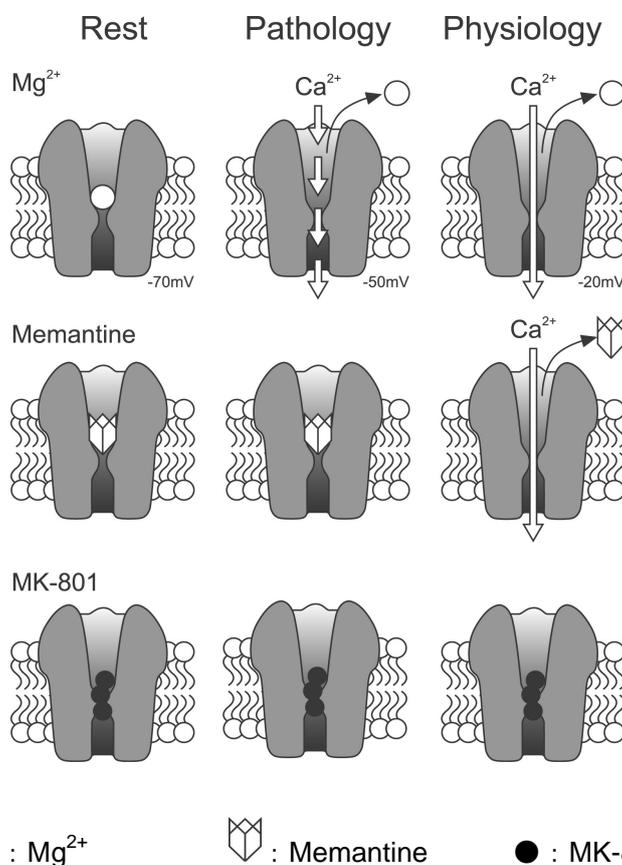


図 2.4.2.1-1 病態及び生理的状態におけるメマンチン、Mg<sup>2+</sup>及びMK-801のNMDA受容体チャネル阻害様式の違い<sup>1)</sup>

メマンチンの NMDA 受容体チャネル阻害作用の膜電位依存性の強さ、及び受容体からの解離速度は Mg<sup>2+</sup> と MK-801 の間にあり、この性質によりメマンチンは病態特異的な NMDA 受容体チャネル阻害作用を示すと考えられる。

- Rest :** 静止時のシナプス後膜電位は-70 mV 程度と想定され、この状態では NMDA 受容体チャネルは Mg<sup>2+</sup>、メマンチン及び MK-801 のいずれによってもブロックされている。
- Pathology :** AD の病態においてシナプス間隙のグルタミン酸濃度が持続的に上昇するときにはシナプス後膜電位は-50 mV 程度に上昇する。この条件では、Mg<sup>2+</sup>がそのチャネル阻害作用の強い膜電位依存性により NMDA チャネル受容体から解離し、グルタミン酸による受容体活性化に伴う細胞内への Ca<sup>2+</sup>流入などを介して細胞傷害、並びにシナプティックノイズが惹起される。一方、メマンチン及び MK-801 は、この程度の脱分極では NMDA 受容体チャネルから解離することはなく、グルタミン酸による細胞傷害やシナプティックノイズを抑制する。
- Physiology :** 生理的に LTP のようなシナプス可塑性変化を誘導する伝達シグナルが伝わると一過性に高濃度のグルタミン酸が遊離し、シナプス後膜電位が-20 mV 程度にまで上昇する。この強い脱分極条件では、メマンチンがその作用の膜電位依存性と速い解離速度により NMDA 受容体チャネルから速やかに解離し、一時的な NMDA 受容体チャネルの活性化を必要とする LTP 形成には影響しない。一方、MK-801 はこの状態においても NMDA 受容体チャネルから解離せず、LTP 形成を妨げる。

[資料番号 4.3.1] の Fig. 6 を改変

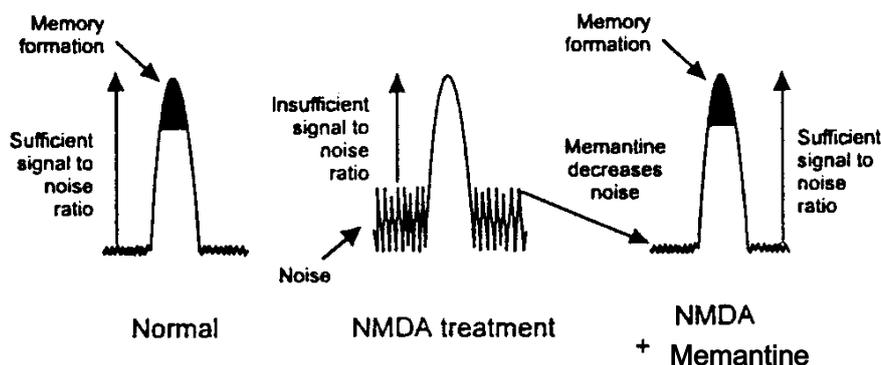


図 2.4.2.1-2 シナプティックノイズの上昇時におけるNMDA受容体チャンネルに対するメマンチンの作用と認知機能改善作用（仮説）<sup>1)</sup>

持続的な NMDA 受容体チャンネルの活性化により、シナプティックノイズが増大した状態では、LTP のようなシナプス可塑性変化を誘導する伝達シグナルがノイズに隠れてしまい、情報が伝わり難くなる（シグナル/ノイズ比の低下）。メマンチンはそのシナプティックノイズを解消し、正常なシナプス可塑性変化の誘導を回復することによって、認知機能改善作用を示す。

#### 2.4.2.2 安全性薬理試験

メマンチン塩酸塩は中枢神経系の作用として神経薬理学的反応性の低下（Irwin 法）、自発運動量増加、ヘキソバルビタール誘発睡眠時間延長、電撃痙攣抑制、ペンテトラゾール誘発痙攣増強、酢酸ライジング試験での鎮痛作用及びレセルピン誘発体温低下抑制、など [2.6.2.4.1 項参照]、呼吸・循環器系において心拍出量及び一回拍出量の減少、左心室収縮期圧低下 [2.6.2.4.2 項参照]、自律神経系において摘出回腸収縮及びアゴニストによる収縮の抑制 [2.6.2.4.3 項参照]、消化器系において腸管輸送能抑制 [2.6.2.4.4 項参照]、泌尿器系において電解質排泄量及び尿量の増加 [2.6.2.4.5 項参照] を示した。しかし、これらのほとんどは高い血漿中濃度 (*in vivo*) 若しくは高濃度 (*in vitro*) で認められた反応であり、薬効用量（血漿中濃度：約 1  $\mu\text{mol/L}$ =179 ng/mL） [2.6.2.2.3.2 項参照] では問題となる可能性は低いと考えられた。

メマンチン塩酸塩の催不整脈作用の有無について、*in vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験及び臨床試験成績から検討した。hERG 型  $\text{K}^+$ チャンネルを発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞において、メマンチンは 100  $\mu\text{mol/L}$  (17.9  $\mu\text{g/mL}$ ) で膜電位変化や  $\text{K}^+$ チャンネル電流を軽度抑制した。本作用は極めて弱く、ここで用いられた濃度は NMDA 受容体チャンネル阻害作用発現量 ( $\text{IC}_{50}$  値：1.56  $\mu\text{mol/L}$ ) [2.6.2.2.1.3 項参照]、若しくは臨床有効血漿中濃度 (149 ng/mL、後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期)、 [2.7.6.19.4 項参照]) と比較して約 60~120 倍高い値であった。一方、ビーグル犬を用いた心電図評価では、28 日間反復経口投与 (10 mg/kg/日の最終投与後 4 時間の血漿中濃度：918 ng/mL) [2.6.2.4.2 項参照] 及び 26 週間反復経口投与毒性試験 (18 mg/kg/日 経口投与時の最高血漿中濃度 ( $\text{C}_{\text{max}}$ )：1264/1288 (雄/雌) ng/mL) [2.6.6.3.4 項参照] において、メマンチン塩酸塩投与による心電図 QT/QTc 間隔への影響は認められなかった。以上の成績からメマンチン塩

酸塩が不整脈を惹起することはないと推察した。なお、国内の二重盲検群間比較試験において投与期間中の心電図所見に臨床上問題となるような変化は認められておらず、更に、海外においてメマンチン塩酸塩の二重盲検群間比較試験（対象はAD以外を含む）でレトロスペクティブに心機能（心電図）に対する影響を解析したところ、QT/QTc 間隔への影響はメマンチン塩酸塩群とプラセボ群で差がなく、催不整脈作用は認められていない [2.7.4.4.2 項参照]。

### 2.4.3 薬物動態試験

#### 2.4.3.1 分析法

メマンチン及び代謝物は試料を前処理した後、ガスクロマトグラフィー質量分析又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析を用いて測定した。試料中の放射能は試料を直接又は可溶化した後、液体シンチレーション計測法により測定した。一部の試料については試料を燃焼した後、放射性の二酸化炭素を捕集して液体シンチレーション計測法により放射能を測定した。全身オートラジオグラフィーにおいて、放射能はオートラジオグラムを画像処理して測定した。

#### 2.4.3.2 吸収

雄性ラットにメマンチン塩酸塩の 25 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中メマンチン濃度は投与後 0.5 時間に  $C_{max}$  (1040 ng/mL) に達した。消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 5.74 時間であった。 $C_{max}$  及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は投与量 (25、50 及び 100 mg/kg) に伴って増加した。雌の AUC は雄の約 1.5 倍であり、雌雄の血漿中濃度に差が認められた [2.6.4.3.2 項参照]。ラットにメマンチン塩酸塩を 52 週間混餌投与したとき、投与期間中の血清中メマンチン濃度は徐々に増大し、高用量 (雄 70、雌 50 mg/kg/日) では 26 週以後も増大したが、低 (雄 20、雌 15 mg/kg/日) 及び中用量 (雄 40、雌 30 mg/kg/日) では投与 26 週で一定に達した。血清中濃度の増大比は用量が増すほど増大する傾向を示した [2.6.4.3.4 項参照]。

ウサギにメマンチン塩酸塩の 3 mg/kg/日を 13 日間反復経口投与したとき、初回投与日の血漿中メマンチン濃度は投与後 1.2 時間に  $C_{max}$  (271.5 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  は 3.28 時間であった。 $C_{max}$  及び AUC は投与量 (3、10 及び 30 mg/kg/日) にほぼ比例して増加した。投与 13 日の血漿中メマンチン濃度は初回投与日とほぼ同じであり、血漿中メマンチン濃度推移に反復投与の影響は認められなかった [2.6.4.3.5 項参照]。

雌雄のイヌにメマンチン塩酸塩の最終投与量が 9 及び 18 mg/kg/日となるように 15 日間漸増させながら反復経口投与したとき、9 mg/kg/日 (雄) の最終投与日の血漿中メマンチン濃度は投与後 1.3 時間に  $C_{max}$  (755.0 ng/mL) に達し、 $t_{1/2}$  は 6.41 時間であった。 $C_{max}$  及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。血漿中メマンチン濃度に雌雄の差はみられなかった [2.6.4.3.6 項参照]。イヌにメマンチン塩酸塩の最終投与量が投与第 13 週までに 3、9 及び 18 mg/kg/日になるように漸増させて 26 週間反復経口投与したとき、投与第 13 週以後の血漿中メマンチン濃度は全ての用量でほぼ一定の値を示した [2.6.4.3.7 項参照]。

雌雄のヒヒにメマンチン塩酸塩の 8 mg/kg/日を 14 日間反復経口投与したとき、投与 12 日の血漿中メマンチン濃度の  $C_{max}$  及び AUC は初回投与日より高かったが、最高血漿中濃度到達時間及び  $t_{1/2}$  は初回投与日と同じ程度であった。血漿中メマンチン濃度に雌雄の差は認められなかった [2.6.4.3.10 項参照]。ヒヒにメマンチン塩酸塩の 2、4 及び 8 mg/kg/日を 1 日 1 回、52 週間反復経口投与したとき、投与期間中の血漿中メマンチン濃度は全ての用量でほぼ一定の値を示した [2.6.4.3.11 項参照]。

ラット及びヒヒに $^{14}\text{C}$ -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 [2.6.4.6 項参照]。

#### 2.4.3.3 分布

ラットに $^{14}\text{C}$ -メマンチン塩酸塩の 80 mg/kg を単回経口投与したとき、ほとんどの組織において放射能濃度は投与後 1~6 時間に最高濃度に達した後、漸次減少し投与後 4 日には放射能は検出限界以下となった。骨を除くほとんどの組織において放射能濃度は血液よりも高く、なかでも消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓で高かった [2.6.4.4.1.1 項参照]。雌雄のラットにメマンチン塩酸塩の 30 mg/kg/日を 29 日間混餌投与し、最終投与日に脳内及び血漿中メマンチン濃度を測定した。脳内メマンチンの AUC は血漿中メマンチンの AUC に対して雄で 18 倍、雌で 25 倍であった [2.6.4.4.1.3 項参照]。ラットにメマンチン塩酸塩の 70 mg/kg/日を雄に、50 mg/kg/日を雌にそれぞれ 52 週間混餌投与したとき、投与終了時における雄の組織中メマンチン濃度は肺及び腎臓で高く、次いで脾臓、涙腺及び唾液腺であった。雌における組織中メマンチン濃度も雄とほぼ変わらなかった [2.6.4.4.1.4 項参照]。In vitro において合成メラニンに対するメマンチンの親和性を検討したところ、メマンチンはメラニンに親和性を示した [2.6.4.4.2.3 項参照]。有色ラットに $^{14}\text{C}$ -メマンチン塩酸塩の 80 mg/kg を単回経口投与したとき、眼からの放射能の消失はアルビノラットより遅かった。眼の放射能は、主にブドウ膜に分布した [2.6.4.4.2.1 項参照]。アルビノラット及び有色ラットにメマンチン塩酸塩の 80、120 及び 180 mg/kg/日を 6 週間混餌投与したとき、剖検時における眼組織中のメマンチン濃度は虹彩を除き両系統のラット間で明らかな差は認められなかったが、アルビノラットと比較して有色ラットの値はやや高い傾向を示した [2.6.4.4.2.2 項参照]。

ヒヒにメマンチン塩酸塩の 2、4 及び 8 mg/kg/日を 1 日 1 回、52 週間反復経口投与したとき、投与終了時における高用量群の雄における組織中メマンチン濃度は肺及び眼で高く、雌における組織中メマンチン濃度も雄とほぼ変わらなかった [2.6.4.4.3.1 項参照]。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒヒ血漿に対するメマンチンのたん白結合率は約 34~46%であり、結合率に種差及び濃度依存性は認められなかった [2.6.4.4.4 項参照]。妊娠中のウサギに $^{14}\text{C}$ -メマンチン塩酸塩の 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した [2.6.4.4.6 項参照]。

#### 2.4.3.4 代謝

メマンチン塩酸塩をマウス、ラット、ヒヒ及びヒトに経口投与したとき、分子内の第 1 級、2 級及び 3 級炭素の水酸化体、アミノ基の酸化体及びアミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体 (グルダントン体) などの多種類の代謝物が尿中に検出された [図 2.4.3.4-1 参照]。いずれの動物種においてもほとんど同じ種類の代謝物が検出されたが、動物種によりそれぞれの代謝物の生成量に違いが認められた。尿中の主代謝物は、マウス及びラットでは 3-ヒドロキシメチル体であり、ヒヒでは 1-ニトロ-7-ヒドロキシ体の異性体

であり、ヒトではグルダントン体であった。ヒトではグルダントン体に次いで6-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体が多かった [2.6.4.5.2 項参照]。

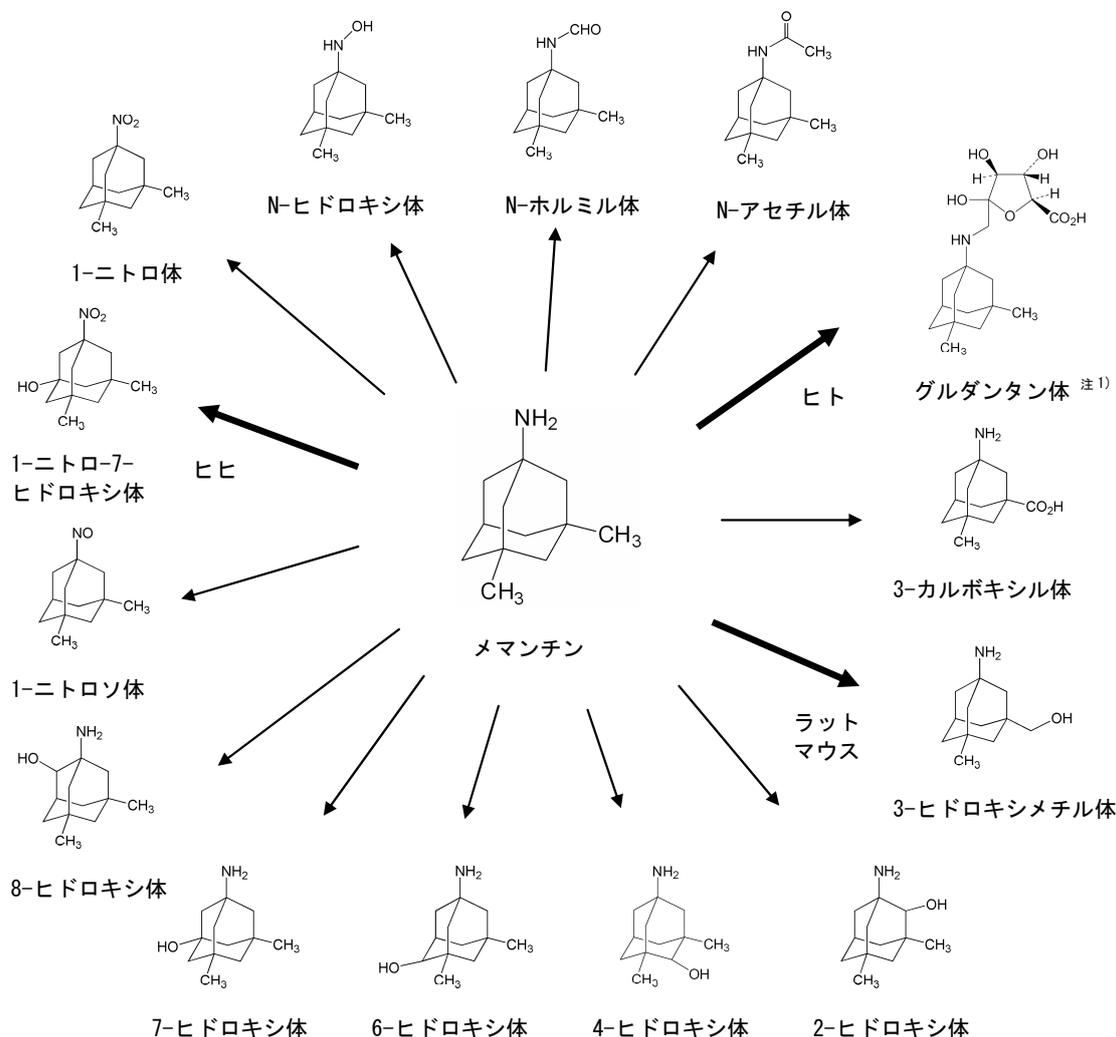


図 2.4.3.4-1 メマンチンのマウス、ラット、ヒヒ及びヒトにおける代謝物

太線矢印は各動物及びヒトにおける主代謝物を示す。

注1) グルダントン体：アミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体

[資料番号 4.2.2.4.4] の Fig.2 を改変

実験動物及びヒトにメマンチン塩酸塩を経口投与したときの尿中に排泄されたメマンチン及び代謝物を測定したところ、メマンチンの占める割合はマウス及びヒトで高く、ラット及びヒヒで低かった。更にラット、ヒヒ及びヒトに<sup>14</sup>C-メマンチン塩酸塩又はメマンチン塩酸塩を経口投与し、血漿又は血液中の放射能濃度及びメマンチン濃度を比較したとき、ラット及びヒヒでは投与直後から放射能濃度はメマンチン濃度よりも3~11倍高かったが、ヒトでは放射能濃度はメマンチン濃度とほぼ等しかったことから、メマンチンはラット及びヒヒでは初回通過効果を受けやすく、ヒトでは受けにくいと推察された [2.6.4.5.3 項参

照]。ラットにメマンチン塩酸塩の 12 mg/kg/日を 3 日間反復腹腔内投与して肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討した結果、肝ミクロソーム中のチトクローム P450 比含量、エトキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性、ペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化活性及びアミノピリン N-脱メチル化活性は、生理食塩液投与群と同じ程度であったことから、メマンチン塩酸塩をラットに反復投与しても肝薬物代謝酵素はほとんど誘導されないと考えられた [2.6.4.5.4 項参照]。

#### 2.4.3.5 排泄

ラットに<sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩の 0.5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの放射能の尿中排泄率は 78.1%、糞中排泄率は 14.0%であった [2.6.4.6.2 項参照]。ヒヒに<sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩の 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 4 日までに投与放射能の 58.0%が尿中に、投与後 3 日までに 10.3%が糞中に排泄された。投与後 24 時間までの尿中放射能のうち 9%がメマンチンであった [2.6.4.6.3 項参照]。マウスに <sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩の 10 mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与後 4 時間までに放射能の 1.43%が胆汁に回収された [2.6.4.6.4 項参照]。授乳期のラットに<sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩の 7.22 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は血漿中濃度の 3~4 倍であった [2.6.4.6.5 項参照]。イヌにメマンチン塩酸塩の最終投与量が 9 及び 18 mg/kg/日になるように 15 日間漸増させながら反復経口投与したとき、最終投与日の涙液中メマンチン濃度は血漿中濃度の 1.3~4.7 倍であった [2.6.4.6.6 項参照]。

#### 2.4.3.6 薬物相互作用

動物における試験は実施していない。ヒトにおいて数種の薬物を用いて薬物動態学的な薬物相互作用試験が実施されている [2.7.2.2 項参照]。

## 2.4.4 毒性試験

### 2.4.4.1 単回投与毒性

単回強制経口投与による概略の致死量はマウスで 420 mg/kg、ラットで 300 mg/kg、イヌでは雄で 50 mg/kg、雌で 75 mg/kg であった。ラット及びマウスでは、歩行異常、振戦、伏臥及び呼吸緩徐が観察された [2.6.6.2.1, 2.6.6.2.2 項参照]。イヌでは、協調性障害、振戦、痙攣、反射の消失などが観察された [2.6.6.2.3 項参照]。

### 2.4.4.2 反復投与毒性

ラット 13 週間混餌投与毒性試験では、135/120 (雄/雌) mg/kg/日以上で死亡/切迫殺例が認められた。40/30 (雄/雌) mg/kg/日以上に体重の増加抑制、脾臓重量の低下が、90/75 (雄/雌) mg/kg/日以上にリンパ球比率の低下、肺に泡沫状マクロファージが、135/120 (雄/雌) mg/kg/日以上に眼病変が認められたため、無毒性量は 40/30 (雄/雌) mg/kg/日未満と判断した。しかし、40/30 (雄/雌) mg/kg/日で認められた変化は軽度であったことから同用量は最大耐量と考えられた [2.6.6.3.1 項参照]。ラット 26 週間反復強制経口投与毒性試験では、20 mg/kg/日以上雄及び 40 mg/kg/日の雌で脾臓重量が低下したことから、無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 20 mg/kg/日と判断した [2.6.6.3.2 項参照]。ラット 52 週間混餌投与毒性試験では、低用量である 20/15 (雄/雌) mg/kg/日で間質性腎炎及び腎乳頭の石灰化が高頻度に認められたため、無毒性量は 20/15 (雄/雌) mg/kg/日未満と判断した。しかし、それらの変化がおおむね軽度であったこと、及びラットがん原性試験の 10 mg/kg/日で腎臓に本薬由来の器質的変化が認められなかったことから、ラットの長期間混餌投与における無毒性量は 10 mg/kg/日と推定した [2.6.6.3.3 項参照]。イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験では、18 mg/kg/日の雄 2 例が痙攣、協調性障害及び頻呼吸、脱力などの症状を呈し、切迫殺若しくは死亡したため、無毒性量は 9 mg/kg/日と判断した [2.6.6.3.4 項参照]。ヒヒの 13 週間及び 52 週間反復経口投与毒性試験において、2 mg/kg/日以上の雌雄に行動性の低下、うずくまりなどが、4 mg/kg/日以上で投与初期に軽度の体重減少が認められたため、無毒性量は 2 mg/kg/日未満と判断した。しかし、観察された症状はいずれもメマンチンの中枢性の薬理作用に基づく変化と考えられ、反復投与による症状の増悪は認められず、8 mg/kg/日でも機能的及び器質的な変化がみられなかったこと及び体重減少も一過性で軽度であったことから、高用量である 8 mg/kg/日における忍容性に問題はないと考えられた [2.6.6.3.5, 2.6.6.3.6 項参照]。

以上の結果から、メマンチン塩酸塩の反復投与における主な毒性変化は眼毒性と腎毒性であることが示唆された。上記の反復投与毒性試験における無毒性量又は最大耐量の血漿（又は血清）中濃度とヒトの臨床用量（20 mg/日）における血漿中メマンチン濃度（149 ± 45 ng/mL、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）、[2.7.6.19.4 項参照]）を [表 2.4.4.2-1] に示す。

表 2.4.4.2-1 各種反復投与毒性試験における無毒性量又は最大耐量の血漿（又は血清）中濃度と臨床投与量における血漿中メマンチン濃度

試験種		無毒性量		最大耐量		臨床投与量 (20 mg/日) の血漿中濃度 (ng/mL) <sup>a)</sup>
		投与量 (mg/kg/ 日)	血漿（又は血 清）中濃度 (ng/mL)	投与量 (mg/kg/ 日)	血漿（又は血 清）中濃度 (ng/mL)	
ラット 13 週間混餌投 与毒性試験 [2.6.6.3.1 項参照]	雄	-	-	40	584 <sup>b)</sup>	149
	雌	-	-	30	571 <sup>b)</sup>	
ラット 26 週間反復強 制経口投与毒性試験 [2.6.6.3.2 項参照]	雄	10	806 <sup>c)</sup>	-	-	
	雌	20	2063 <sup>c)</sup>	-	-	
ラット長期間混餌投 与毒性試験 [2.6.6.3.3 項参照]	雄	10 (推定)	80~100 <sup>d)</sup>	-	-	
	雌	10 (推定)	80~100 <sup>d)</sup>	-	-	
イヌ 26 週間反復経口 投与毒性試験 [2.6.6.3.4 項参照]	雄	9	644 <sup>e)</sup>	-	-	
	雌	9	531 <sup>e)</sup>	-	-	
ヒヒ 13 週間反復経口 投与毒性試験 [2.6.6.3.5 項参照]	雄	-	-	8 <sup>f)</sup>	500~600 <sup>g)</sup>	
	雌	-	-	8 <sup>f)</sup>		
ヒヒ 52 週間反復経口 投与毒性試験 [2.6.6.3.6 項参照]	雄	-	-	8 <sup>f)</sup>	500~600 <sup>g)</sup>	
	雌	-	-	8 <sup>f)</sup>		

- : 未確定又は未定義又は未測定

a) 後期第 II 相試験 (IE2101 二重盲検期) [2.7.6.19.4 項参照]

b) 投与期間終了時の血清中濃度

c) 投与第 26 週の投与後 1 時間における血漿中濃度

d) ラット 52 週間混餌投与毒性試験における 20 mg/kg/日の投与期間終了時の血清中濃度 [2.6.6.3.3 項参照] とラットがん原性試験 (2 年間以上投与) における 10 mg/kg/日の投与期間終了時の血漿中濃度 [2.6.6.5.1.3 項参照] からの推定値

e) 投与第 26 週の C<sub>max</sub>

f) ヒヒの 13 週間及び 52 週間反復投与毒性試験における 8 mg/kg/日の忍容性に問題はないと判断したため、最大耐量の欄に記載した。

g) ヒヒ 14 日間反復経口投与時 (投与第 12 日) の C<sub>max</sub> [2.6.4.3.8 項参照] からの推定値

#### 2.4.4.3 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験 [2.6.6.4.1 項参照]、ほ乳類培養細胞を用いた突然変異試験 [2.6.6.4.2 項参照]、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 [2.6.6.4.3 項参照] 及びマウスを用いた小核試験 [2.6.6.4.4 項参照] において、メマンチン塩酸塩は遺伝毒性を示さなかった。

#### 2.4.4.4 がん原性

マウス [2.6.6.5.1.2 項参照] 及びラット [2.6.6.5.1.3 項参照] に 2 年間以上メマンチン塩酸塩を混餌投与してもがん原性は認められなかった。

#### 2.4.4.5 生殖発生毒性

ラット生殖機能及び受胎能試験では、18 mg/kg/日の強制経口投与で親動物に体重増加抑制及び摂餌量低下が、第一世代 (F<sub>1</sub>) 胎児及び出生児に体重増加抑制が認められた。ただし、18 mg/kg/日でも親動物の生殖機能及び受胎能に影響はなかった。以上から、親動物の生殖機能及び受胎能に対する無毒性量は 18 mg/kg/日、親動物の一般毒性学的無毒性量並びに次世代に対する無毒性量は 6 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.1 項参照]。ラット胚及び胎児発生に関する試験では、6 mg/kg/日以上で母動物に体重減少及び摂餌量の低下が認められたが、18 mg/kg/日でも胎児の発育には影響を及ぼさなかった。6 mg/kg/日の母動物に対する影響は極めて軽度であったことから、母動物に対する無毒性量は 6 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 18 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.2.1 項参照]。ウサギ胚及び胎児発生に関する試験では、30 mg/kg/日で母動物に不安定姿勢、散瞳、円背位、嗜眠が観察され、摂餌量及び体重の減少も認められたが、30 mg/kg/日でも胎児の発育に影響はなかった。母動物に対する無毒性量は 10 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.2.2 項参照]。ラット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では、18 mg/kg/日で母動物に体重減少／増加抑制及び摂餌量低下が、出生児に体重増加抑制が認められたが、出生児の発育分化には影響はなかった。以上から、母動物及び出生児に対する無毒性量は 6 mg/kg/日と判断した [2.6.6.6.3 項参照]。

薬物動態試験において、妊娠ウサギに [<sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行することが示された [2.6.4.4.5 項参照]。また、哺育中のラットに [<sup>14</sup>C]-メマンチン塩酸塩を経口投与したとき、放射能は乳汁中に移行した [2.6.4.6.5 項参照]。

以上のようにメマンチン塩酸塩投与により胎児及び出生児体重の増加抑制が認められたため、妊娠女性又は授乳期の女性に対してはメマンチン塩酸塩の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すべきと考えられた。

#### 2.4.4.6 眼における病変

メマンチンがメラニンに親和性があること [2.6.4.4.2.1 項参照] 及びラット 13 週間混餌投与毒性試験で眼病変が認められたことから、メラニン親和性と眼病変の関係を検討するためにアルビノ及び有色ラットを用いて比較毒性試験を実施した。最初に実施した 6 週間混餌投与比較毒性試験では、120 mg/kg/日以上で、角膜の形成異常、角膜炎及び水晶体の局所混濁が認められ、角膜の病変は有色ラットに、水晶体の混濁はアルビノラットにそれぞれ高頻度で認められた [2.6.6.8.2.1.1 項参照]。また、追加検討のために実施した 6 週間混餌投与による比較毒性試験では、160 mg/kg/日で両系統ともに組織学的な異常を伴わない眼の軽度混濁が認められた [2.6.6.8.2.1.2 項参照]。イヌでは 18 mg/kg/日の反復経口投与により角膜の白濁が認められたが、投与期間中に消失した [2.6.6.8.2.1.3 項参照]。

以上のように、ラットでは 120 mg/kg/日以上混餌投与により角膜及び水晶体に病変が発現することが示唆された。メマンチンはアルビノラットと比較して有色ラットの角膜中により高い濃度で検出されたことから、これら角膜の病変は角膜中の高濃度のメマンチン

が関与している可能性が考えられた。一方、角膜の病変は有色ラットに、水晶体の病変はアルビノラットに高頻度で認められたこと、かつ有色ラットのメラニン含有組織及びその周辺組織に組織学的変化が認められなかったため、メマンチンのメラニン色素に対する親和性が眼病変の発現に関与している可能性は低いと考えられた。更に、ラットの角膜における組織学的変化（角膜上皮細胞の泡沫化、角膜のびらんなど）は角膜上皮側のみに認められたこと、及び眼病変が認められたときの涙液中メマンチン濃度はラットでは約 37 µg/mL [2.6.6.8.2.1.1 項参照]、イヌでは約 2.8 µg/mL ([2.6.5.13 項] の 18 mg/kg/日群における雌雄各 3 例の涙液中濃度の平均値) であった。以上のことから、ラット及びイヌにおける角膜の病変（組織学的変化を含む）はメマンチンの角膜及び涙液中の局所的な高濃度曝露により誘発されたものと推察した。

ヒト（20 mg/日）における涙液中メマンチン濃度は約 395 ng/mL であった（後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）及び長期投与試験（IE2301） [2.7.2.3.1.2 項参照]）。一方、ラット及びイヌで角膜病変が認められなかったときの涙液中メマンチン濃度はそれぞれ約 25 µg/mL [2.6.6.8.2.1.1 項参照] 及び約 1.1 µg/mL ([2.6.5.13 項] の 9 mg/kg/日群における雌雄各 3 例の涙液中濃度の平均値) であった。これらの値を比較すると、ヒトの涙液中メマンチン濃度はラットの約 1/63 倍、イヌの約 1/2 倍であった。また、ヒトにおける角膜中のメマンチン濃度を、ラットと同様に [表 2.6.6.8-1 参照] 涙液中濃度の 2 倍（約 790 ng/g）と仮定して、ラットで角膜に病変が認められなかったときの角膜中のメマンチン濃度（6.6 µg/g [表 2.6.6.8-1 参照]）と比較すると、ヒトの角膜中のメマンチン濃度はラットの約 1/8 と推定される。更に、ラットで角膜の病変が認められなかった 80 mg/kg/日投与時のメマンチンの曝露量（AUC）は約 36000 ng·hr/mL（80 mg/kg/日投与時の有色ラットの血漿中濃度 1.5 µg/mL [表 2.6.6.8-1 参照] に 24 時間に乗じて算出した推定値）となり、臨床投与量の AUC（3576 ng·hr/mL）（ヒトの血漿中濃度（149 ng/mL） [表 2.4.4.2-1 参照] に 24 時間に乗じて算出した推定値）との比較で約 10 倍の安全域が認められた。以上から、ヒトにメマンチン塩酸塩を投与した際に、角膜における病変が発現する可能性は低いと考えられた。

なお、国内臨床試験におけるプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の眼に関する有害事象発現率は同様であり、特に問題は認められていない [2.7.4.2.1.4.1.1 項参照]。

水晶体の混濁については、その所見が限局的であり、組織学的にも水晶体線維に明らかな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る。また、ラットに水晶体の病変が認められなかった 120 mg/kg/日でのメマンチンの曝露量（AUC）は約 76800 ng·hr/mL（120 mg/kg/日投与時のアルビノラットの血漿中濃度 3.2 µg/mL [表 2.6.6.8-1 参照] に 24 時間に乗じて算出した推定値）であり、臨床投与量の AUC（3576 ng·hr/mL）との比較で約 21 倍の安全域が認められた。以上のことから、ヒトで水晶体に対する病変が発現する可能性はほとんどないと考えられた。

なお、国内臨床試験のうち、臨床薬理試験（IE2201） [2.7.6.7 項参照]、第 III 相試験

(IE3501 及び MA3301) [2.7.6.20 及び 2.7.6.21 項参照]、長期投与試験 (MA3302) [2.7.6.31 項参照] では細隙灯顕微鏡による水晶体の異常の有無について検査を行ったが、いずれの試験においても問題はなかった。また、有害事象としては、メマンチン塩酸塩投与群 (10 及び 20 mg/日群) で水晶体混濁が 1 件 (0.1%) に認められたのみであった [2.7.4.2.1.4.1 項参照]。

#### 2.4.4.7 腎臓の変化

ラット 52 週間混餌投与毒性試験では 20/15 (雄/雌) mg/kg/日以上で間質性腎炎及び腎乳頭の石灰化の増加が、40/30 (雄/雌) mg/kg/日以上で腎乳頭の出血及びうっ血の増加が [2.6.6.3.3 項参照]、ラットがん原性試験では、40 (投与第 71 週から 20 に減量) mg/kg/日以上で腎臓髄質の石灰化の増加が認められた [2.6.6.5.1.3 項参照]。

ラット 52 週間混餌投与毒性試験で認められた間質性腎炎、腎乳頭の出血、うっ血及び石灰化などは慢性進行性腎症 (CPN) の初期変化と推測した。CPNはラットにおいて加齢性の変化の一つであり<sup>13)</sup>、食事制限によりCPNの発現が遅くなること<sup>14)</sup>が知られている。ラット 52 週間混餌投与毒性試験ではCPNは対照群に多く発現し、メマンチン塩酸塩の投与量が高くなると発現例数が少なくなっている。これはメマンチン塩酸塩投与により摂餌量が低下したため、CPNの発現が遅くなり、52 週間の混餌投与期間終了時でも間質性腎炎、腎乳頭の出血などの所見が観察されたと推察した。一方、ラットがん原性試験ではメマンチン塩酸塩投与群において摂餌量の低下が認められなかったことから、CPNの初期変化と推察される間質性腎炎、腎乳頭の出血/うっ血などの変化は既に消失し、投与期間終了時には認められなかったと考えられた。また、ラットがん原性試験の高用量で認められた髄質の石灰化の増加は対照群でもみられているように加齢に基づく変化であり、メマンチン塩酸塩投与に伴う尿の酸性化により細胞が傷害されたため、その発現頻度が高くなったものと推察した。ラットにおいて同所見の増加が認められなかった 10 mg/kg/日投与におけるメマンチンの尿中濃度は 41200 ng/mL [資料番号 4.2.2.4.5 より算出] と推定され、臨床投与量 (20 mg/日) における尿中メマンチン濃度は 11214 ng/mL [2.7.6.7 項参照] であることから、尿中のメマンチン濃度の比較では約 3.7 倍の安全域が認められた。更に、ヒトの臨床検査では、尿pHが低下したという有害事象の報告は認められなかった [2.7.4 項参照]。

上記の腎臓に認められた所見はいずれも軽度であり、腎機能障害の指標となる血液生化学パラメータの変動も伴わず、休業により回復傾向も認められたことから、重篤な腎毒性を示唆するものではないと判断した。

なお、国内臨床試験におけるプラセボ対照二重盲検群間比較試験で、プラセボ群とメマンチン塩酸塩群の腎機能障害の発現率は同様であり、特に問題は認められていない [2.7.4.2.1.4.2.1 項参照]。

#### 2.4.4.8 神経細胞に対する影響

MK-801 などのNMDA受容体チャネル拮抗薬投与により、ラットの脳梁膨大皮質及び帯

状回皮質の神経細胞に空胞化 (Olney lesion)<sup>15,16)</sup>が生じることが報告されていることから、ラットを用いて神経細胞に対する影響について検討した。

ラットにおいて、100 mg/kg の単回強制経口投与、25 mg/kg/日以上 の 14 日間反復強制経口投与、又は 100 mg/kg の単回及び 14 日間混餌投与により脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の神経細胞の空胞化／壊死が認められた [2.6.6.8.2.2.1 項参照]。また、7.82 mg/kg/hr の 6 時間以上の持続静脈内投与では、同部位の神経細胞に壊死／空胞化が観察された [2.6.6.8.2.2.2 項参照]。しかし、ヒヒの 8 mg/kg/日の 14 日間反復投与では帯状回皮質の神経細胞に対する影響は認められなかった [2.6.6.8.2.2.3 項参照]。

雌ラットにおけるOlney lesionの無影響量である 50 mg/kg/日の 14 日間混餌投与時のC<sub>ss</sub>及びAUCはそれぞれ 565 ng/mL [2.6.7.7 (3) 項参照] 及び 13560 ng·hr/mL (C<sub>ss</sub>に 24 時間を乗じて算出した推定値) となる。一方、ヒトの 20 mg/日のC<sub>ss</sub>及びAUCは、それぞれ 149 ng/mL [表 2.4.4.2-1参照] 及び 3576 ng·hr/mL (C<sub>ss</sub>に 24 時間を乗じて算出した推定値) であり、約 3.8 倍の安全域が認められた。従来のNMDA受容体チャンネル拮抗薬と異なり、メマンチン塩酸塩は神経細胞保護作用を示す血漿中濃度 (51.5~198.7 ng/mL、[2.6.2.2.3 項参照]) では脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の神経細胞の空胞化／壊死を惹起しないことが示唆された。更に、ラット 52 週間混餌投与毒性試験の高用量 (雄 ; 70 mg/kg/日) では、投与期間終了時の血清中メマンチン濃度が 3248 ng/mLに達していたにもかかわらず、神経細胞に対する影響が認められなかった [2.6.6.3.3 項参照]。この試験では、メマンチンの血清中濃度は徐々に上昇しており [2.6.7.7 (3) 項参照]、神経細胞に対する影響は血漿又は血清中濃度の数値だけではなく、濃度推移のパターンも関与している可能性が示唆された。すなわち、血漿中濃度が徐々に上昇する場合は神経細胞に対する影響が現れにくくなると考えられた。以上のことから、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、ヒトにおいて発現する可能性は低いと判断した。

なお、臨床試験におけるメマンチンの投与方法は血漿中濃度が徐々に上昇する漸増法が用いられている。

#### 2.4.4.9 身体依存形成

アルビノ及び有色ラットに 6 週間混餌投与した後の休薬期間において、40 及び 80 mg/kg/日 で両系統の休薬第 1 週に体重及び摂餌量の減少が、160 mg/kg/日では有色ラットに自咬行為が認められた [2.6.6.8.3.1 項参照]。これらの症状はいずれも退薬症候と考えられた。更にアカゲザルを用いて検討した結果、強化効果は認められなかったものの、身体依存の形成 (退薬症候の発現) が示唆された [2.6.6.8.3.2 項参照]。退薬症候が認められなかった 4 例中 3 例のサルに血漿中メマンチン濃度は 131~646 ng/mL で、退薬症候を示した 1 例の血漿中メマンチン濃度は 467~1306 ng/mL であった。これらのことから 650 ng/mL 以下の血漿中濃度では身体依存が形成される可能性はほとんどないと考えられた。

以上のように、メマンチンが持続的に高濃度曝露されると身体依存が形成される可能性が示唆されたが、ヒトにおける通常の臨床用量 (20 mg/日投与) では問題ないと考えられ、

精神依存が形成される可能性も低いと考えられた。

なお、安全性を評価した国内臨床試験においては、離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は認められていない [2.7.4.5.5 項参照]。

#### 2.4.4.10 免疫系に及ぼす影響

ラット 13 週間混餌投与毒性試験の 40/30 (雄/雌) mg/kg/日以上で脾臓重量の低下及びグロブリン濃度の低下が、90/75 (雄/雌) mg/kg/日以上で、リンパ球比率の低下及びリンパ系組織の低形成が、ラット 52 週間混餌投与毒性試験では 40 mg/kg/日以上の雄にリンパ球数の減少が認められ、メマンチンが免疫抑制作用を有する可能性が示唆された。しかし、ラット 13 週間混餌投与毒性試験では 90/75 (雄/雌) mg/kg/日以上でストレス性の変化(副腎重量の増加、胸腺重量の低下など)が認められ、更にラット 26 週間反復経口投与毒性試験 [2.6.6.3.2 項参照] では高用量である 40 mg/kg/日(血漿中メマンチンの推定 AUC : 18000 ng·hr/mL、[表 2.6.4.3-1] の 50 mg/kg 単回投与時の AUC から推測)においてもリンパ球数の減少やリンパ系組織の低形成などは認められず、またストレス性の変化もみられなかった。したがって、ラット 13 週間混餌投与で認められたリンパ系への影響は主として毒性変化によるストレスに伴う二次的な影響の可能性が高いと考えられた。

なお、安全性を評価した国内臨床試験で、メマンチン塩酸塩投与によるリンパ球数に関する有害事象は報告がなく、海外臨床試験での臨床検査値に関する検討でもリンパ球数への影響は認められていない [2.7.4.2.1.4.3 項参照]。

#### 2.4.4.11 リン脂質代謝異常

ラット 13 週間混餌投与毒性試験 [2.6.6.3.1 項参照] の 90/75 (雄/雌) mg/kg/日以上、52 週間混餌投与毒性試験 [2.6.6.3.3 項参照] の 40/30 (雄/雌) mg/kg/日で肺に泡沫状マクロファージの出現が、ラット 6 週間混餌投与試験 [2.6.6.8.2.1.2 項参照] の 160 mg/kg/日では、腎尿管上皮細胞の空胞化が認められたが、これらの変化はいずれも休薬により速やかに回復している。

陽イオン性両親媒性剤 (CAD) の代表的薬剤である三環系抗うつ薬やセロトニン再取り込み抑制薬はほとんどの組織で細胞質内に取り込まれ、リン脂質と結合してライソソームに蓄積するという現象(リン脂質代謝異常)を惹起し、休薬により回復することが報告されている<sup>17)</sup>。メマンチンもCADであるためそれらの化合物と同様に細胞内のライソソームに蓄積する性質を有している<sup>18)</sup>と考えられた。したがって、反復投与毒性試験で認められた泡沫状マクロファージの出現や腎尿管上皮細胞の空胞化などのリン脂質代謝異常は、メマンチンが細胞質内に取り込まれやすく、細胞質内のリン脂質と結合するという現象であり、休薬により速やかに回復することから重篤な毒性変化ではないと考えられた。また、イヌ [2.6.6.3.4 項参照] 及びヒヒ [2.6.6.3.6 項参照] の反復経口投与毒性試験では、リン脂質代謝異常に起因する肺の泡沫状マクロファージや尿管上皮細胞の空胞化などは認められていない。

#### 2.4.4.12 代謝物の毒性

メマンチンのヒトにおける主代謝物であるグルダントン体、並びにグルダントン体に次いで生成量の多かった6-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体 [2.6.4.5.1 項参照] の毒性について検討した。

グルダントン体の40 mg/kgをラットに単回静脈内投与しても毒性変化は認められず、単回腹腔内投与では280 mg/kgで一般状態に軽度な変化が観察されたのみであった [2.6.6.8.4.1.1 項参照]。また、細菌を用いた復帰突然変異試験 [2.6.6.8.4.1.2 項参照] 及びヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験 [2.6.6.8.4.1.3 項参照] では遺伝毒性は認められなかった。

ラットの反復投与毒性試験における無毒性量 (10 mg/kg/日) 及びヒトの反復投与毒性試験において忍容性に問題がないと判断された用量 (8 mg/kg/日) で、血漿中6-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体はいずれもヒトでの曝露量を3~150倍上回る濃度で曝露されていると考えられた。したがって、6-ヒドロキシ体及び4ヒドロキシ体のヒトにおける安全性は確保されていると判断した [2.6.6.8.4.2 項参照]。

#### 2.4.4.13 製剤中の類縁物質の安全性

製剤中に含まれる類縁物質の安全性評価を、製剤の強制劣化品を用いてラット13週間混餌投与毒性試験により検討した。更に、化学合成した類縁物質 類縁物質 A\*及び類縁物質 B\*について遺伝毒性試験を実施した。

強制劣化品の30及び120 mg/kg/日 (メマンチン塩酸塩として) をラットに13週間混餌投与した。比較対照として、非劣化品の120 mg/kg/日 (メマンチン塩酸塩として) を同様に投与した。その結果、強制劣化品投与により認められた変化は非劣化品投与と同様であったことから、強制劣化品投与により発現した変化はいずれもメマンチン塩酸塩投与に由来するものと考えられ、類縁物質に起因する特異的な毒性変化はないと判断した [2.6.6.8.5.1 項参照]。

類縁物質 A\*及び類縁物質 B\*は細菌を用いた復帰突然変異試験 [2.6.6.8.5.2 項参照] 及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 [2.6.6.8.5.3 項参照] で遺伝毒性を示さなかった。

#### 2.4.4.14 原薬中の類縁物質の安全性

マウス及びラットがん原性試験の一般毒性学的無毒性量 (10 mg/kg/日) における原薬中の類縁物質3種 (類縁物質 E\*、類縁物質 F\*及び類縁物質 G\*) の含量は臨床で想定される一日当たりの最大摂取量の6~51倍であった。したがって、これらの非臨床試験結果から、類縁物質3種のヒトにおける安全性は確保されていると判断した [2.6.6.8.6 項参照]。

### 2.4.5 総括及び結論

メマンチン塩酸塩は NMDA 受容体チャネル拮抗薬であり、アルツハイマー型認知症を

\*新薬承認情報公開時に置き換えた

治療するための経口薬として開発された。

### (1) 薬理

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という特徴を有する。更に生理的なグルタミン酸神経活動には影響せず、シナプス可塑性障害抑制作用及び神経細胞保護作用を有することが考えられた。また、AD の病態モデルとして用いた A $\beta$  及びイボテン酸の両側海馬内注入ラットではメマンチン塩酸塩 10 及び 20 mg/kg/日の用量で有意な学習障害抑制作用が認められた。この薬効量の血漿中濃度は 51.5～198.7 ng/mL (0.28～1.09  $\mu$ mol/L) であり、臨床における有効血漿中濃度とほぼ一致していた。

安全性薬理試験においては、中枢神経系をはじめとして種々の作用が観察されたが、薬効用量で臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

### (2) 薬物動態

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒヒにメマンチン塩酸塩又は [ $^{14}$ C]-メマンチン塩酸塩を投与して薬物動態を検討した。

ラット、ウサギ及びヒヒにメマンチン塩酸塩を単回経口投与したとき、吸収は速やかであった。ラット及びヒヒに [ $^{14}$ 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。

ラットに [ $^{14}$ C]-メマンチン塩酸塩を単回経口投与したとき、放射能濃度は消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓で高かったが、放射能はほとんどの組織で経時的に消失した。脳内メマンチンの AUC は血漿中の AUC に対して雄で 18 倍、雌で 25 倍であった。有色ラットにおいて眼（ブドウ膜）の放射能濃度はアルビノラットより高く、この原因はメマンチンのメラニン親和性によるものと考えられた。

メマンチン塩酸塩を動物及びヒトに投与すると、分子内の第 1 級、2 級及び 3 級炭素の水酸化体、アミノ基の酸化体及びアミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体などの多種類の代謝物が尿中に検出された。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、ラット及びヒヒでは代謝されやすいと考えられた。

ラット及びヒヒに [ $^{14}$ 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、糞への排泄は少なかった。

### (3) 毒性

メマンチン塩酸塩の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、ラット及びアカゲザルでの身体依存形成、ラットにおける免疫系に及ぼす影響及び肺や腎尿細管のリン脂質代謝異常である。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

られた。腎毒性については、腎機能検査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、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思われる。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。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、ライソソームの増加に伴うリン脂質代謝異常は細胞傷害性の変化でないこと、かつ休薬により速やかに回復することから重篤な変化ではないと考えられた。

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。更に、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かった。

メマンチン塩酸塩投与により胎児及び出生児体重の増加抑制が認められたため、妊娠女性又は授乳期の女性に対してはメマンチン塩酸塩の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ投与すべきと考えられた。以上のように、胎児及び出生児に及ぼす影響を除き、メマンチン塩酸塩が臨床上的安全性において問題となる可能性は低いと判断される。

以上、メマンチン塩酸塩は、ドネペジル塩酸塩等のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とは異なる新規メカニズム、すなわち NMDA 受容体チャネル阻害に基づくシナプス可塑性障害抑制及び神経細胞保護によって学習障害抑制作用を示すことが確認された。更に、メマンチン塩酸塩は NMDA 受容体チャネルに対して選択的で低親和性を示し、結合・解離速度が速く、そのチャネル阻害作用は膜電位依存的であることから、薬効用量では正常な記憶・学習機能に影響を及ぼさないと推察された。また、非臨床における安全性評価から忍容性が高いことも確認されたことから、メマンチン塩酸塩はアルツハイマー型認知症治療薬として新たな選択肢となると考えられた。

#### 2.4.6 参考文献一覧

- 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;38:735-67. [資料番号 4.3.1]
- 2) Rothman SM, Olney JW. Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci*. 1987;10:299-302. [資料番号 4.3.2]
- 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;40:759-66. [資料番号 4.3.3]
- 4) Pomara N, Singh R, Deptula D, Chou JC-Y, Schwartz MB, LeWitt PA. Glutamate and other CSF amino acids in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*.1992;149:251-4. [資料番号 4.3.4]
- 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;46:1715-20. [資料番号 4.3.5]
- 6) Mattson MP, Cheng B, Davis D, Bryant K, Lieberburg I, Rydel RE.  $\beta$ -amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity. *J Neurosci*.1992;12:376-89. [資料番号 4.3.6]
- 7) Gray CW, Patel AJ. Neurodegeneration mediated by glutamate and  $\beta$ -amyloid peptide: a comparison and possible interaction. *Brain Res*.1995;691:169-79. [資料番号 4.3.7]
- 8) Coan EJ, Irving AJ, Collingridge GL. Low-frequency activation of the NMDA receptor system can prevent the induction of LTP. *Neurosci Lett*.1989;105:205-10. [資料番号 4.3.8]
- 9) Izumi Y, Clifford DB, Zorumski CF. Low concentration of N-methyl-D-aspartate inhibit the induction of long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neurosci Lett*.1992;137:245-8. [資料番号 4.3.9]
- 10) Lipton SA, Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov*.2006;5:160-170. [資料番号 4.3.10]

- 11) Frankiewicz T, Potier B, Bashir ZI, Collingridge GL, Parsons CG. 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;117:689-97.  
[資料番号 4.3.11]
- 12) Parsons CG, Gruner R, Rozental J, Millar J, Lodge D. 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: 1337-50.  
[資料番号 4.3.12]
- 13) Corman BJ, Owen RA. Normal development, growth, and aging of the kidney. In: Mohr U, Dungworth LD, Capen CC, editors. *Pathobiology of the Aging Rat.* Washington:ILSI Press; 1992;195-209.  
[資料番号 4.3.27]
- 14) Keenan KP, Coleman JB, McCoy CL, Hoe CM, Soper KA, Laroque P. Chronic nephropathy in ad libitum overfed Sprague-Dawley rats and early attenuation by increasing degrees of dietary (caloric) restriction to control growth. *Toxicol Pathol.*2000;28:788-98.  
[資料番号 4.3.28]
- 15) Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science.*1989;244:1360-2.  
[資料番号 4.3.29]
- 16) Olney JW, Labruyere J, Wang G, Wozniak DF, Price MT, Sesma MA. NMDA antagonist neurotoxicity: mechanism and prevention. *Science.*1991;254:1515-8.  
[資料番号 4.3.30]
- 17) Xia Z, Ying G, Hansson AL, Karlsson H, Xie Y, Bergstrand A, et al. Antidepressant-induced lipidosis with special reference to tricyclic compounds. *Prog Neurobiol.*2000;60:501-12.  
[資料番号 4.3.31]
- 18) Honegger UE, Quack G, Wiesmann UN. Evidence for lysosomotropism of memantine in cultured human cells: Cellular kinetics and effects of memantine on phospholipid content and composition, membrane fluidity and  $\beta$ -adrenergic transmission. *Pharmacol Toxicol.*1993;73:202-8.  
[資料番号 4.3.32]