

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

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

第一三共株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験	8
2.7.2.1 背景及び概観	8
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	8
2.7.2.1.2 臨床薬理試験	8
2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析	10
2.7.2.1.4 薬力学的検討	10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約	11
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた <i>in vitro</i> 試験	11
2.7.2.2.1.1 たん白結合 (HUK610/13、1D-Y7017-018)	11
2.7.2.2.1.2 ヒトのチトクロム P450 発現ヒト肝細胞を用いた代謝 (Merz0101)	12
2.7.2.2.1.3 ヒトの肝細胞を用いた酵素誘導 (XT033028)	13
2.7.2.2.1.4 ヒトの肝ミクロソームを用いた酵素阻害 (155769)	13
2.7.2.2.2 臨床薬理試験	15
2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態	15
2.7.2.2.2.1.1 第 I 相試験 (単回経口投与試験) (IE1801)	15
2.7.2.2.2.1.2 第 I 相試験 (海外、反復経口投与試験) (MRZ90001-9704)	19
2.7.2.2.2.1.3 健康成人にメマンチン塩酸塩を投与した時の尿中代謝物の検討 (臨床薬理試験 (海外、マスバランス試験) (HUK610/13))	20
2.7.2.2.2.2 内因性要因の検討	22
2.7.2.2.2.2.1 高齢者及び民族差	22
2.7.2.2.2.2.1.1 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)	22
2.7.2.2.2.2.2 AD 患者における薬物動態	28
2.7.2.2.2.2.2.1 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)	28
2.7.2.2.2.2.2.2 涙液移行性の検討 (IE2101 非盲検拡張期及び IE2301)	31
2.7.2.2.2.2.3 腎機能障害を有する被験者における薬物動態	34
2.7.2.2.2.2.3.1 臨床薬理試験 (腎機能障害患者における薬物動態試験) (IE1601)	34
2.7.2.2.2.2.3.2 臨床薬理試験 (海外、腎機能障害患者における薬物動態試験) (MEM-PK-02)	36
2.7.2.2.2.2.4 肝機能障害を有する被験者における薬物動態	38
2.7.2.2.2.2.4.1 臨床薬理試験 (海外、肝機能障害患者における薬物動態試験) (MEM-PK-15)	38

2.7.2.2.3 外因性要因の検討.....	40
2.7.2.2.3.1 臨床薬理試験（海外、尿 pH の影響の検討）（MRZ90001-9601）.....	40
2.7.2.2.3.2 臨床薬理試験（海外、ドネペジル塩酸塩との薬物相互作用試験）（MEM-PK-07）.....	42
2.7.2.2.3.3 臨床薬理試験（海外、グルコバンス®との薬物相互作用試験）（MEM-PK-05）.....	46
2.7.2.2.3.4 臨床薬理試験（海外、利尿薬との薬物相互作用試験）（961201/Me. Me）.....	50
2.7.2.2.3.5 臨床薬理試験（海外、ブプロピオン塩酸塩との薬物相互作用試験）（MRZ90001-0519/1）.....	52
2.7.2.2.3.6 臨床薬理試験（海外、ワルファリンとの薬物相互作用試験）（11653A）.....	56
2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析.....	60
2.7.2.2.3.1 モデル選択プロセス、バリデーション.....	62
2.7.2.2.3.2 血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響.....	64
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	66
2.7.2.3.1 薬物動態特性.....	66
2.7.2.3.1.1 吸収.....	66
2.7.2.3.1.2 分布.....	66
2.7.2.3.1.3 代謝.....	67
2.7.2.3.1.4 排泄.....	67
2.7.2.3.2 反復経口投与時の薬物動態.....	68
2.7.2.3.3 薬物動態の内因性変動要因.....	72
2.7.2.3.3.1 腎機能.....	72
2.7.2.3.3.2 肝機能.....	72
2.7.2.3.3.3 年齢.....	72
2.7.2.3.3.4 性差.....	74
2.7.2.3.3.5 民族差.....	75
2.7.2.3.4 薬物動態の外因性変動要因.....	80
2.7.2.3.4.1 食事.....	80
2.7.2.3.4.2 薬物相互作用.....	80
2.7.2.3.5 民族的要因の影響についての検討.....	81
2.7.2.4 特別な試験.....	82
2.7.2.5 付録.....	83

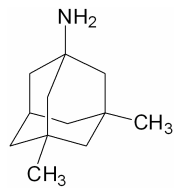
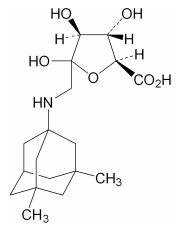
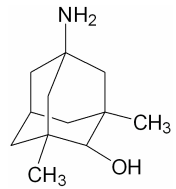
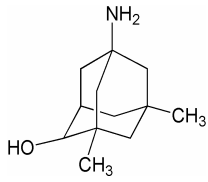
略語一覧表

略語	英語名	和名又は内容説明
A β ₁₋₄₂	β -amyloid peptide 1-42	アミロイドベータたん白 1-42
AChE	Acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー型認知症
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale	アルツハイマー病評価尺度の認知機能評価尺度
ADAS-J cog	Alzheimer's disease assessment scale - Japan cognitive subscale	アルツハイマー病評価尺度の認知機能評価尺度日本語版
A _{max}	Maximum acetylcholinesterase activity	アセチルコリンエステラーゼ最大活性率
A _{min}	Minimum acetylcholinesterase activity	アセチルコリンエステラーゼ最小活性率
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	L-alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma (serum) concentration-time curve	血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC _{∞}	Area under the plasma (serum) concentration-time curve from zero to infinity (∞)	時間 0 から無限時間までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC ₁₂	Area under the plasma (serum) concentration-time curve from zero to 12 hr	時間 0 から投与 12 時間後までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC ₂₄	Area under the plasma (serum) concentration-time curve from zero to 24 hr	時間 0 から投与 24 時間後までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC _{24, ss}	Area under the plasma (serum) concentration-time curve from zero to 24 hr at steady state	定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC _A	Area under the acetylcholinesterase activity versus time curve	アセチルコリンエステラーゼ活性比率曲線下面積
AUC _I	Area under the acetylcholinesterase inhibition versus time curve	アセチルコリンエステラーゼ阻害比率曲線下面積
AUC _t	Area under the plasma (serum) concentration-time curve from zero to t	時間 0 から実測最終時点までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUEC ₁₆₈	Area under the INR effect-time curve from zero to 168 hr post-dose	時間 0 から投与 168 時間後までの INR の効果曲線下面積
C _{av, 24}	Average plasma concentration at steady state for one dosing interval from zero to 24 hr	定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの平均血漿中濃度
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス

略語	英語名	和名又は内容説明
CL	Total clearance	全身クリアランス
CL/F	Total clearance	全身クリアランス
CL _{nr}	Non-renal clearance	腎外クリアランス
CL _r	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
C _{max, 24}	Maximum plasma (serum) concentration at steady state for one dosing interval from zero to 24 hr	定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血漿（血清）中濃度
C _{max, ss}	Maximum plasma (serum) concentration at steady state	定常状態での最高血漿（血清）中濃度
C _{min}	Minimum plasma (serum) concentration	最小血漿（血清）中濃度
C _{min, 24}	Minimum plasma (serum) concentration at steady state for one dosing interval from zero to 24 hr	定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最小血漿（血清）中濃度
C _{min, ss}	Minimum plasma (serum) concentration at steady state	定常状態での最小血漿（血清）中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EH	Epoxidehydrolase	エポキシド加水分解酵素
FDG-PET	2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography	フルオロデオキシグルコース-陽電子放射断層撮影
FMO	Flavin containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
HCT	Hydrochlorothiazide	ヒドロクロロチアジド
HVA	Homovanillic acid	ホモバニリン酸
I _{max}	Maximum inhibition of acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ最大阻害率
I _{min}	Minimum inhibition of acetylcholinesterase	アセチルコリンエステラーゼ最小阻害率
INR	International normalized ratio	プロトロンビン時間の国際標準比
INR _{av}	Average INR	INR の平均
INR _{max}	Maximum observed INR	観察された INR の最大値
MMSE	Mini-mental state examination	簡易認知機能検査
MRT	Mean plasma (serum) residence time	平均血漿（血清）中滞留時間
MRT _∞	Mean plasma (serum) residence time from zero to infinity (∞)	時間 0 から無限時間までの平均血漿（血清）中滞留時間

略語	英語名	和名又は内容説明
MRT _t	Mean plasma (serum) residence time from zero to t	時間 0 から実測最終時点までの平均血漿（血清）中滞留時間
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポータ 2
OH-TA	Hydroxytriamterene sulfuric acid ester	ヒドロキシトリアムテレン硫酸抱合体
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTF	Peak trough fluctuation	ピーク値トラフ値変動
PTF ₂₄	Peak trough fluctuation for one dosing interval from zero to 24 hr	時間 0 から投与 24 時間後までのピーク値トラフ値変動
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
t _{1/2}	Biological (elimination) half-life	生物学的（消失）半減期
t _{75% C_{max}}	Time above 75% C _{max} concentration	C _{max} の 75%を超えている時間（1 日あたり）
TA	Triamterene	トリアムテレン
tau	Tau protein	タウ（ τ ）蛋白
t _{Cav}	Time above average steady state concentration	定常状態の平均血漿中濃度を超えている時間（1 日あたり）
t _{max}	Time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
t _{max, 24}	Time to maximum plasma (serum) concentration at steady state for one dosing interval from zero to 24 hr	定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血漿（血清）中濃度到達時間
t _{max, INR}	Time to INR _{max}	INR _{max} 到達時間
t _{max, ss}	Time to maximum plasma (serum) concentration at steady state	定常状態での最高血漿（血清）中濃度到達時間
UGT	Uridindiphosphate-glucuronyl transferase	グルクロン酸転移酵素
V _d	Volume of distribution	分布容積
V _d /F	Volume of distribution	分布容積
V _{dss} /F	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
vs	Versus	対、～に対する

化合物一覧表

名 称	化学名	構造式
メマンチン	3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-ylamine	
グルダントタン体 ^{a)}	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-5-{[(3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl)amino]methyl}-3,4,5-trihydroxytetrahydrofuran-2-carboxylic acid	
4-ヒドロキシ体	5-Amino-1,3-dimethyltricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ol	
6-ヒドロキシ体	5-Amino-1,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]decan-2-ol	

a) アミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験

たん白結合について検討するために、ヒト血漿を用いて *in vitro* における [^{14}C]-メマンチンの血漿たん白結合率を限外ろ過法で測定した。また、結合たん白を同定するために、*in vitro* におけるヒト血清アルブミン、ヒト α_1 酸性糖たん白及びヒト γ グロブリンに対する [^{14}C]-メマンチンの結合率を限外ろ過法で測定した。

メマンチン塩酸塩の代謝について、ヒトのチトクロム P450 (CYP) 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) を発現した不死化ヒト肝上皮細胞を用いて検討した。また、メマンチン塩酸塩の薬物代謝酵素 (CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4/5) に対する誘導能をヒトの肝細胞を用いて検討した。更に、ヒトの肝ミクロソームを用い、ヒトの CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO)、エポキシド加水分解酵素 (EH)、グルクロン酸転移酵素 (UGT) 及び硫酸転移酵素 (SULT) に対するメマンチン塩酸塩の阻害作用を検討した。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

健康成人男性を対象にメマンチン塩酸塩 5 mg から 40 mg の単回経口投与試験 (第 I 相試験 (IE1801)) を実施した。非臨床試験の結果から、メマンチンは涙液中に移行することが知られていることから、涙液中メマンチン濃度も合わせて測定した。

反復経口投与試験については、ドイツで実施した第 I 相試験 (MRZ90001-9704) 【参考資料】において、健康成人男女 (50～71 歳) にメマンチン塩酸塩 10 mg/日を 5 日間、その後 20 mg/日を 20 日間の計 25 日間反復経口投与し薬物動態を検討した。本邦での健康成人を対象とした反復経口投与試験については、日本人に単回経口投与したときのデータを基に反復経口投与時の血漿中濃度をシミュレーションすると、外国人に反復経口投与したときの血漿中濃度とほぼ一致した。日本人と外国人で反復経口投与時の薬物動態は類似していると推定されたことから、本邦での健康成人を対象とした反復経口投与試験は実施しなかった。一方で、医薬品医療機器総合機構との対面助言の結果 [資料番号 1.13.2.1 参照] を踏まえてアルツハイマー型認知症 (AD) 患者での反復経口投与における薬物動態データを収集することとし、臨床薬理試験 (IE2201) を実施した。

内因性要因の検討では、海外においてメマンチン塩酸塩の開発が進んでいたことから民族差について検討することとし、高齢者男性を対象にした 3 用量の単回経口投与試験を国内とフランスでそれぞれ実施した (臨床薬理試験 (IE1302))。また、メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であることから、腎機能障害を有する被験者を対象に、米国においてメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討したが (臨床薬理試験 (MEM-PK-02) 【参考資料】)、国内においてもメマンチン塩酸塩 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した (臨床薬理試験 (IE1601))。更に、米国で実施した臨床薬理

試験（MEM-PK-15）において、肝機能障害を有する被験者にメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態を検討した。

外因性要因については、海外において実施した薬物相互作用試験より検討した。これら試験の概要を [表 2.7.2.1-1] に示す。それぞれの薬物相互作用試験は以下の理由から実施した。メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であることから、尿pH、尿流速の影響を検討した（臨床薬理試験（MRZ90001-9601））。また、メマンチン塩酸塩はAD患者においてドネペジル塩酸塩と併用される可能性があることから、メマンチン塩酸塩とドネペジル塩酸塩の相互作用（臨床薬理試験（MEM-PK-07））を検討した。更に、メマンチン塩酸塩に類似した化学構造を有するアマンタジン塩酸塩とヒドロクロロチアジド（HCT）の薬物相互作用が知られていること、及びメマンチン塩酸塩は*in vitro*でCYP2B6を阻害するという報告があることから¹⁾、メマンチン塩酸塩とHCT／トリウムテレン（TA）配合剤の相互作用（臨床薬理試験（961201/Me. Me））並びにCYP2B6で代謝される代表的な薬物であるブプロピオン塩酸塩を用いて、CYP2B6に対するメマンチン塩酸塩の影響（臨床薬理試験（MRZ90001-0519/1））を検討した。一方、汎用される抗凝固薬であるワルファリンについては、治療域が狭く他剤との相互作用が知られていることから、メマンチン塩酸塩とワルファリンの相互作用について検討した（臨床薬理試験（11653A））。そのほかに、メマンチン塩酸塩は海外ではグルコバンス[®]（グリベンクラミド／メトホルミン塩酸塩配合剤）と併用されることが多いことから、メマンチン塩酸塩とグルコバンス[®]の相互作用を検討した（臨床薬理試験（MEM-PK-05））。この臨床薬理試験においては、メマンチン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩が共にその腎排泄に有機カチオントランスポータ2（OCT2）が関与することが報告されていることから^{2),3)}、OCT2に関する相互作用についても併せて考察した。なお、食事の影響については、[2.7.1.3.3 項]に記載した。

表 2.7.2.1-1 薬物相互作用試験の概要

試験番号	併用薬剤	評価項目	実施国
MRZ90001-9601	尿 pH を変える薬剤 (塩化アンモニウム、炭酸水素ナトリウム)	・尿 pH 及び尿流速を変化させたときのメマンチンの薬物動態	ドイツ
MEM-PK-07	ドネペジル塩酸塩	・メマンチン、ドネペジルの薬物動態 ・ドネペジル塩酸塩のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害作用	米国
961201/Me. Me	HCT/TA 配合剤	・メマンチン、HCT、TA、TA の代謝物であるヒドロキシトリウムテレン硫酸抱合体 (OH-TA) の薬物動態	ドイツ
MRZ90001-0519/1	ブプロピオン塩酸塩	・メマンチン、ブプロピオン、ブプロピオン塩酸塩の代謝物であるヒドロキシブプロピオンの薬物動態	ドイツ
11653A	ワルファリン	・メマンチン、R-及び S-ワルファリンの薬物動態 ・プロトロンビン時間 (PT) ・PT の国際標準比 (INR)	英国
MEM-PK-05	グルコバンス [®] (グリベンクラミド/メトホルミン塩酸塩配合剤)	・メマンチン、グリベンクラミド、メトホルミンの薬物動態 ・グルコバンス [®] の血糖降下作用	米国

2.7.2.1.3 母集団薬物動態解析

第 III 相試験 (MA3301) のデータを基に母集団薬物動態解析を行い、メマンチンの薬物動態に影響を及ぼす要因の検討及びその影響の程度を評価した。

2.7.2.1.4 薬力学的検討

メマンチン塩酸塩の薬力学的検討における適切な指標がないため検討は行わなかった。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験

ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験の要約を付録 [表 2.7.2.5-1] に示す。

2.7.2.2.1.1 たん白結合 (HUK610/13、1D-Y7017-018)

[2.7.6.6 項]

[資料番号 5.3.2.1.1]

メマンチンの血漿たん白結合率を ^{14}C -メマンチン塩酸塩を用いて限外ろ過法で測定した。血漿たん白との結合率は、検討したメマンチン濃度 (0.5~10 $\mu\text{mol/L}$) の範囲で 41.9~45.3%であり、濃度によらず同程度であった (試験番号：HUK610/13) [表 2.7.2.2-1 参照]。

表 2.7.2.2-1 *in vitro* における ^{14}C -メマンチンのヒト血漿たん白結合率

	メマンチン濃度 ($\mu\text{mol/L}$)				
	0.5	1	2	5	10
結合率 (%)	43.7	45.3	43.5	42.3	41.9

[資料番号 5.3.3.1.3] の Tab 7.6 を改変

ヒトの精製血漿たん白に対して ^{14}C -メマンチン 103 ng/mL (最終濃度) を添加し、37°C で 15 分間インキュベートしたときの結合率を限外ろ過法で測定した。4.5%のヒト血清アルブミン溶液、0.09%のヒト α_1 酸性糖たん白溶液及び 1.0%のヒト γ グロブリン溶液中でのメマンチンのたん白結合率は、それぞれ 20.5、10.7 及び 3.3%であった。メマンチン塩酸塩は主にアルブミン及び α_1 酸性糖たん白に結合すると考えられた (試験番号：1D-Y7017-018)。

2.7.2.2.1.2 ヒトのチトクロムP450 発現ヒト肝細胞を用いた代謝（Merz0101）

[資料番号 5.3.2.2.1]

10 若しくは 100 $\mu\text{mol/L}$ のメマンチン塩酸塩を含む培地中でヒトの各CYP分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及びCYP3A4）を発現した細胞を2時間又は24時間インキュベーションし、培地中のメマンチン濃度を測定した。インキュベーション後の培地中メマンチン濃度の減少率はヒトの各CYP分子種発現細胞と非発現細胞の間で同じ程度であったことから、メマンチン塩酸塩はヒトのCYPで代謝されにくいと考えられた [表 2.7.2.2-2参照]。

表 2.7.2.2-2 ヒトの CYP 分子種を発現した不死化ヒト肝上皮細胞とメマンチン塩酸塩をインキュベーションしたときの培地中メマンチン濃度の減少率（%）

ヒト CYP 分子種の種類	インキュベーション時間	
	2 時間	24 時間
CYP 非発現細胞	20.7	21.9
CYP1A2	17.6	23.8
CYP2A6	22.1	24.6
CYP2B6	20.9	24.7
CYP2C9	15.1	21.1
CYP2C19	15.0	22.4
CYP2D6	16.5	13.4
CYP2E1	18.2	28.0
CYP3A4	16.3	25.3

(CYP 発現細胞：n = 1、CYP 非発現細胞：n = 2 の平均値)

メマンチン塩酸塩濃度：CYP 非発現細胞, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 では 10 $\mu\text{mol/L}$

その他の CYP 分子種では 100 $\mu\text{mol/L}$

[資料番号 5.3.2.2.1] の Table 11 を改変

2.7.2.2.1.3 ヒトの肝細胞を用いた酵素誘導 (XT033028)

[資料番号 5.3.2.2.4]

0.1、1.0 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ のメマンチン塩酸塩を含む培地中でヒトの肝細胞を 3 日間インキュベーションし、各 CYP 分子種の酵素活性を測定した。10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度においても CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4/5 の活性は陰性対照と同じ程度であったことから、メマンチン塩酸塩はこれら分子種を誘導しないことが示された。

2.7.2.2.1.4 ヒトの肝ミクロソームを用いた酵素阻害 (155769)

[資料番号 5.3.2.2.5]

ヒトの肝ミクロソームを用いて、ヒトの主要な CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4)、FMO、EH に対するメマンチン塩酸塩 (0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用をプレインキュベーションの有無ごとに検討した。また、UGT 及び SULT への阻害作用も検討した。

メマンチン塩酸塩は、0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度において各 CYP 活性、EH 活性、UGT 活性及び SULT 活性を阻害しなかった。一方、10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度においてメマンチン塩酸塩をプレインキュベーションしたとき、FMO 活性を約 40% 阻害した。しかしながら、AD 患者においてメマンチン塩酸塩を 20 mg/日 で反復経口投与した際の定常状態における血漿中メマンチン濃度 (112.939～127.830 ng/mL (臨床薬理試験 (IE2201) [2.7.2.2.2.2.1 項参照])) 付近である 1 $\mu\text{mol/L}$ (179 ng/mL) では阻害は認められなかった [図 2.7.2.2-1 参照]。

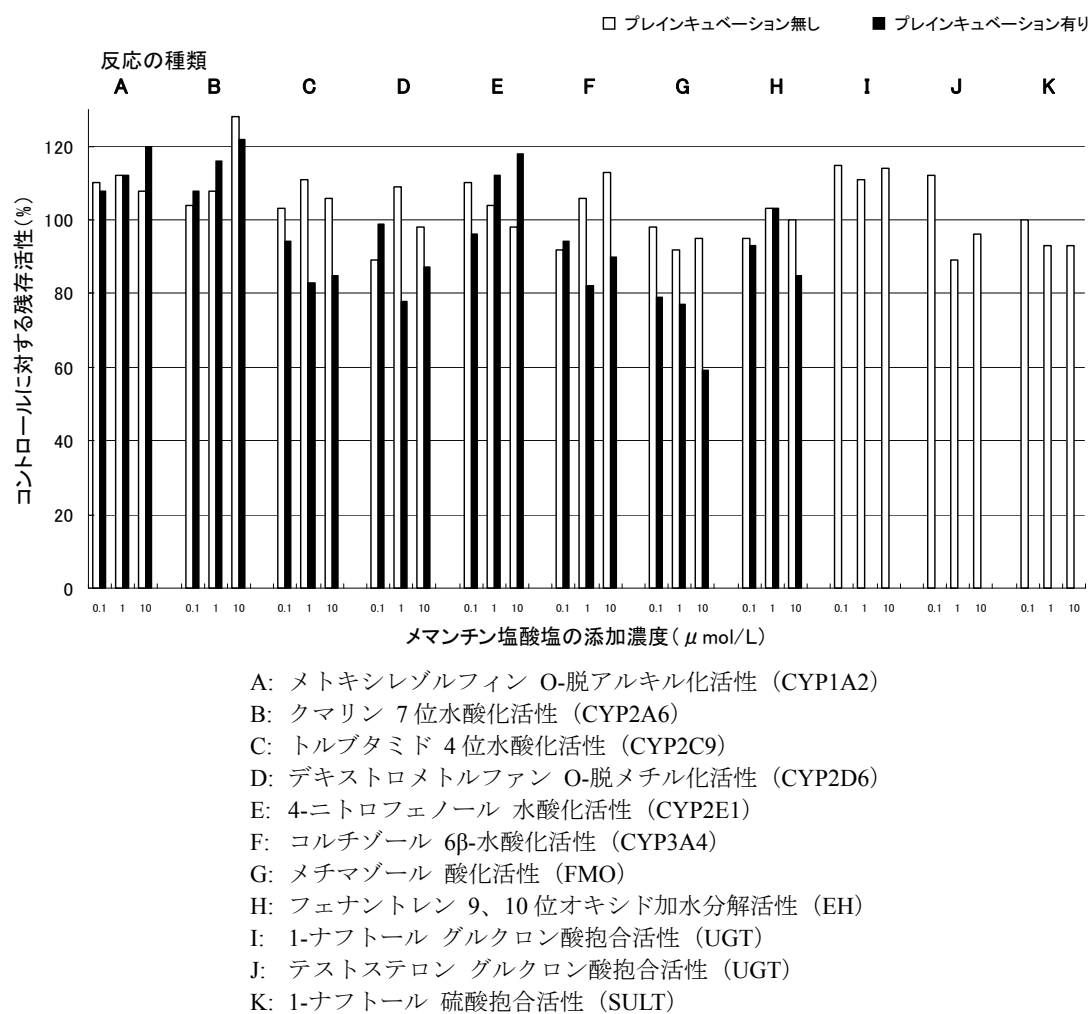


図 2.7.2.2-1 ヒトの肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素活性に及ぼすメマンチン塩酸塩の影響

[資料番号 5.3.2.2.5] の TABLE1, 2 より作成

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態

健康成人における薬物動態試験の要約を付録 [表 2.7.2.5-2] に示す。

2.7.2.2.2.1.1 第I相試験（単回経口投与試験）（IE1801）

[2.7.6.4 項]

表 2.7.2.2-3 試験の概要

試験の標題	SUN Y7017（メマンチン塩酸塩）の臨床第 I 相試験 ー健康成人男性における SUN Y7017 単回経口投与時の安全性及び薬物動態の検討ー
投与方法	メマンチン塩酸塩（5, 10, 20, 40 mg）若しくはプラセボ 空腹時単回経口投与
評価項目	血漿中メマンチン濃度、尿中メマンチン濃度、涙液中メマンチン濃度
対象	健康成人男性（各ステップメマンチン塩酸塩投与 6 例、プラセボ投与 2 例）

健康成人男性 32 例（メマンチン塩酸塩投与 24 例、プラセボ投与 8 例）に、メマンチン塩酸塩 5、10、20 及び 40 mg を空腹時単回経口投与したときのメマンチンの薬物動態を検討した。本治験は単盲検下でのプラセボ対照で実施した。また、涙液中のメマンチン濃度を測定した [表 2.7.2.2-3 参照]。

血漿中メマンチン濃度推移を [図 2.7.2.2-2] に、薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-4] に示す。

$C_{\max}$ は、5 mg 群 6.86 ng/mL、10 mg 群 12.18 ng/mL、20 mg 群 28.98 ng/mL 及び 40 mg 群 60.11 ng/mL、 AUC_{∞} はそれぞれ 489.4、1091.7、2497.6 及び 4794.0 ng·hr/mL であり、血漿中メマンチン濃度の $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} は投与量にほぼ比例して増加した。 $t_{1/2}$ はそれぞれ 55.3、63.1、71.3 及び 57.3 時間、 MRT_{∞} はそれぞれ 75.7、86.7、96.7 及び 77.4 時間であり、投与量によらずほぼ同程度であった。これらの結果より、5～40 mg の用量範囲でメマンチンの薬物動態はほぼ線形性を示した。

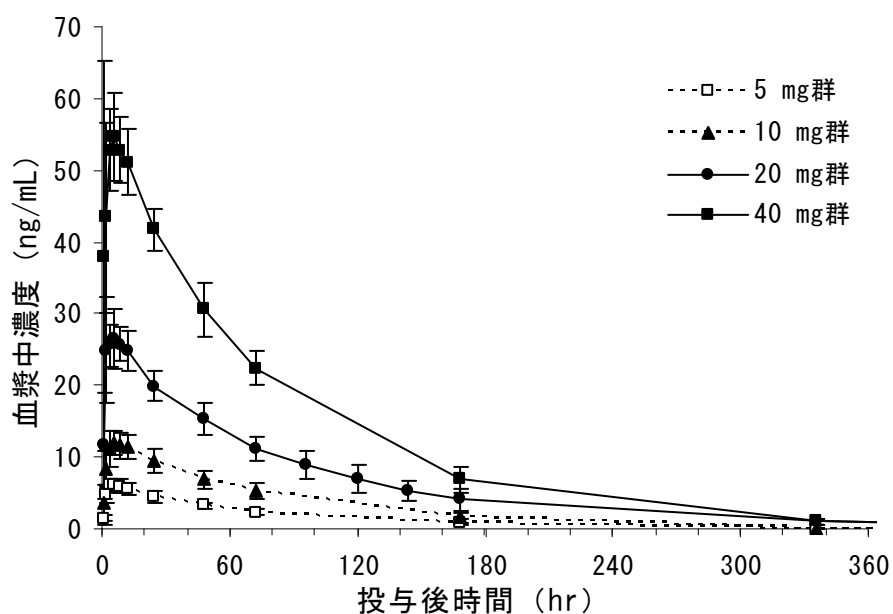


図 2.7.2.2-2 血漿中メマンチン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.3.1.1] の図 11.4-1 を改変

表 2.7.2.2-4 健康成人男性にメマンチン塩酸塩を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	5 mg 群 (6 例)	10 mg 群 (6 例)	20 mg 群 (6 例)	40 mg 群 (6 例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	6.86 ± 0.66	12.18 ± 1.68	28.98 ± 3.65	60.11 ± 13.08
$t_{\max}$ (hr)	5.3 ± 2.1	5.3 ± 1.6	6.0 ± 3.8	4.5 ± 2.3
AUC_t (ng·hr/mL)	431.9 ± 52.7	924.4 ± 155.0	2362.2 ± 476.4	4708.3 ± 538.7
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	489.4 ± 51.0	1091.7 ± 172.7	2497.6 ± 482.8	4794.0 ± 572.3
$t_{1/2}$ (hr)	55.3 ± 6.4	63.1 ± 11.8	71.3 ± 12.6	57.3 ± 8.0
CL_r (mL/min)	$107.2 \pm 15.2^a)$	$84.3 \pm 16.7^a)$	$84.0 \pm 12.0^b)$	$78.7 \pm 7.4^a)$
MRT_t (hr)	52.4 ± 2.5	55.0 ± 2.9	79.6 ± 13.9	71.3 ± 7.0
MRT_{∞} (hr)	75.7 ± 8.7	86.7 ± 15.7	96.7 ± 14.9	77.4 ± 10.2

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄量及び AUC から算出した

b) 投与 168 時間後までの累積尿中排泄量及び AUC から算出した

[資料番号 5.3.3.1.1] の表 11.4-1 を引用

累積尿中排泄率の推移を〔図 2.7.2.2-3〕及び〔表 2.7.2.2-5〕に示す。メマンチンの投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は 34.84～43.39%であり、メマンチン塩酸塩の投与量によらず同程度であった。また、投与 168 時間後までの累積尿中排泄率（メマンチン塩酸塩 20 mg 投与時）は 59.21%であった。

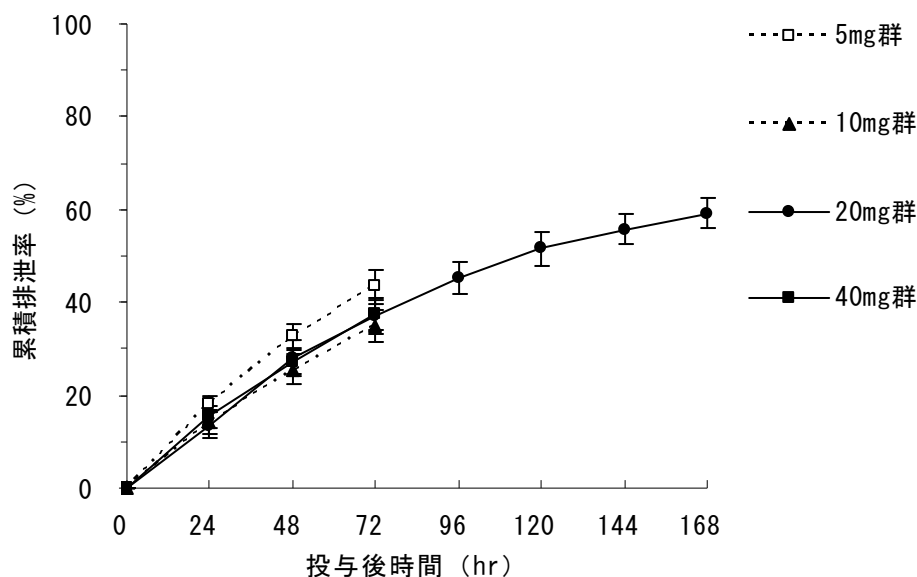


図 2.7.2.2-3 メマンチン累積尿中排泄率の推移（平均値 ± 標準偏差）

〔資料番号 5.3.3.1.1〕の図 11.4-6 を引用

表 2.7.2.2-5 メマンチン尿中排泄率

時間 (hr)	5 mg 群 (6 例)	10 mg 群 (6 例)	20 mg 群 (6 例)	40 mg 群 (6 例)
0～24	18.14 ± 1.82	14.22 ± 2.77	13.48 ± 2.79	15.33 ± 2.31
24～48	14.47 ± 1.92	11.30 ± 1.47	14.43 ± 2.04	12.01 ± 1.42
48～72	10.78 ± 1.21	9.33 ± 0.64	9.30 ± 0.80	10.06 ± 1.09
72～96	—	—	8.09 ± 1.30	—
96～120	—	—	6.23 ± 0.73	—
120～144	—	—	4.27 ± 0.75	—
144～168	—	—	3.42 ± 0.66	—
合計	43.39 ± 3.80	34.84 ± 3.37	59.21 ± 3.30	37.40 ± 3.30

平均値 ± 標準偏差

—：尿試料採取せず

〔資料番号 5.3.3.1.1〕の表 11.4-2 を引用

涙液中メマンチン濃度を[表 2.7.2.2-6]に示す。メマンチン塩酸塩 5、10、20 及び 40 mg を単回経口投与したときの涙液中メマンチン濃度は、投与量にほぼ比例して増加した。また、それぞれの投与量における涙液中メマンチン濃度と血漿中メマンチン濃度の比は、投与 4 時間後で 2.17、2.30、1.68 及び 2.47、投与 52 時間後で 2.76、2.45、2.32 及び 2.78 であり、用量によらずほぼ一定の値を示した。

表 2.7.2.2-6 健康成人男性における単回経口投与後の涙液中及び血漿中メマンチン濃度

	投与後 時間 (hr)	メマンチン塩酸塩の投与群			
		5 mg 群 (6 例)	10 mg 群 (6 例)	20 mg 群 (6 例)	40 mg 群 (6 例)
涙液中 メマンチン濃度 (ng/mL)	4	12.70 ± 3.85	24.88 ± 6.08	43.44 ± 17.13	128.53 ± 35.37
	52	9.20 ± 2.75 ^{b)}	16.84 ± 3.56	34.58 ± 13.47	85.46 ± 18.57
血漿中 メマンチン濃度 (ng/mL)	4	6.10 ± 0.93	11.14 ± 2.54	25.52 ± 2.81	52.77 ± 5.75
	48	3.31 ± 0.42	6.91 ± 1.27	15.31 ± 2.22	30.64 ± 3.74
血漿中に対する 濃度比 (涙液／血漿)	4	2.17 ± 0.97	2.30 ± 0.68	1.68 ± 0.53	2.47 ± 0.75
	52 ^{a)}	2.76 ± 0.60 ^{b)}	2.45 ± 0.34	2.32 ± 1.07	2.78 ± 0.34

平均値 ± 標準偏差

a) 血漿中メマンチン濃度は 48 時間の値を用いて濃度比を算出

b) 5 例で算出

[資料番号 5.3.3.1.1] の 14.2.3 項より作成

2.7.2.2.2.1.2 第I相試験（海外、反復経口投与試験）（MRZ90001-9704）

【参考資料】[2.7.6.5 項]

表 2.7.2.2-7 試験の概要

試験の標題	メマンチン塩酸塩の新規徐放性製剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響並びに反復経口投与時の速放性製剤との比較による相対バイオアベイラビリティの検討
投与方法	メマンチン塩酸塩 10 又は 20 mg を以下のとおり単回経口投与又は反復経口投与した。 投与 A：メマンチン塩酸塩 20 mg（20 mg 徐放錠を 1 錠）空腹時単回経口投与 投与 B：メマンチン塩酸塩 20 mg（20 mg 徐放錠を 1 錠）食後単回経口投与 投与 C：メマンチン塩酸塩 10 mg（20 mg 徐放錠の 1/2 錠を 1 日 1 回）5 日間反復経口投与、その後メマンチン塩酸塩 20 mg（20 mg 徐放錠 1 錠を 1 日 1 回）20 日間反復経口投与 投与 D：メマンチン塩酸塩 10 mg（10 mg 速放錠 1 錠を 1 日 1 回）5 日間反復経口投与、その後メマンチン塩酸塩 20 mg（10 mg 速放錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回、ただし、最終日は 1 回 2 錠、1 日 1 回）20 日間反復経口投与 被験者は無作為に 2 群に分け、一方は投与 A と C を、もう一方は投与 B と D を行った。
評価項目	血漿中メマンチン濃度、尿中メマンチン濃度
対象	外国人健康成人男女（50～71 歳）

外国人健康成人男女（50～71 歳）48 例（男性 24 例及び女性 24 例）に、メマンチン塩酸塩 10 mg/日を 5 日間、その後 20 mg/日を 20 日間の計 25 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。本試験は無作為化、非盲検下での並行群間比較で実施した。本試験ではメマンチン塩酸塩の速放錠及び徐放錠を用いて検討を行った [表 2.7.2.2-7 参照]。なお、メマンチン塩酸塩徐放錠に対する食事の影響の検討も行っているが、その詳細は個々の試験のまとめに示す [2.7.6.5 項参照]。

メマンチン塩酸塩速放錠反復経口投与時の投与期間中の血漿中メマンチン濃度（トラフ値）は、反復経口投与開始 18 日目及び 25 日目においてそれぞれ 65.66 及び 62.51 ng/mL であり、反復経口投与開始 18 日目にほぼ定常状態に達した [表 2.7.2.2-8 参照]。最終投与後の $C_{\max, ss}$ は 85.83 ng/mL であった [表 2.7.2.2-9 参照]。なお、メマンチン塩酸塩徐放錠反復経口投与時も血漿中メマンチン濃度は反復経口投与開始 18 日目に定常状態に達しており、薬物動態パラメータは速放錠と類似していた。

表 2.7.2.2-8 メマンチン塩酸塩速放錠及び徐放錠反復経口投与時の血漿中メマンチン濃度（トラフ値）

	速放錠 (投与 D)	徐放錠 (投与 C)
症例数 (男/女)	24 (18/6)	24 (6/18)
反復経口投与開始 4 日目	22.91 ± 5.25 ng/mL	27.06 ± 9.30 ng/mL
反復経口投与開始 11 日目	56.51 ± 12.56 ng/mL	67.21 ± 21.80 ng/mL
反復経口投与開始 18 日目	65.66 ± 16.17 ng/mL	79.73 ± 27.40 ng/mL
反復経口投与開始 25 日目	62.51 ± 18.37 ng/mL	73.08 ± 26.22 ng/mL

平均値 ± 標準偏差

[資料番号 5.3.3.1.2] の Table 10.1-10 を改変

表 2.7.2.2-9 メマンチン塩酸塩速放錠及び徐放錠反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	速放錠 (投与 D)	徐放錠 (投与 C)
症例数 (男/女)	24 (18/6)	24 (6/18)
C _{max, ss} (ng/mL)	85.83 ± 22.87	92.12 ± 28.74
t _{max, ss} (hr)	5.15 ± 2.93	8.04 ± 2.99
AUC _{24, ss} (ng·hr/mL)	1803 ± 492	2002 ± 637
PTF ^{a)}	0.349 ± 0.078	0.301 ± 0.073
t _{Cav} ^{b)} (hr)	12.66 ± 1.31	13.91 ± 0.88
t _{75% Cmax} ^{c)} (hr)	22.37 ± 1.59	23.10 ± 1.02
累積尿中排泄率 ^{d)} (%)	44.1 ± 12.2	43.5 ± 13.3

平均値 ± 標準偏差

a) PTF：ピーク値トラフ値変動 (Peak trough fluctuation)

PTF=(C_{max}-C_{min})/平均血漿中濃度b) t_{Cav}：定常状態の平均血漿中濃度を超過している時間 (1 日あたり)c) t_{75% Cmax}：C_{max} の 75% を超過している時間 (1 日あたり)

d) 最終投与後 24 時間までの累積尿中排泄率

[資料番号 5.3.3.1.2] の Table 10.2-14, 15 を改変

2.7.2.2.2.1.3 健康成人にメマンチン塩酸塩を投与した時の尿中代謝物の検討（臨床薬理試験（海外、マスバランス試験）（HUK610/13））

【参考資料】[2.7.6.6 項]

表 2.7.2.2-10 試験の概要

試験の標題	健康成人男性における[¹⁴ C]-メマンチン塩酸塩経口投与後の吸収、代謝及び排泄の検討
投与方法	メマンチン塩酸塩 1 回 5 mg を 1 日 3 回、19 日間反復経口投与 ([¹⁴ C]-メマンチン塩酸塩 5 mg 単回経口投与を含む (13 日目))
評価項目	放射能の薬物動態パラメータ、放射能の尿中及び糞中排泄量
対象	外国人健康成人男性

外国人健康成人男性に、メマンチン塩酸塩を1日15 mg（1回5 mg、1日3回）で19日間反復経口投与し、最終投与日の1回目投与後から24時間までに採取された尿試料（1例）を用いてメマンチンの尿中代謝物を検討した。尿中のメマンチンと代謝物を合わせた総濃度に対する各物質（メマンチン及び代謝物）濃度の比率を〔表 2.7.2.2-11〕に示す。

表 2.7.2.2-11 メマンチン塩酸塩を投与としたときの尿中代謝物比率

物質名	尿中代謝物の比率 (%)
メマンチン	68.7
N-ホルミル体	0.62
N-アセチル体	0.003
グルダントン体	12.9
N-ヒドロキシ体	1.93
7-ヒドロキシ体	0.61
3-ヒドロキシメチル体	0.35
3-カルボキシル対	ND
4-ヒドロキシ体	5.87
6-ヒドロキシ体	6.51
2-ヒドロキシ体	NA
8-ヒドロキシ体	NA
1-ニトロ体	NQ
1-ニトロゾ体	0.15
1-ニトロ-7-ヒドロキシ体	ND
1-ニトロ-7-ヒドロキシ体の異性体 1	0.74
1-ニトロ-7-ヒドロキシ体の異性体 2	1.05
1-ニトロ-7-ヒドロキシ体の異性体 3	ND
未同定代謝物	0.55

ND：検出せず NA：測定せず NQ：定量限界未満のため算出せず

尿中のメマンチン濃度の比率はヒトで 68.7%と高かったことから、メマンチンはヒトで代謝を受けにくいと考えられた。主な代謝物はグルダントン体（12.9%）、6-ヒドロキシ体（6.51%）、4-ヒドロキシ体（5.87%）であった。

2.7.2.2.2.2 内因性要因の検討

内因性要因を検討した薬物動態試験の要約を付録 [表 2.7.2.5-3] に示す。

2.7.2.2.2.2.1 高齢者及び民族差

2.7.2.2.2.2.1.1 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）

[2.7.6.11 項]

表 2.7.2.2-12 試験の概要

試験の標題	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－
投与方法	メマンチン塩酸塩（5, 10, 20 mg） 空腹時単回経口投与
評価項目	主要評価項目：血漿中メマンチン濃度、尿中メマンチン濃度 副次評価項目：涙液中メマンチン濃度、血漿中代謝物濃度、尿中代謝物濃度
対象	日本人健康高齢者男性及び白人健康高齢者男性

65 歳以上の日本人及び白人男性各 12 例を対象に、メマンチン塩酸塩 5、10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態を検討した。また、涙液中のメマンチン濃度、血漿及び尿中の主代謝物濃度を測定した。本治験は、国内及びフランスにおいて治験期間を 2 期に分け（それぞれ第 1 期：5、10 mg 投与を各 6 例、第 2 期：20 mg 投与を 11 例）、同一プロトコールにより非盲検下で実施した。[表 2.7.2.2-12 参照]。

血漿中メマンチン濃度推移を [図 2.7.2.2-4, 図 2.7.2.2-5] に、薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-13, 表 2.7.2.2-14] に示す。

メマンチン塩酸塩 5、10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{∞} は日本人及び白人で共に投与量にほぼ比例して増加した。 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は日本人及び白人で共に投与量によらずほぼ同程度であり、 t_{max} は日本人で 2.5～3.5 時間、白人で 4.0～5.0 時間、 $t_{1/2}$ は日本人で 61.50～82.15 時間、白人で 64.73～67.92 時間であった。

以上、メマンチンの薬物動態は日本人及び白人で共にほぼ線形であることが示された。また、投与 72 時間後までのメマンチンの累積尿中排泄率は、日本人で 30.467～34.109%、白人で 29.283～32.509%であり、投与量によらず日本人と白人でほぼ同程度であった。

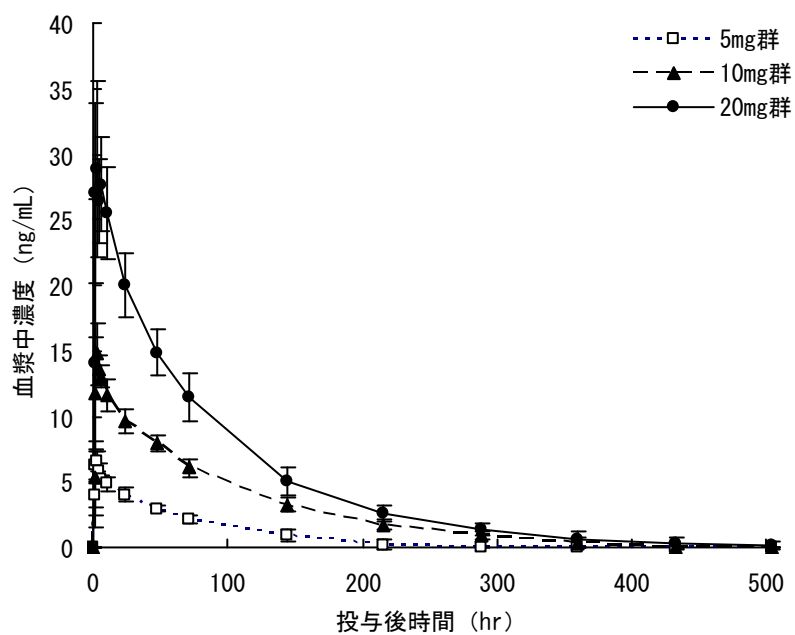


図 2.7.2.2-4 血漿中メマンチン濃度推移（日本人）（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.3.3.4] の図 11.4.1.1.1-1 を引用

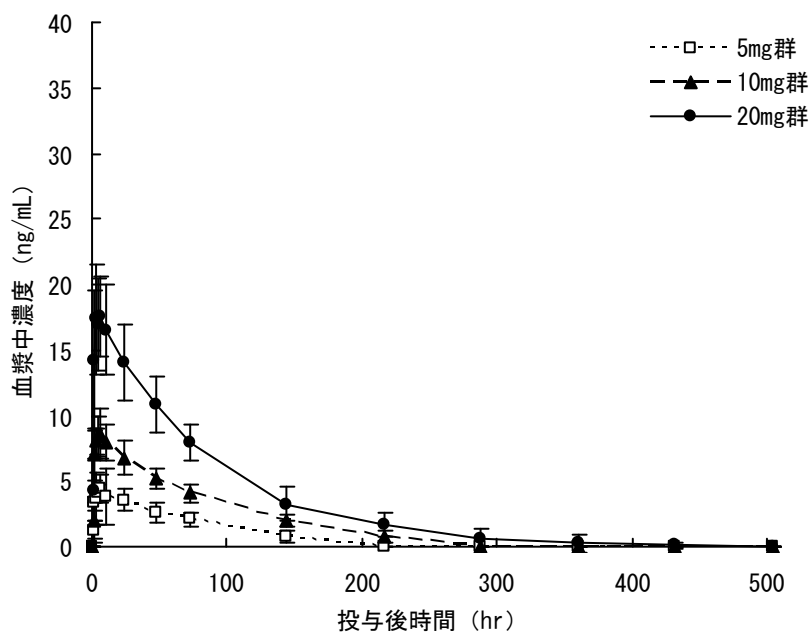


図 2.7.2.2-5 血漿中メマンチン濃度推移（白人）（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.3.3.4] の図 11.4.1.1.1-2 を引用

表 2.7.2.2-13 薬物動態パラメータ（日本人）

薬物動態 パラメータ	投与群	5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群
	症例数	6	6	11
$C_{\max}$ (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	6.777 ± 0.799	15.207 ± 2.153	31.730 ± 4.514
	幾何平均値	6.739	15.075	31.43
$t_{\max}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	2.5 ± 0.5	3.5 ± 1.4	3.4 ± 1.8
AUC_t (ng·hr/mL)	平均値 ± 標準偏差	379.8 ± 85.1	1281.7 ± 97.5	2399.9 ± 326.8
	幾何平均値	371.2	1278.8	2379.5
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	平均値 ± 標準偏差	462.2 ± 85.9	1370.7 ± 115.7	2490.4 ± 334.6
	幾何平均値	455.2	1366.9	2469.8
$t_{1/2}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	61.50 ± 15.44	82.15 ± 11.03	75.42 ± 17.53
CL/F (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	154.50 ± 30.99	101.40 ± 7.58	113.15 ± 15.52
CL_r (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	82.12 ± 8.34	66.43 ± 5.25	73.95 ± 14.99
V_{dss}/F (L)	平均値 ± 標準偏差	767.2 ± 83.5	681.8 ± 77.4	668.5 ± 101.2
V_d/F (L)	平均値 ± 標準偏差	793.8 ± 98.2	719.0 ± 85.7	726.8 ± 134.2
MRT (hr)	平均値 ± 標準偏差	85.77 ± 20.58	113.28 ± 17.98	99.96 ± 19.11
累積尿中メマンチン排泄率 ^{a)} (%)	平均値 ± 標準偏差	30.467 ± 3.489	30.783 ± 3.533	34.109 ± 4.928

a) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

[資料番号 5.3.3.3.4] の表 11.4.1.1.1-1, 表 11.4.1.1.2-1 より作成

表 2.7.2.2-14 薬物動態パラメータ（白人）

薬物動態 パラメータ	投与群	5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群
	症例数	6	6	11
$C_{\max}$ (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	4.612 ± 0.966	9.072 ± 1.370	19.278 ± 4.770
	幾何平均値	4.531	8.983	18.763
$t_{\max}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	5.0 ± 3.0	4.0 ± 1.8	4.0 ± 1.4
AUC_t (ng·hr/mL)	平均値 ± 標準偏差	315.3 ± 80.9	737.5 ± 126.5	1590.3 ± 332.1
	幾何平均値	307.4	728.9	1560.9
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	平均値 ± 標準偏差	419.7 ± 86.6	845.7 ± 128.5	1675.4 ± 344.7
	幾何平均値	412.4	838	1645.8
$t_{1/2}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	64.73 ± 20.46	67.92 ± 15.88	65.64 ± 21.04
CL/F (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	170.67 ± 34.36	166.83 ± 23.28	171.09 ± 31.65
CL_r (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	95.22 ± 25.26	94.55 ± 15.31	104.57 ± 26.22
V_{dss}/F (L)	平均値 ± 標準偏差	924.2 ± 231.8	954.2 ± 226.5	916.1 ± 242.2
V_d/F (L)	平均値 ± 標準偏差	936.5 ± 236.7	971.3 ± 228.3	945.5 ± 247.7
MRT (hr)	平均値 ± 標準偏差	92.12 ± 28.84	96.15 ± 22.39	91.70 ± 28.90
累積尿中メマンチン排泄率 ^{a)} (%)	平均値 ± 標準偏差	29.767 ± 5.482	29.283 ± 5.681	32.509 ± 6.854

a) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

[資料番号 5.3.3.3.4] の表 11.4.1.1.1-2, 表 11.4.1.1.2-2 より作成

20 mg 単回経口投与時の $C_{\max}$ は、日本人で 31.730 ng/mL、白人で 19.278 ng/mL、 AUC_{∞} は日本人で 2490.4 ng·hr/mL、白人で 1675.4 ng·hr/mL であり、日本人が高い値であった。

$C_{\max}$ 、 AUC_{∞} 、 CL/F 、 CL_r 及び V_d/F について体重との関係を検討したところ、日本人と白人共に $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} は体重が重いほど低値であり、 CL/F 、 CL_r 及び V_d/F は体重が重いほど高値であった。日本人と白人は体重に差があることから（日本人平均体重：60.52 kg（53.2～76.3 kg）、白人平均体重：76.15 kg（61.5～95.0 kg））、体重 60 kg に換算して比較した [表 2.7.2.2-15 参照]。体重 60 kg に換算した $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} を日本人と白人で比較すると、日本人と白人の差は小さくなることから、差の要因として体重差が考えられた。また、体重当たりの CL/F 、 CL_r 及び V_d/F は日本人と白人でほぼ同程度であった。

表 2.7.2.2-15 体重換算後^{a)}の日本人と白人間の薬物動態パラメータの比較（20 mg 群）

薬物動態パラメータ ^{b)}	日本人	白人	平均値の比又は差 (95%信頼区間又は p 値) ^{c)}
$C_{\max}$ (ng/mL)	31.912 ± 4.927	24.409 ± 6.419	1.33 (1.13, 1.57)
	31.559	23.659	
AUC_t (ng·hr/mL)	2425.8 ± 456.7	2007.8 ± 449.7	1.21 (1.02, 1.44)
	2389.2	1968.2	
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2519.0 ± 484.5	2115.9 ± 474.8	1.19 (1.02, 1.40)
	2479.7	2075.2	
CL/F (mL/min/kg)	1.891 ± 0.328	2.262 ± 0.407	-0.37 (0.037)
CL_r (mL/min/kg)	1.231 ± 0.262	1.377 ± 0.326	-0.15 (0.196)
V_d/F (L/kg)	12.0 ± 1.4	12.5 ± 3.5	-0.57 (0.628)
V_{dss}/F (L/kg)	11.0 ± 1.3	12.2 ± 3.5	-1.12 (0.328)

a) $C_{\max}$ 、 AUC_t 及び AUC_{∞} について体重 60 kg に換算した（換算後の値=換算前の値 × (体重/60)）。その他のパラメータについては、換算後の値=換算前の値/体重を示した。

b) $C_{\max}$ 、 AUC_t 及び AUC_{∞} については算術平均値 ± 標準偏差（上段）及び幾何平均値（下段）を、その他のパラメータについては算術平均値 ± 標準偏差を示した。

c) $C_{\max}$ 、 AUC_t 及び AUC_{∞} については幾何平均値の比及び 95%信頼区間を、その他のパラメータについては算術平均値の差及び p 値（t 検定）を示した。比：日本人の値/白人の値、差：日本人の値-白人の値で算出した。

[資料番号 5.3.3.3.4] の表 11.4.1.3.1-4 を引用

涙液中メマンチン濃度を〔表 2.7.2.2-16〕に示す。涙液中メマンチン濃度は日本人と白人ではほぼ同程度であった。血漿中メマンチン濃度に対する涙液中メマンチン濃度の比は、日本人では投与 4 時間後で 1.876～2.851、投与 48 時間後で 1.607～3.637、白人では投与 4 時間後で 2.045～4.200、投与 48 時間後で 0.897～2.815 であり、ほぼ同程度であった。日本人及び白人のいずれにおいても、血漿中メマンチン濃度に対する涙液中メマンチン濃度の比は投与量及び投与後時間によらずほぼ一定であった。

表 2.7.2.2-16 涙液中メマンチン濃度

	投与後 時間 (hr)	5 mg 群		10 mg 群		20 mg 群	
		日本人	白人	日本人	白人	日本人	白人
涙液中 メマンチン 濃度 (ng/mL)	4	12.432 ± 9.069 (6 例)	9.228 ± 10.110 (6 例)	38.387 ± 28.015 (6 例)	36.270 ± 42.985 (6 例)	49.794 ± 15.654 (11 例)	53.035 ± 37.577 (11 例)
	48	10.008 ± 12.193 (6 例)	0.000 ± 0.000 (6 例) ^{a)}	25.905 ± 14.048 (6 例)	5.178 ± 8.305 (6 例)	24.051 ± 11.242 (11 例)	30.165 ± 14.533 (11 例)
血漿中に対す る濃度比（涙 液／血漿）	4	2.299 ± 1.871	2.045 ± 2.267	2.851 ± 2.103	4.200 ± 4.807	1.876 ± 0.494	3.128 ± 2.025
	48	3.637 ± 4.832	0.000 ± 0.000 ^{a)}	3.244 ± 1.718	0.897 ± 1.411	1.607 ± 0.753	2.815 ± 1.343

平均値 ± 標準偏差（症例数）

a) 全例定量限界未満

〔資料番号 5.3.3.3.4〕の表 11.4.1.1.3-1～4 より作成

メマンチンの主代謝物である 4-ヒドロキシ体、6-ヒドロキシ体及びグルダントン体の血漿中及び尿中濃度を測定した。グルダントン体の血漿中濃度推移を〔図 2.7.2.2-6、図 2.7.2.2-7〕に、3 代謝物の累積尿中排泄率を〔表 2.7.2.2-17〕に示す。

日本人に 20 mg を投与したときの血漿中のグルダントン体濃度は投与後 2 時間で 6.787 ± 3.534 ng/mL、投与後 72 時間で 0.737 ± 0.626 ng/mL であった。6-ヒドロキシ体はわずかに検出されたが、投与 10 時間以降は定量限界未満 (<1 ng/mL) であった。4-ヒドロキシ体は全測定点で定量限界未満であった。白人のグルダントン体の血漿中濃度は投与後 2 時間で 6.416 ± 3.228 ng/mL、投与後 72 時間で 0.580 ± 0.588 ng/mL で日本人とほぼ同程度であり、6-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体は全測定点で定量限界未満であった。

20 mg を投与したときの投与 72 時間後までのグルダントン体、6-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体の累積尿中排泄率は、日本人でそれぞれ 2.193、1.100 及び 0.422% であり、白人でそれぞれ 2.278、1.304 及び 0.562% であった。このときのメマンチンの投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は、日本人及び白人でそれぞれ 34.109 及び 32.509% であった。メマンチンと比較した場合、日本人及び白人共にこれら代謝物の累積尿中排泄率は低かった。

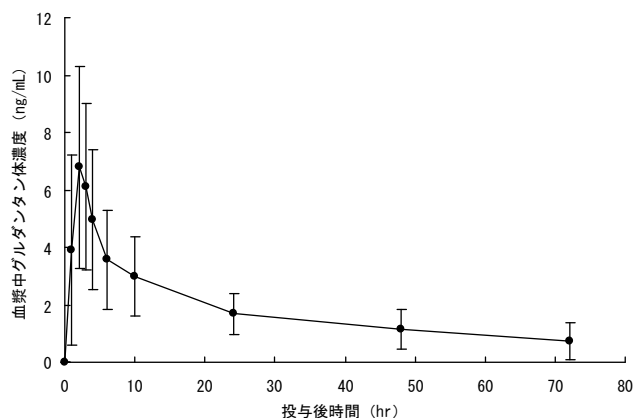


図 2.7.2.2-6 血漿中代謝物濃度（グルダントタン体）（20 mg 群）（日本人）（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.3.3.4] の図 11.4.1.2.1-1 を引用

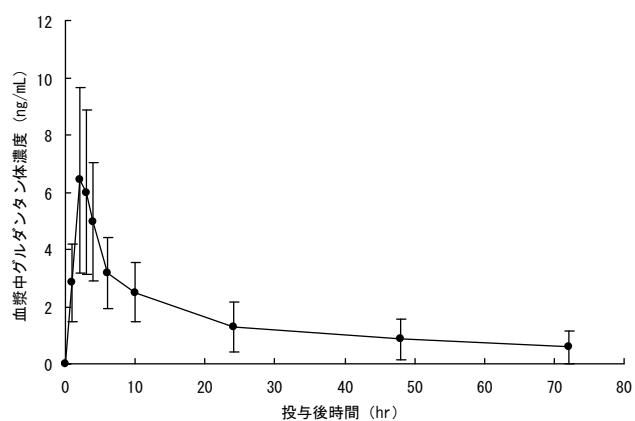


図 2.7.2.2-7 血漿中代謝物濃度（グルダントタン体）（20 mg 群）（白人）（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.3.3.4] の図 11.4.1.2.1-2 を引用

表 2.7.2.2-17 主要代謝物の累積尿中排泄率（72 時間）

	4-ヒドロキシ体			6-ヒドロキシ体			グルダントタン体		
	5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群	5 mg 群	10 mg 群	20 mg 群
日本人 (%)	0.529 ± 0.054	0.411 ± 0.197	0.422 ± 0.142	1.463 ± 0.283	1.069 ± 0.533	1.100 ± 0.376	3.027 ± 0.532	2.522 ± 0.698	2.193 ± 0.958
白人 (%)	0.436 ± 0.070	0.435 ± 0.206	0.562 ± 0.177	0.947 ± 0.206	0.924 ± 0.404	1.304 ± 0.416	0.740 ± 0.175	1.046 ± 0.502	2.278 ± 1.045

平均値 ± 標準偏差

[資料番号 5.3.3.3.4] の表 11.4.1.2.2-1 を引用

2.7.2.2.2.2 AD患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1 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)

[2.7.6.7 項]

表 2.7.2.2-18 試験の概要

試験の標題	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
投与方法	メマンチン塩酸塩（10, 20 mg）若しくはプラセボ 24 週間反復経口投与
評価項目	主要評価項目：血漿中メマンチン濃度、髄液中メマンチン濃度 副次評価項目：ADAS-J cog（ADAS-cog ^{a)} 日本語版）、FDG-PET ^{b)} による脳内ブドウ糖代謝、生物学的指標（髄液中 HVA ^{c)} 、tau ^{d)} 、Aβ ₁₋₄₂ ^{e)} 、tau/Aβ ₁₋₄₂ ） その他の評価項目：MMSE ^{f)} 、尿中メマンチン濃度、メマンチンの代謝物濃度（血漿中、髄液中、尿中）
対象	AD 患者

a) ADAS-cog：アルツハイマー病評価尺度の認知機能評価尺度

b) FDG-PET：フルオロデオキシグルコース-陽電子放射断層撮影

c) HVA：ホモバニリン酸

d) tau：タウ（τ）蛋白

e) Aβ₁₋₄₂：アミロイドベータたん白 1-42

f) MMSE：簡易認知機能検査

AD患者 35 例（プラセボ群：12 例、10 mg/日群：11 例、20 mg/日群：12 例）を対象に、メマンチン塩酸塩を 24 週間反復経口投与したときの薬物動態を検討した。本治験は多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照での並行群間比較で実施した。投与量は 5 mg の 1 日 1 回投与（朝食後）を開始用量とし、1 週間ごとに 5 mg/日ずつ漸増して 10 mg/日又は 20 mg/日を維持用量とした。また、メマンチンの髄液への移行性を検討し、更に血漿、髄液、及び尿中の主代謝物濃度も測定した [表 2.7.2.2-18 参照]。

血漿中メマンチン濃度を〔表 2.7.2.2-19〕に、血漿中メマンチン濃度推移を〔図 2.7.2.2-8〕に示す。

血漿中メマンチン濃度は投与4週後には定常状態に達し、その後の血漿中メマンチン濃度は10 mg/日群で64.769～69.755 ng/mL、20 mg/日群で112.939～127.830 ng/mLであった。最終投与後の消失半減期は10 mg/日群で77.27時間、20 mg/日群で75.90時間であった。

表 2.7.2.2-19 各測定時点における血漿中メマンチン濃度

		前観察期 (初回)	投与 1 週後	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与終了又は中止後		
10 mg/ 日群	症例数	11	11	10	11	11	11	11	11	10	1
	平均値 ± 標準偏差	0.000 ± 0.000	27.884 ± 8.141	54.441 ± 12.726	65.867 ± 13.554	65.535 ± 11.955	64.769 ± 14.995	69.755 ± 17.558	14.535 ± 6.760	3.884 ± 2.550	2.110
	中央値	0.000	25.370	48.105	62.860	68.190	67.850	65.070	13.090	3.300	—
	最小値, 最大値	0.00, 0.00	18.05, 46.72	41.15, 74.36	42.31, 91.45	44.27, 82.51	34.19, 85.58	47.28, 97.79	5.87, 25.61	1.18, 9.94	—
20 mg/ 日群	症例数	12	12	12	11	11	10	10	8	10	—
	平均値 ± 標準偏差	0.000 ± 0.000	26.134 ± 6.157	58.842 ± 16.889	124.352 ± 28.626	116.464 ± 28.474	127.830 ± 41.750	112.939 ± 34.497	21.536 ± 9.713	5.309 ± 3.104	—
	中央値	0.000	27.030	62.380	124.750	115.430	121.415	116.960	17.245	4.695	—
	最小値, 最大値	0.00, 0.00	13.88, 37.79	28.06, 87.48	63.86, 169.60	64.25, 162.25	72.50, 228.38	57.63, 170.97	13.56, 41.87	1.90, 13.21	—

単位：ng/mL

〔資料番号 5.3.3.2.1〕の表 11.5.1.1.1-1 を引用

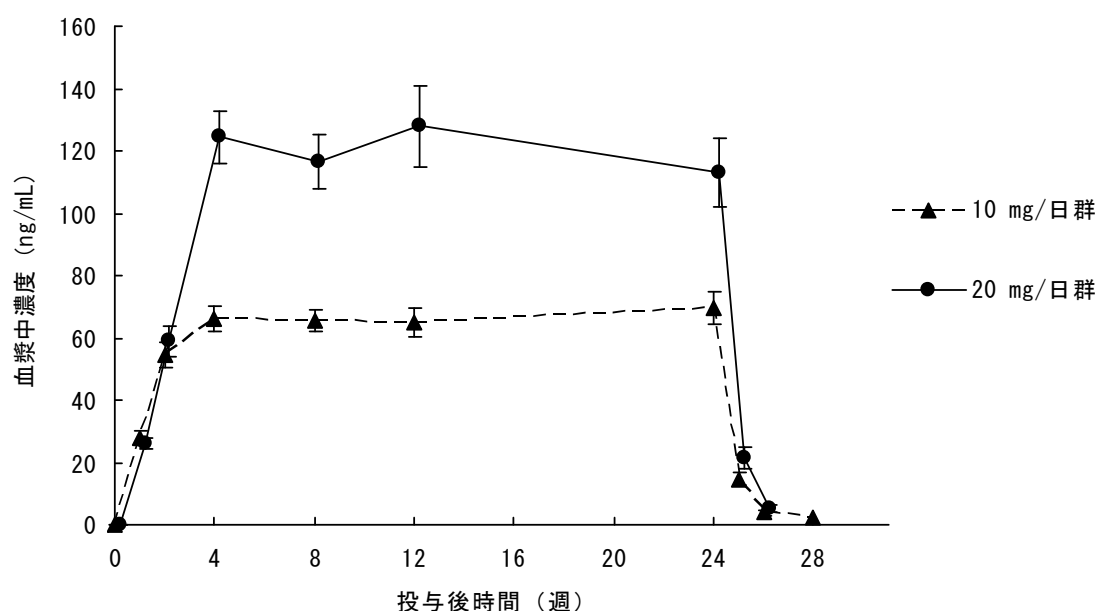


図 2.7.2.2-8 血漿中メマンチン濃度推移（平均値 ± 標準誤差）

〔資料番号 5.3.3.2.1〕の図 11.5.1.1.1-1 を引用

髄液中メマンチン濃度を〔表 2.7.2.2-20〕に示す。髄液中メマンチン濃度（投与 20～24 週後）は 10 mg/日群で 43.260 ng/mL、20 mg/日群で 73.999 ng/mLであった。血漿中メマンチン濃度（投与 24 週後）と髄液中メマンチン濃度の散布図を〔図 2.7.2.2-9〕に示す。血漿中メマンチン濃度に対する髄液中メマンチン濃度の比は 10 mg/日群で 0.63、20 mg/日群で 0.72 であり、その比は投与量によらずほぼ一定であると考えられた（相関係数=0.7733）。

尿中メマンチン濃度（投与 12 週後）は 10 mg/日群で 7484.27 ng/mL、20 mg/日群で 11214.33 ng/mL であった。

表 2.7.2.2-20 投与 20～24 週後の髄液中メマンチン濃度

	10 mg/日群	20 mg/日群
症例数	11	9
平均値 ± 標準偏差	43.260 ± 9.350	73.999 ± 16.608
中央値	43.670	78.140
最小値, 最大値	30.16, 64.21	50.13, 99.14

単位：ng/mL

〔資料番号 5.3.3.2.1〕の表 11.5.1.1.2-1 を引用

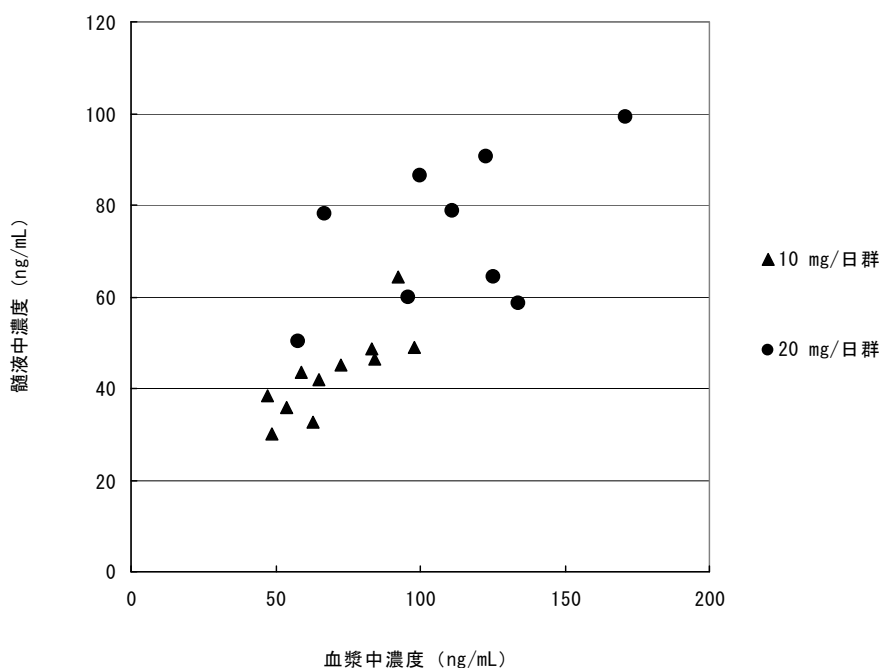


図 2.7.2.2-9 血漿中メマンチン濃度と髄液中メマンチン濃度の散布図

〔資料番号 5.3.3.2.1〕の図 11.5.1.1.2-1 を引用

メマンチンの主代謝物である 4-ヒドロキシ体、6-ヒドロキシ体及びグルダントン体の血漿中濃度を[表 2.7.2.2-21]に示す。投与 24 週後の 20 mg/日群における 4-ヒドロキシ体、6-ヒドロキシ体及びグルダントン体の血漿中濃度はそれぞれ 1.900、2.793 及び 16.814 ng/mL であり、血漿中メマンチン濃度（投与 24 週後の 20 mg/日群：112.939 ng/mL）と比較して低かった。投与 20～24 週後の髄液における代謝物濃度は、6-ヒドロキシ体及びグルダントン体の測定で 1 例ずつ定量限界（1 ng/mL 及び 0.879 ng/mL）付近の濃度が検出されたのみであった。投与 12 週後の 20 mg/日群における 4-ヒドロキシ体、6-ヒドロキシ体及びグルダントン体の尿中濃度はそれぞれ 110.73、228.92 及び 1262.90 ng/mL であった。

表 2.7.2.2-21 血漿中代謝物濃度

		4-ヒドロキシ体	6-ヒドロキシ体	グルダントン体
		投与 24 週後	投与 24 週後	投与 24 週後
10 mg/日群	症例数	1	8	11
	平均値 ± 標準偏差	1.200	1.674 ± 0.784	10.955 ± 5.076
	中央値	—	1.300	9.790
	最小値, 最大値	—	1.00, 3.21	4.27, 20.80
20 mg/日群	症例数	4	9	10
	平均値 ± 標準偏差	1.900 ± 1.352	2.793 ± 1.850	16.814 ± 9.299
	中央値	1.275	2.420	15.350
	最小値, 最大値	1.13, 3.92	1.05, 6.87	5.97, 36.10

単位：ng/mL

症例数：投与 24 週後に定量可能であった症例。全代謝物について、10 mg/日群は 11 例、20 mg/日群は 12 例を測定対象としたが、20 mg/日群のうち 2 例は投与 24 週前に中止しており、この 2 例については投与 24 週後の検体がない。

[資料番号 5.3.3.2.1] の表 11.5.1.3.3-1, 16.3.1 項の Table1-1～3 より作成

2.7.2.2.2.2.2 涙液移行性の検討（IE2101 非盲検拡張期及びIE2301）

[資料番号 5.3.2.3.1]

表 2.7.2.2-22 試験の概要

試験の標題	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
投与方法	メマンチン塩酸塩 20 mg 28 週間（IE2101 非盲検拡張期）若しくは 24 週間（IE2301）反復経口投与
評価項目	涙液中メマンチン濃度及び血漿中メマンチン濃度から算出された涙液中移行比 安全性（有害事象及び眼科学的検査）
対象	AD 患者

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を長期間投与し、血漿中メマンチン濃度が定常状態に達している患者（後期第 II 相試験（IE2101）では非盲検拡張期 28 週後、長期投与試験（IE2301）では服薬開始 24 週後以降）10 例において涙液中メマンチン濃度

及び血漿中メマンチン濃度を測定した。それらから涙液中へのメマンチンの移行比（涙液中濃度／血漿中濃度）を求めることで、眼におけるメマンチンの曝露量を推測すると共に、眼に対する安全性を検討した。

各患者の涙液測定データを〔表 2.7.2.2-23〕に示す。シルメル紙の濡れの長さが規定に足りず、涙液採取量が規定に達しなかったが、濃度測定が可能であった患者では参考値として扱った。

表 2.7.2.2-23 各患者における涙液測定データ

症例番号	患者識別コード	治験識別番号	服薬日数	シルメル紙濡れの長さ (mm)	涙液中メマンチン濃度 (ng/mL)		涙液中濃度補正值 (平均値) (ng/mL)	血漿中メマンチン濃度 (ng/mL)	涙液移行比	備考
					測定値	補正值				
				右 左	右 左	右 左				
1	SUN-21	IE2101	184	8.0	61.10 ^{b)}	381.88 ^{b)}	381.88	114.46	3.3	(参考値)
				3.0 ^{a)}						
2	SUN-23	IE2101	185	7.0	89.51 ^{b)}	745.92 ^{b)}	745.92	152.30	4.9	(参考値)
				2.0 ^{a)}						
3	SUN-24	IE2101	178	30.0	168.37	336.74	335.94	168.37	2.0	
				26.0	147.46	335.14				
4	SUN-26	IE2101	185	7.0	29.55	295.50	342.25	118.32	2.9	(参考値)
				4.0 ^{a)}	23.34	389.00				
5	SUN-27	IE2101	178	12.0	147.46	737.30	596.22	140.63	4.2	
				9.0	63.72	455.14				
6	SUN-28	IE2101	192	5.0	47.23	590.38	456.96	98.04	4.7	
				15.0	77.65	323.54				
7	SUN-29	IE2101	185	15.0	63.53	264.71	252.19	112.68	2.2	
				19.0	76.69	239.66				
8	SUN-1	IE2301	387	23.0	214.18 ^{b)}	334.66 ^{b)}	334.66	109.10	3.1	
				16.0						
9	SUN-13	IE2301	389	(-)	28.43	(-)		96.60		記録紙紛失
				(-)	27.46	(-)				
10	SUN-18	IE2301	156	3.0 ^{a)}	31.28	782.00	857.13	121.16	7.1	(参考値)
				3.0 ^{a)}	37.29	932.25				

a)：シルメル紙の濡れの長さ 5 mm 未満、30 mm 超は涙液量の定量範囲外

b)：採取した左右のシルメル紙を 1 つのバイアルに保存したため、合算値とした。

補正值 (ng/mL) = 測定値 (ng/mL) × 50 (μL) / 涙液量 (μL)

涙液量 (μL) (整数値) = (シルメル紙の濡れの長さ (mm) - 0.586293665) / 1.17036708

規定量の涙液が採取された患者での涙液中濃度と血漿中濃度並びに涙液移行比を〔表 2.7.2.2-24〕に示す。涙液採取が規定量に達した被験者 5 例の涙液中メマンチン濃度は 395.19 ± 134.03 ng/mL、血漿中メマンチン濃度は 125.76 ± 28.52 ng/mL であった。

表 2.7.2.2-24 患者における涙液移行比

症例数 (例)	服薬日数 (日)	涙液中メマンチン濃度 (ng/mL)	血漿中メマンチン濃度 (ng/mL)	涙液移行比
5	224 ± 91	395.19 ± 134.03	125.76 ± 28.52	3.2 ± 1.2

(平均値 ± 標準偏差)

規定量の涙液が採取されなかった患者（参考値）の涙液移行比を〔表 2.7.2.2-25〕に示す。

表 2.7.2.2-25 患者における涙液移行比（参考値）

症例数 (例)	服薬日数 (日)	涙液中メマンチン濃度 (ng/mL)	血漿中メマンチン濃度 (ng/mL)	涙液移行比
4	178 ± 14	581.80 ± 258.26	126.56 ± 17.38	4.6 ± 1.9

(平均値 ± 標準偏差)

参考値を含めた患者全例の涙液移行比を〔表 2.7.2.2-26〕に示す。

表 2.7.2.2-26 患者全例における涙液移行比（参考値含む）

症例数 (例)	服薬日数 (日)	涙液中メマンチン濃度 (ng/mL)	血漿中メマンチン濃度 (ng/mL)	涙液移行比
9	203 ± 70	478.13 ± 208.96	126.12 ± 22.81	3.8 ± 1.6

(平均値 ± 標準偏差)

本検討において、被験者ごとの定常状態時での涙液への移行比は2.0～4.7であり、涙液中メマンチン濃度は、252.19～596.22 ng/mLであった。この移行比に関しては他の単回投与時に検討した治験成績と大きな差はなかった。

安全性に関して、眼に関する有害事象の発現は認められなかった。また、各症例の服薬開始前と終了時点の眼科学的検査の結果、試験開始時には10例中5例に加齢性白内障が認められたが、症状の悪化は認められなかった。

以上、アルツハイマー型認知症患者での定常状態におけるメマンチンの涙液中濃度は、血漿中濃度に比して約2～5倍高値になることが推察されたが、海外の成績と同程度であった。また、涙液中濃度は非臨床試験で眼障害が認められた濃度より低く、眼科学的検査においても問題となる所見は認められなかった。臨床試験における安全性の結果からも、特に眼障害に対する問題点は認められていない。これらのことからアルツハイマー型認知症患者において眼障害が発現する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.2.3 腎機能障害を有する被験者における薬物動態

2.7.2.2.2.3.1 臨床薬理試験（腎機能障害患者における薬物動態試験）（IE1601）

[2.7.6.8 項]

表 2.7.2.2-27 試験の概要

試験の標題	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
投与方法	メマンチン塩酸塩 10 mg 空腹時単回経口投与
評価項目	血漿中メマンチン濃度、尿中メマンチン濃度
対象	腎機能正常者（男性 4 例、女性 2 例）、軽度（男性 3 例、女性 3 例）、中等度（男性 3 例、女性 3 例）、及び高度腎機能障害患者（男性 6 例、女性 1 例）

腎機能障害患者 19 例（軽度腎機能障害患者 6 例、中等度腎機能障害患者 6 例、高度腎機能障害患者 7 例）及び腎機能正常者 6 例を対象に、メマンチン塩酸塩 10 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。被験者は投与前日のクレアチニウムクリアランス（Ccr）^{a)}の値により下記の 4 つのグループに組み入れられた。本治験は、海外で実施した臨床薬理試験（MEM-PK-02）を参考に、多施設共同での非盲検下で実施した [表 2.7.2.2-27 参照]。

腎機能正常者群 : Ccr 推定値 > 80 mL/min

軽度腎機能障害患者群 : 50 mL/min ≤ Ccr 推定値 ≤ 80 mL/min

中等度腎機能障害患者群 : 30 mL/min ≤ Ccr 推定値 < 50 mL/min

高度腎機能障害患者群 : 5 mL/min ≤ Ccr 推定値 < 30 mL/min

^{a)} : Ccr 値は Cockcroft - Gault 式による推定値を用いた。

血漿中メマンチン濃度推移を [図 2.7.2.2-10] に、薬物動態パラメータ及び Ccr 推定値を [表 2.7.2.2-28] に示す。

腎機能正常者群、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者群での C_{max} はそれぞれ 12.660、17.252、15.755 及び 15.826 ng/mL で同程度であった。 t_{max} についても腎機能正常者群と各腎機能障害患者群の間ではほぼ同じであり、 C_{max} 及び t_{max} に腎機能障害の程度に依存する影響は認められなかった。一方、 AUC_{∞} はそれぞれ 1045.8、1639.7、2071.3 及び 2437.0 ng·hr/mL であり、腎機能が低下する程度に応じて増加した。 $t_{1/2}$ もそれぞれ 61.15、83.00、100.13 及び 124.31 時間であり、腎機能が低下する程度に応じて延長した。また、MRT は腎機能障害の程度が高度であるほど延長し、 CL/F 、 CL_r 、投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は腎機能障害の程度が高度であるほど低値を示したが、 V_d/F 、血漿たん白結合率は腎機能正常者群と各腎機能障害患者群の間ではほぼ同じであった。

以上、メマンチン塩酸塩は腎機能が低下する程度に応じて排泄速度が低下することが示された。

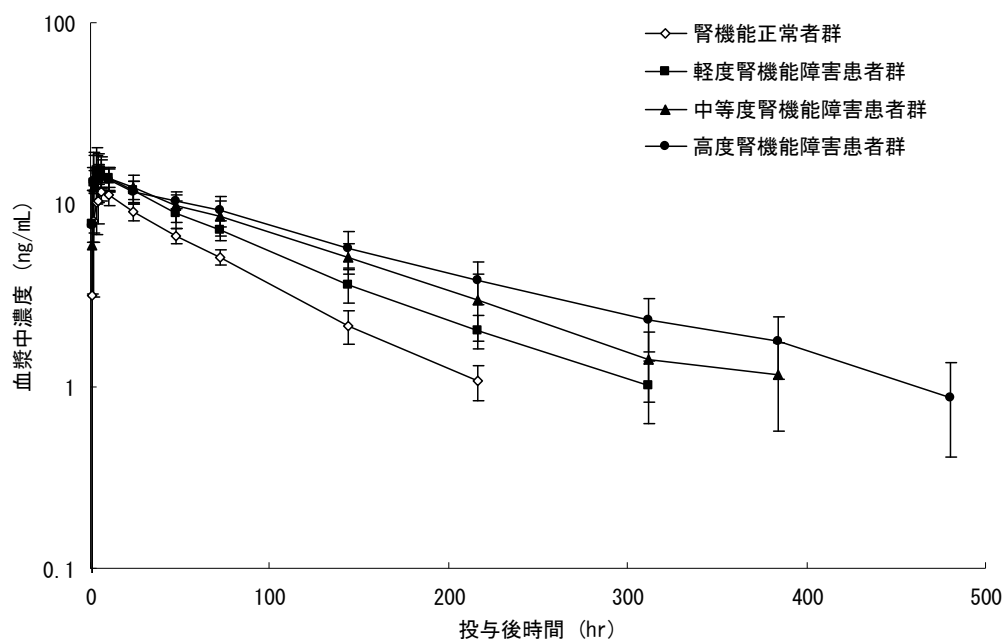


図 2.7.2.2-10 血漿中メマンチン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.3.3.1] の図 11.4-1 を改変

表 2.7.2.2-28 薬物動態パラメータと Ccr 推定値

		腎機能 正常者群 (6 例)	腎機能障害患者		
			軽度群 (6 例)	中等度群 (6 例)	高度群 (7 例)
C _{max} (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差	12.660 ± 2.137	17.252 ± 3.944	15.755 ± 3.698	15.826 ± 0.616
	幾何平均値	12.509	16.836	15.450	15.815
t _{max} (hr)	平均値 ± 標準偏差	6.2 ± 3.4	5.2 ± 3.8	4.3 ± 1.9	5.4 ± 3.4
AUC _t (ng·hr/mL)	平均値 ± 標準偏差	963.0 ± 105.9	1560.7 ± 182.9	1935.5 ± 479.3	2257.3 ± 382.0
	幾何平均値	958.3	1552.2	1887.9	2228.7
AUC _∞ (ng·hr/mL)	平均値 ± 標準偏差	1045.8 ± 81.7	1639.7 ± 180.0	2071.3 ± 530.7	2437.0 ± 451.4
	幾何平均値	1043.3	1631.8	2017.2	2400.0
t _{1/2} (hr)	平均値 ± 標準偏差	61.15 ± 7.45	83.00 ± 16.97	100.13 ± 16.25	124.31 ± 21.00
CL/F (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	133.00 ± 9.63	85.27 ± 8.81	70.42 ± 17.01	58.64 ± 11.33
CL _r (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	82.22 ± 19.76	62.13 ± 10.88	42.08 ± 8.99	28.47 ± 12.24
V _d /F (L)	平均値 ± 標準偏差	703.8 ± 99.3	609.3 ± 127.2	592.5 ± 71.6	617.4 ± 89.4
MRT (hr)	平均値 ± 標準偏差	87.33 ± 11.91	116.98 ± 26.79	143.67 ± 22.78	174.86 ± 29.68
累積尿中排泄率 ^{a)} (%)	平均値 ± 標準偏差	33.68 ± 8.30	33.47 ± 3.40	23.60 ± 2.86	16.17 ± 6.05
血漿たん白結合率 (%)	平均値 ± 標準偏差	40.83 ± 5.90	49.45 ± 10.83	41.23 ± 12.75	31.77 ± 10.10
Ccr 推定値 (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	91.05 ± 13.57	62.70 ± 5.94	40.93 ± 6.01	19.11 ± 6.81

a) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

[資料番号 5.3.3.3.1] の表 11.2-4, 表 11.4-1, 表 11.4-2, 表 11.4-5 を改変

2.7.2.2.2.3.2 臨床薬理試験（海外、腎機能障害患者における薬物動態試験） （MEM-PK-02）

【参考資料】[2.7.6.9 項]

表 2.7.2.2-29 試験の概要

試験の標題	腎機能正常者及び軽度から高度の腎機能障害患者におけるメマンチン塩酸塩の単回経口投与時の薬物動態試験
投与方法	メマンチン塩酸塩 20 mg 空腹時単回経口投与
評価項目	血漿中メマンチン濃度、尿中メマンチン濃度
対象	外国人腎機能正常者、軽度、中等度、及び高度腎機能障害患者

外国人腎機能障害患者 24 例（軽度腎機能障害患者 8 例、中等度腎機能障害患者 8 例、高度腎機能障害患者 8 例）及び外国人腎機能正常者 8 例を対象に、メマンチン塩酸塩 20 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。被験者は投与前日のCcr^{a)}の値により下記の 4 つのグループに組み入れられた。本試験は非盲検下で実施した [表 2.7.2.2-29 参照]。

腎機能正常者群 : Ccr 推定値>80 mL/min
 軽度腎機能障害患者群 : 50 mL/min≤Ccr 推定値≤80 mL/min
 中等度腎機能障害患者群 : 30 mL/min≤Ccr 推定値≤49 mL/min
 高度腎機能障害患者群 : 5 mL/min≤Ccr 推定値≤29 mL/min

^{a)} : Ccr 値は Cockcroft - Gault 式による推定値を用いた。

血漿中メマンチン濃度推移を [図 2.7.2.2-11] に、薬物動態パラメータ及びCcr推定値を [表 2.7.2.2-30] に示す。

C_{max}については、高度腎機能障害患者群で 25.76 ng/mL と最大となり、腎機能正常者群に比べ 16.7%増加した。ただし、4 群の間に有意差は認められなかった。t_{max}については、腎機能正常者群と各腎機能障害患者群の間に差は認められなかった。

AUC_∞は、腎機能正常者群、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者群でそれぞれ 1941、2024、3113 及び 4167 ng·hr/mL であり、軽度、中等度及び高度腎機能障害患者群は腎機能正常者群と比較してそれぞれ 4.3、60.4 及び 114.7%増加した。また、t_{1/2}についてもそれぞれ 64.6、76.1、91.0 及び 126.0 時間であり、同様に腎機能正常者群と比較してそれぞれ 17.8、40.9 及び 95.0%延長した。CL/F は腎機能障害の程度が高度であるほど低値を示した。

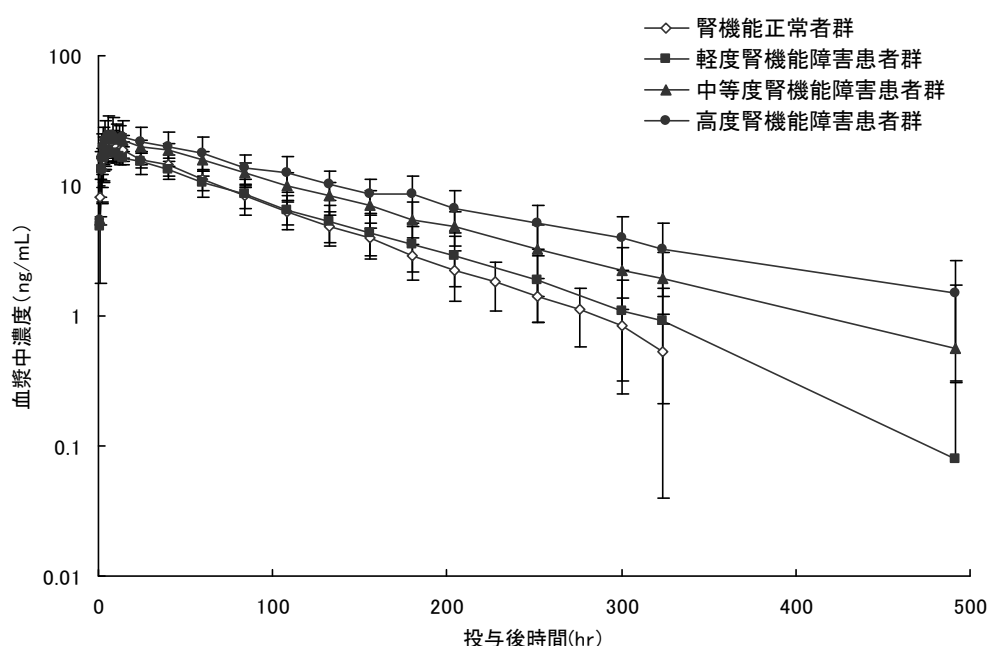


図 2.7.2.2-11 血漿中メマンチン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.3.3.2] の 14.1 項の Figure 2.を引用

表 2.7.2.2-30 薬物動態パラメータと Ccr 推定値

	腎機能 正常者群 (8 例)	腎機能障害患者			p 値 ^{a)}		
		軽度群 (8 例)	中等度群 (8 例)	高度群 (7 例)	軽度 vs 正常	中等度 vs 正常	高度 vs 正常
C _{max} (ng/mL)	22.08 ± 5.07	19.30 ± 2.65	24.25 ± 2.41	25.76 ± 9.46	0.3048	0.3479	0.3559
t _{max} (hr)	7.6 ± 3.7	7.0 ± 4.0	9.0 ± 2.4	8.3 ± 3.5	0.6698	0.4187	1.0000
AUC _t (ng·hr/mL)	1870 ± 366	1921 ± 544	2987 ± 679	3797 ± 994	0.9370	0.0010	0.0001
AUC _∞ (ng·hr/mL)	1941 ± 397	2024 ± 557	3113 ± 729	4167 ± 1083	0.8336	0.0012	0.0001
t _{1/2} (hr)	64.6 ± 9.6	76.1 ± 18.1	91.0 ± 21.7	126.0 ± 56.5	0.4593	0.0964	0.0006
CL/F (mL/min)	147.8 ± 28.6	146.0 ± 39.7	93.9 ± 24.7	71.7 ± 23.9	0.8336	0.0012	0.0001
CL (mL/min)	69.8 ± 22.7	49.5 ± 26.5	35.1 ± 18.2	15.5 ± 5.0	0.0563	0.0007	0.0001
累積尿中排泄率 (メマンチン) b) (%)	47.9 ± 14.2	32.8 ± 7.9	38.7 ± 19.5	23.0 ± 9.5	0.0582	0.1299	0.0004
Ccr 推定値 (mL/min)	93.5 ± 13.4	60.9 ± 7.9	41.6 ± 5.0	20.1 ± 5.7	—	—	—

平均値 ± 標準偏差

a) 分散分析モデルを用いた t 検定 (t_{max} 以外)、Wilcoxon 順位和検定 (t_{max})

b) 腎機能正常者群は投与 336 時間後までの尿より算出。各腎機能障害患者群は「投与 0～96 時間後」、「投与 144～168 時間後」、「投与 312～336 時間後」、「投与 480～504 時間後」の期間の尿を採取し、これらデータより算出 (投与 504 時間後までの尿として)。

[資料番号 5.3.3.3.2] の Table 11-1, 11-2, 11-4, 11-5, 11-7, 11-8 より作成

2.7.2.2.2.4 肝機能障害を有する被験者における薬物動態

2.7.2.2.2.4.1 臨床薬理試験（海外、肝機能障害患者における薬物動態試験）（MEM-PK-15）

[2.7.6.10 項]

表 2.7.2.2-31 試験の概要

試験の標題	肝機能正常者及び中等度肝機能障害患者におけるメマンチン塩酸塩の単回経口投与時の薬物動態試験
投与方法	メマンチン塩酸塩 20 mg 空腹時単回経口投与
評価項目	血漿中メマンチン濃度、尿中メマンチン濃度
対象	外国人肝機能正常者、中等度肝機能障害患者（各群男性 4 例、女性 4 例）

外国人中等度肝機能障害患者（Child-Pugh分類 ランクB：スコア 7～9）8 例及び外国人肝機能正常者 8 例を対象に、メマンチン塩酸塩 20 mgを空腹時単回経口投与したときの薬物動態を比較した。本治験は非盲検下で実施した [表 2.7.2.2-31参照]。

薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-32] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-33] に示す。

肝機能正常者群及び中等度肝機能障害患者群の $C_{\max}$ はそれぞれ 21.82 及び 21.06 ng/mL であり、 AUC_{∞} はそれぞれ 2018.87 及び 2031.64 ng·hr/mL であった。 $C_{\max}$ 、 AUC_{∞} は両群間で差が認められなかった。 $t_{1/2}$ は肝機能正常者群及び中等度肝機能障害患者群でそれぞれ 70.80 及び 81.91 時間であり、中等度肝機能障害患者群でやや長かったが、有意差は認められなかった ($p=0.4281$)。CL/F はそれぞれ 140.43 及び 151.10 mL/min であり、両群間に差は認められなかった。CL_r も両群間に差は認められなかった。

$C_{\max}$ 及び AUC を指標とすると、肝機能正常者群と中等度肝機能障害患者群でのそれらの平均値の比の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあり、中等度の肝機能障害はメマンチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2.2-32 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	肝機能正常者群 (8 例)	中等度肝機能障害患者群 (8 例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	21.82 ± 5.35	21.06 ± 5.42
$t_{\max}$ (hr)	8.38 ± 2.26	6.00 ± 3.46
AUC_t (ng·hr/mL)	1919.04 ± 331.28	1830.97 ± 526.50
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2018.87 ± 332.75	2031.64 ± 759.00
$t_{1/2}$ (hr)	70.80 ± 18.66	81.91 ± 29.78
CL/F (mL/min)	140.43 ± 22.57	151.10 ± 45.77
CL _r (mL/min)	86.70 ± 17.93	86.53 ± 30.65
CL _{nr} ^{a)} (mL/min)	53.73 ± 13.07	64.57 ± 29.30
V _d /F (L)	855.44 ± 235.92	975.56 ± 111.72
累積尿中排泄率 ^{b)} (%)	58.82 ± 8.81	53.38 ± 9.97

平均値 ± 標準偏差

a) CL_{nr}：腎外クリアランス

b) 投与 336 時間後までの累積尿中排泄率

[資料番号 5.3.3.3.3] の Table 11.2.1-1 を改変

表 2.7.2.2-33 肝機能正常者群と中等度肝機能障害患者群の薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	p 値 ^{a)}	最小二乗法による平均値の比 ^{b)} (90%信頼区間)
$C_{\max}$	0.7058	0.968 (0.8252, 1.1344)
$t_{\max}$	0.1797	0.716 ^{c)}
AUC_t	0.2350	0.934 (0.8454, 1.0318)
AUC_{∞}	0.6640	0.964 (0.8257, 1.1248)
$t_{1/2}$	0.4281	1.157 ^{c)}

a) 分散分析モデルを用いた t 検定 ($t_{\max}$ 以外)、Wilcoxon 順位和検定 ($t_{\max}$)

b) 中等度肝機能障害患者群／肝機能正常者群

c) 算術平均値の比

[資料番号 5.3.3.3.3] の Table 11.2.1-2 を引用

2.7.2.2.2.3 外因性要因の検討

外因性要因を検討した薬物動態試験の要約を付録 [表 2.7.2.5-4] に示す。

2.7.2.2.2.3.1 臨床薬理試験（海外、尿pHの影響の検討）（MRZ90001-9601）

[2.7.6.13 項]

表 2.7.2.2-34 試験の概要

試験の標題	メマンチン塩酸塩の腎クリアランスに対する尿 pH 及び尿流速の影響について検討する薬物動態試験
投与方法	メマンチン塩酸塩 1 日 1 回 10 mg を 43 日間、朝 8 時に経口投与した。 塩化アンモニウム（薬物動態測定前日より 3 時間ごとに 1 g ずつ 12 回投与）は投与 A、B において、炭酸水素ナトリウム（薬物動態測定前日より 4 時間ごとに 4 g ずつ 9 回投与）は投与 C、D において、水分摂取量を変えて経口投与した。 投与 A：尿 pH 酸性；低尿流速 投与 B：尿 pH 酸性；高尿流速 投与 C：尿 pH アルカリ性；低尿流速 投与 D：尿 pH アルカリ性；高尿流速
評価項目	血漿中メマンチン濃度、尿中メマンチン濃度
対象	外国人健康成人男性

外国人健康成人男性 13 例に、メマンチン塩酸塩 10 mg/日を計 43 日間反復経口投与した定常状態中において、塩化アンモニウム又は炭酸水素ナトリウムを反復併用投与して尿中の pH を酸性又はアルカリ性状態にしたときの薬物動態を検討した。また、水分摂取量の増減により尿流速を変化させたときの薬物動態も併せて検討した。本試験は無作為化、非盲検下でのクロスオーバーで実施した [表 2.7.2.2-34 参照]。

血漿中メマンチン濃度推移を [図 2.7.2.2-12] に、薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-35] に示す。

メマンチン塩酸塩の CL/F 及び CL_r は酸性尿状態（投与 A、B）でアルカリ性尿状態（投与 C、D）に比べ 7～10 倍高かった。また、投与 24 時間後までの累積尿中排泄量も同様にアルカリ性尿状態に比べて酸性尿状態で 5.7～7.4 倍高かった。一方、酸性尿及びアルカリ性尿のいずれの状態においても、尿流速により CL/F 及び CL_r は変動したが、その程度は 9～10 mL/min とわずかであった。

$t_{max, ss}$ 、 $AUC_{24, ss}$ についても酸性尿状態とアルカリ性尿状態とで差が認められたが、 $C_{max, ss}$ には差は認められなかった。

以上、メマンチン塩酸塩の CL_r は尿 pH により変化し、酸性尿状態に比べてアルカリ性尿状態では著しく低下した。尿流速による影響はわずかであった。

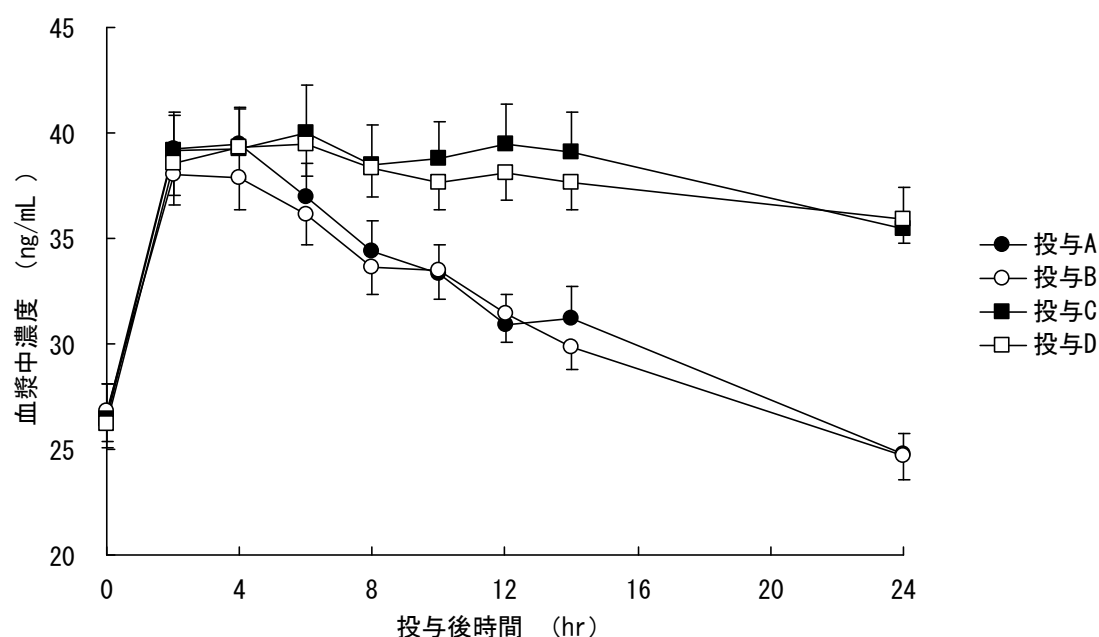


図 2.7.2.2-12 尿 pH 及び尿流速を変えた時の血漿中メマンチン濃度の推移（平均値 ± 標準誤差）

[資料番号 5.3.3.4.2] の Biometric Report Fig.B3 を引用

表 2.7.2.2-35 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		U	投与 A (酸性/ 低尿流速)	投与 B (酸性/ 高尿流速)	投与 C (アルカリ性/ 低尿流速)	投与 D (アルカリ性/ 高尿流速)
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	中央値	—	39.01	38.53	41.39	40.74
	25%タイル値	—	36.06	34.55	37.43	37.03
	75%タイル値	—	42.54	41.99	44.34	43.32
$t_{max, ss}$ (hr)	中央値	—	4.0	4.0	8.0	6.0
	25%タイル値	—	2.0	2.0	3.0	5.0
	75%タイル値	—	4.0	4.0	12.0	9.0
$AUC_{24, ss}$ (ng·hr/mL)	中央値	—	776.0	748.6	915.0	891.3
	25%タイル値	—	676.6	659.4	820.0	827.5
	75%タイル値	—	808.9	803.7	1002.3	962.6
CL/F (mL/min)	中央値	182.5	223.3	234.3	42.0	51.7
	25%タイル値	163.7	207.3	215.7	32.2	41.3
	75%タイル値	196.3	242.9	254.5	51.2	58.5
CL_r (mL/min)	中央値	148.6	210.2	218.7	19.4	30.5
	25%タイル値	138.5	183.1	193.8	17.2	26.6
	75%タイル値	183.2	219.9	232.7	24.4	34.4
累積尿中排泄量 ^{a)} (mg)	中央値	—	9.43	9.77	1.29	1.71
	25%タイル値	—	8.56	8.84	0.96	1.45
	75%タイル値	—	10.45	10.93	1.54	1.85

U：尿 pH、尿流速を変化させなかったとき

a) 投与 24 時間後までの累積尿中排泄量

[資料番号 5.3.3.4.2] の Tab.8, 9 より作成

2.7.2.2.3.2 臨床薬理試験（海外、ドネペジル塩酸塩との薬物相互作用試験）（MEM-PK-07）

[2.7.6.14 項]

表 2.7.2.2-36 試験の概要

試験の標題	健康成人におけるメマンチン塩酸塩とアリセプト®の薬物動態学的相互作用の検討
投与方法	メマンチン塩酸塩 10 mg を 1 日目と 43 日目に空腹時単回経口投与した。 ドネペジル塩酸塩（アリセプト®）を 15 日目から投与を開始し、15 日目から 21 日目は 5 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回経口投与、22 日目から 43 日目は 5 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回経口投与した
評価項目	血漿中メマンチン濃度、血漿中ドネペジル濃度、ドネペジル塩酸塩による AChE 阻害作用
対象	外国人健康成人男女（男性 16 例、女性 8 例）

外国人健康成人男女 24 例にメマンチン塩酸塩 10 mg を空腹時単回経口投与した（1 日目）。その後、15 日目より 21 日目までドネペジル塩酸塩 5 mg/日を、22 日目から 43 日目までドネペジル塩酸塩 10 mg/日を投与し、43 日目にメマンチン塩酸塩 10 mg を空腹時単回経口投与した。このときのメマンチン塩酸塩又はドネペジル塩酸塩の単独投与と両者の併用投与におけるメマンチンとドネペジルの薬物動態を検討すると共に、ドネペジル塩酸塩の AChE 阻害活性に対するメマンチン塩酸塩の影響も検討した。本治験は非盲検下で実施した [表 2.7.2.2-36 参照]。

薬物動態解析対象例 19 例について、ドネペジル塩酸塩併用有無別のメマンチンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-37] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-38] に示す。また、メマンチン塩酸塩併用有無別のドネペジルの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-39] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-40] に示す。更に、メマンチン塩酸塩併用有無別におけるドネペジル塩酸塩の赤血球中 AChE 阻害活性をみた薬力学的パラメータを [表 2.7.2.2-41] に、薬力学的パラメータの比較を [表 2.7.2.2-42] に示す。

ドネペジル塩酸塩の併用無又は併用有のとき、メマンチンの $C_{\max}$ はそれぞれ 12.8 及び 13.0 ng/mL であり、 AUC_{∞} はそれぞれ 1124.5 及び 1188.2 ng·hr/mL であった。ドネペジル塩酸塩の併用の有無にかかわらず $C_{\max}$ 、 AUC_t 、 AUC_{∞} の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあり、ドネペジル塩酸塩の併用はメマンチン塩酸塩の薬物動態に影響を及ぼさなかった。また、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_d/F もドネペジル塩酸塩の併用の有無にかかわらず同程度であった。

表 2.7.2.2-37 メマンチンの薬物動態パラメータ（ドネペジル塩酸塩併用有無別）

薬物動態パラメータ	ドネペジル塩酸塩併用無 (19 例)	ドネペジル塩酸塩併用有 (19 例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	12.8 ± 2.4	13.0 ± 2.0
$t_{\max}$ (hr)	6.5 ± 2.1	6.5 ± 1.3
AUC_t (ng·hr/mL)	958.4 ± 147.2	1002.7 ± 143.4
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	1124.5 ± 211.3	1188.2 ± 222.6
$t_{1/2}$ (hr)	70.9 ± 24.1	72.3 ± 16.3
CL/F (mL/min)	127.3 ± 23.8	120.2 ± 21.2
V_d/F (L)	759.8 ± 202.1	734.9 ± 128.3
MRT (hr)	98.9 ± 29.8	101.2 ± 19.5

平均値 ± 標準偏差

[資料番号 5.3.3.4.3] の Table 9.1 を引用

表 2.7.2.2-38 メマンチンの薬物動態パラメータの比較（ドネペジル塩酸塩併用有と併用無）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値の比	90%信頼区間
$C_{\max}$	1.019	0.986, 1.054
AUC_t	1.048	1.016, 1.081
AUC_{∞}	1.057	1.020, 1.097

ドネペジル塩酸塩併用有／ドネペジル塩酸塩併用無

[資料番号 5.3.3.4.3] の Table 9.2 を改変

ドネペジル塩酸塩 10 mg を反復経口投与したときのドネペジルの $C_{\max}$ は、メマンチン塩酸塩の併用無と比較して併用有のときに 13%増加した。同様に併用有のときに AUC_{24} は 9%増加し、 CL/F は 15%減少した。 $C_{\max}$ 及び AUC_{24} の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、 AUC_{24} については (0.80, 1.25) の範囲内にあったが、 $C_{\max}$ ではこの範囲を少し外れていた。この結果は、ドネペジルの薬物動態が定常状態に達していない 4 例の被験者の影響によると考えられ、これらの 4 例を除いた場合、 $C_{\max}$ と AUC_{24} の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内となった。

表 2.7.2.2-39 ドネペジルの薬物動態パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 (19 例)	メマンチン塩酸塩併用有 (19 例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	49.1 ± 14.5	55.4 ± 18.0
$t_{\max}$ (hr)	3.4 ± 1.5	3.3 ± 1.7
AUC_{24} (ng·hr/mL)	857.6 ± 246.5	934.4 ± 249.5
CL/F (mL/min)	215.2 ± 175.4	182.0 ± 91.5

平均値 ± 標準偏差

[資料番号 5.3.3.4.3] の Table 9.3 を引用

表 2.7.2.2-40 ドネペジルの薬物動態パラメータの比較（メマンチン塩酸塩併用有と併用無）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値の比	90%信頼区間
$C_{\max}$	1.148	1.042, 1.265
AUC_{24}	1.110	1.051, 1.173

メマンチン塩酸塩併用有／メマンチン塩酸塩併用無

[資料番号 5.3.3.4.3] の Table 9.4 を改変

薬力学的検討においては、メマンチン塩酸塩の併用の有無はドネペジル塩酸塩の AChE 阻害作用に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-41 赤血球中 AChE 活性を指標としたドネペジル塩酸塩の薬力学的パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬力学的パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 (19 例)	メマンチン塩酸塩併用有 (19 例)
$I_{\max}^a$ (% baseline)	77.8 ± 7.3	81.1 ± 5.7
AUC_I^b (% baseline·hr)	1708.1 ± 191.0	1784.8 ± 168.7
$A_{\min}^c$ (% baseline)	22.2 ± 7.3	18.9 ± 5.7
$A_{\max}^d$ (% baseline)	35.7 ± 8.56	34.6 ± 8.96
AUC_A^e (% baseline·hr)	692.0 ± 191.0	615.2 ± 168.7
$I_{\min}^f$ (% baseline)	64.3 ± 8.5	65.4 ± 8.9

平均値 ± 標準偏差

a) $I_{\max}$: アセチルコリンエステラーゼ最大阻害率

b) AUC_I : アセチルコリンエステラーゼ阻害比率曲線下面積

c) $A_{\min}$: アセチルコリンエステラーゼ最小活性率

d) $A_{\max}$: アセチルコリンエステラーゼ最大活性率

e) AUC_A : アセチルコリンエステラーゼ活性比率曲線下面積

f) $I_{\min}$: アセチルコリンエステラーゼ最小阻害率

[資料番号 5.3.3.4.3] の Table 9.6 を引用

表 2.7.2.2-42 赤血球中 AChE 活性を指標としたドネペジル塩酸塩の薬力学的パラメータの比較（メマンチン塩酸塩併用有と併用無）

薬力学的パラメータ	最小二乗平均値の比	90%信頼区間
$I_{\max}$	1.045	1.018, 1.071
AUC_I	1.048	1.027, 1.069

メマンチン塩酸塩併用有／メマンチン塩酸塩併用無

[資料番号 5.3.3.4.3] の Table 9.7 を改変

以上、メマンチン塩酸塩とドネペジル塩酸塩併用時には薬物動態学的及び薬力学的な相互作用は見られなかった。

2.7.2.2.2.3.3 臨床薬理試験（海外、グルコバンス[®]との薬物相互作用試験）（MEM-PK-05）

[2.7.6.15 項]

表 2.7.2.2-43 試験の概略

試験の標題	健康成人におけるメマンチン塩酸塩とグルコバンス [®] （グリベンクラミド／メトホルミン塩酸塩配合剤）の薬物動態学的相互作用の検討
投与方法	メマンチン塩酸塩 20 mg を食後単回経口投与（1 日目、21 日目） グルコバンス [®] 錠 1 錠（グリベンクラミド 1.25 mg／メトホルミン塩酸塩 250 mg 配合剤）1 日 2 回食後反復経口投与（15 日目～21 日目）
評価項目	血漿中メマンチン濃度、血漿中グリベンクラミド濃度、血漿中メトホルミン濃度、血漿中グルコース濃度
対象	外国人健康成人男女（男性 11 例、女性 13 例）

外国人健康成人男女 24 例に対し、1 日目の朝食後にメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与した。その後、15 日目から 21 日目までの朝食及び夕食後にグルコバンス[®]錠 1 錠を経口投与し、21 日目の朝食後にはメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与した。このときのメマンチン塩酸塩又はグルコバンス[®]の単独投与と両者の併用投与におけるメマンチン、グリベンクラミド及びメトホルミンの薬物動態を検討すると共に、グルコバンス[®]の血糖降下作用に対するメマンチン塩酸塩の影響も検討した。本治験は非盲検下で実施した [表 2.7.2.2-43 参照]。

薬物動態解析対象例 21 例について、グルコバンス[®]の併用無又は併用有のときのメマンチンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-44] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-45] に示す。また、メマンチン塩酸塩の併用無又は併用有のときのグリベンクラミド並びにメトホルミンの薬物動態パラメータをそれぞれ [表 2.7.2.2-46, 表 2.7.2.2-48] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-47, 表 2.7.2.2-49] に示す。

グルコバンス[®]の併用無又は併用有のとき、メマンチンの $C_{\max}$ はそれぞれ 29.3 及び 27.9 ng/mL であり、 AUC_{∞} はそれぞれ 2170.2 及び 2063.1 ng·hr/mL であった。グルコバンス[®]の併用の有無にかかわらず $C_{\max}$ と AUC_t 、 AUC_{∞} の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあり、グルコバンス[®]の併用はメマンチン塩酸塩の薬物動態に影響を与えなかった。また、 $t_{1/2}$ 、 CL/F 、 V_d/F 、 MRT もグルコバンス[®]の併用の有無にかかわらず同程度であった。

表 2.7.2.2-44 メマンチンの薬物動態パラメータ（グルコバンス[®]併用有無別）

薬物動態パラメータ	グルコバンス [®] 併用無 (21 例)	グルコバンス [®] 併用有 (21 例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	29.3 ± 5.4	27.9 ± 5.9
$t_{\max}$ (hr)	4.8 ± 1.7	6.0 ± 2.2
AUC_t (ng·hr/mL)	2094 ± 430.2	1995.4 ± 448.8
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2170.2 ± 443.8	2063.1 ± 478.9
$t_{1/2}$ (hr)	59.2 ± 12.2	56.4 ± 12.2
CL/F (L/hr)	7.9 ± 1.5	8.5 ± 2.1
V_d/F (L)	666.0 ± 133	672.1 ± 160.8
MRT (hr)	82.0 ± 15.7	81.7 ± 17.4

平均値 ± 標準偏差

[資料番号 5.3.3.4.4] の Table 9.1 を引用

表 2.7.2.2-45 メマンチンの薬物動態パラメータの比較（グルコバンス[®]併用有と併用無）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値の比	90%信頼区間
$C_{\max}$	0.946	0.872, 1.019
AUC_t	0.948	0.870, 1.033
AUC_{∞}	0.944	0.870, 1.025

グルコバンス[®]併用有／グルコバンス[®]併用無

[資料番号 5.3.3.4.4] の Table 9.2 を改変

グルコバンス[®]反復経口投与による定常状態におけるグリベンクラミドの $C_{\max}$ 、 AUC_{12} 、 CL/F はメマンチン塩酸塩併用の有無にかかわらず同程度であった。メマンチン塩酸塩の併用の有無にかかわらずグリベンクラミドの $C_{\max}$ と AUC_{12} の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあり、メマンチン塩酸塩の併用はグルコバンス[®]の反復経口投与時におけるグリベンクラミドの薬物動態に影響を与えなかった。

表 2.7.2.2-46 グリベンクラミドの薬物動態パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 (21 例)	メマンチン塩酸塩併用有 (21 例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	64.6 ± 20.9	66.4 ± 23.4
$t_{\max}$ (hr)	2.9 ± 0.8	2.7 ± 0.9
AUC_{12} (ng·hr/mL)	289.9 ± 90.0	284.2 ± 77.3
CL/F (L/hr)	4.7 ± 1.2	4.7 ± 1.0

平均値 ± 標準偏差

[資料番号 5.3.3.4.4] の Table 9.3 を引用

表 2.7.2.2-47 グリベンクラミドの薬物動態パラメータの比較（メマンチン塩酸塩併用有と併用無）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値の比	90%信頼区間
$C_{\max}$	1.019	0.925, 1.122
AUC_{12}	0.991	0.930, 1.056

メマンチン塩酸塩併用有／メマンチン塩酸塩併用無

[資料番号 5.3.3.4.4] の Table 9.4 を改変

同様に、グルコバンス[®]反復経口投与による定常状態におけるメトホルミンの $C_{\max}$ 、 AUC_{12} 、 CL/F はメマンチン塩酸塩併用の有無にかかわらず同程度であった。メマンチン塩酸塩の併用の有無にかかわらずメトホルミンの $C_{\max}$ と AUC_{12} の最小二乗平均値の比の 90% 信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあり、メマンチン塩酸塩の併用はグルコバンス[®] の反復経口投与時におけるメトホルミン塩酸塩の薬物動態に影響を与えなかった。

表 2.7.2.2-48 メトホルミンの薬物動態パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 (21 例)	メマンチン塩酸塩併用有 (21 例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	640.5 ± 100.5	662.6 ± 129.2
$t_{\max}$ (hr)	3.3 ± 0.7	3.3 ± 1.1
AUC_{12} (ng·hr/mL)	4153.0 ± 725.1	4433.2 ± 757.6
CL/F (L/hr)	48.4 ± 9.0	45.2 ± 7.7

平均値 ± 標準偏差

[資料番号 5.3.3.4.4] の Table 9.5 を引用

表 2.7.2.2-49 メトホルミンの薬物動態パラメータの比較（メマンチン塩酸塩併用有と併用無）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値の比	90%信頼区間
$C_{\max}$	1.028	0.968, 1.092
AUC_{12}	1.069	1.015, 1.126

メマンチン塩酸塩併用有／メマンチン塩酸塩併用無

[資料番号 5.3.3.4.4] の Table 9.6 を改変

以上、メマンチン塩酸塩、グリベンクラミド及びメトホルミン塩酸塩はそれぞれの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。なお、血漿中グルコース濃度を指標にグルコバンス[®] の薬力学的作用に対するメマンチン塩酸塩の影響を確認したが、影響は認められなかった。

2.7.2.2.2.3.4 臨床薬理試験（海外、利尿薬との薬物相互作用試験）（961201/Me. Me）

[2.7.6.16 項]

表 2.7.2.2-50 試験の概略

試験の標題	メマンチン塩酸塩とヒドロクロチアジド・トリウムテレン配合剤との薬物動態学的相互作用の検討
投与方法	HCT 25 mg/TA 50 mg 配合剤 1 錠 反復経口投与（期間 1：1～4 日目） メマンチン塩酸塩 20 mg 反復経口投与（期間 2：5～25 日目） メマンチン塩酸塩 20 mg、HCT 25 mg/TA 50 mg 配合剤 1 錠の併用反復経口投与（期間 3：26～32 日目）
評価項目	血漿中メマンチン濃度、血漿中 HCT 濃度、血漿中 TA 濃度、血漿中 OH-TA 濃度
対象	外国人健康成人男女（51～70 歳）（男性 10 例、女性 11 例）

外国人健康成人男女（51～70 歳）21 例に 1 日目から 4 日目まで HCT 25mg/TA 50mg 配合剤 1 錠を 1 日 1 回経口投与した。その後、5 日目から 7 日目までメマンチン塩酸塩 5 mg/日を、8 日目から 11 日目までメマンチン塩酸塩 10 mg/日を、12 日目から 32 日目までメマンチン塩酸塩 20 mg/日を 1 日 1 回反復経口投与した。26 日目から 32 日目までは、HCT 25mg/TA 50mg 配合剤 1 錠をメマンチン塩酸塩と併用して 1 日 1 回経口投与した。このときのメマンチン塩酸塩又は HCT/TA 配合剤の単独投与と両者の併用投与におけるメマンチン、HCT、TA、及び TA の水酸化代謝物である OH-TA の薬物動態を検討した。本治験は非盲検下で実施した [表 2.7.2.2-50 参照]。

メマンチン塩酸塩及び HCT/TA 配合剤のそれぞれを単独投与若しくは併用投与したときの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-51] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-52] に示す。

メマンチン塩酸塩を単独又は HCT/TA 配合剤と併用して投与したときの定常状態において、メマンチンの $C_{\max, 24}$ はそれぞれ 100.67 及び 106.15 ng/mL であり、 $AUC_{24, ss}$ はそれぞれ 2056.94 及び 2104.04 ng·hr/mL であった。 $C_{\max, 24}$ 及び $AUC_{24, ss}$ は単独投与時と併用投与時とで同程度であり、その 90% 信頼区間はそれぞれ (0.70, 1.43) 及び (0.80, 1.25) の範囲内にあった。

HCT/TA 配合剤を単独又はメマンチン塩酸塩と併用して投与したとき、TA 及びその水酸化代謝物である OH-TA の $C_{\max, 24}$ 及び $AUC_{24, ss}$ はほぼ同様で、その 90% 信頼区間はそれぞれ (0.70, 1.43) 及び (0.80, 1.25) の範囲内にあった。一方、HCT に関しては、併用投与時の $C_{\max, 24}$ 及び $AUC_{24, ss}$ は単独投与時の約 80% であり、90% 信頼区間に関して $C_{\max, 24}$ は (0.70, 1.43) の範囲内であったが、 $AUC_{24, ss}$ は (0.80, 1.25) の範囲外であった。

以上、メマンチン塩酸塩と HCT/TA 配合剤を併用投与した際に、メマンチンと TA の薬物動態に影響は認められなかったが、HCT の $C_{\max, 24}$ 及び $AUC_{24, ss}$ は単独投与時の約 80% に低下した。

表 2.7.2.2-51 メマンチン塩酸塩並びに HCT/TA 配合剤を単独又は併用投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^{a)}	メマンチン塩酸塩単独投与 (期間 2) (20 例)	HCT/TA 配合剤単独投与 (期間 1)		メマンチン塩酸塩及び HCT/TA 配合剤併用投与 (期間 3)		
		HCT (20 例)	TA/OH-TA ^{c)} (20 例)	メマンチン (20 例)	HCT (20 例)	TA/OH-TA ^{c)} (20 例)
$C_{\max, 24}$ (ng/mL)	100.67 ± 21.30	246.04 ± 71.02	88.37 ± 54.11 787.65 ± 281.89	106.15 ± 24.55	199.30 ± 52.52	91.85 ± 52.56 855.44 ± 335.95
$t_{\max, 24}$ (hr)	4.45 ± 2.57	2.18 ± 0.64	1.28 ± 0.65 1.48 ± 0.67	3.78 ± 1.57	1.93 ± 0.52	1.15 ± 0.88 1.43 ± 1.01
$AUC_{24, ss}$ (ng·hr/mL)	2056.94 ± 478.84	1522.45 ± 314.66	358.34 ± 214.96 3400.10 ± 679.69	2104.04 ± 496.14	1219.57 ± 271.61	334.32 ± 149.10 3512.17 ± 863.48
$C_{\min, 24}$ (ng/mL)	69.53 ± 17.81	13.07 ± 4.45	2.22 ± 1.43 21.70 ± 9.28	71.27 ± 17.61	11.38 ± 3.66	2.15 ± 1.40 24.18 ± 12.31
$C_{av, 24}$ ^{b)} (ng/mL)	85.71 ± 19.95	63.44 ± 13.11	14.93 ± 8.96 141.67 ± 28.32	87.67 ± 20.67	50.82 ± 11.32	13.93 ± 6.21 146.34 ± 35.98

a) 算術平均値 ± 標準偏差

b) $C_{av, 24}$ ：定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの平均血漿中濃度

c) TA のパラメータ（上欄）及び OH-TA のパラメータ（下欄）

[資料番号 5.3.3.4.5] の Appendix 13.5 Tab. 4.1.1～4.8.1 を改変

表 2.7.2.2-52 各試験薬剤及び代謝物の併用時の相対バイオアベイラビリティと信頼区間

薬物動態パラメータ	試験薬剤又は代謝物	幾何平均値の比	90%信頼区間
$C_{\max, 24}$	メマンチン	1.05	1.00, 1.10
	HCT	0.81	0.75, 0.89
	TA	1.07	0.93, 1.24
	OH-TA	1.10	0.98, 1.22
$AUC_{24, ss}$	メマンチン	1.02	0.98, 1.07
	HCT	0.80	0.75, 0.85
	TA	0.98	0.87, 1.10
	OH-TA	1.02	0.92, 1.14
PTF_{24} ^{a)}	メマンチン	1.07	1.00, 1.14
	HCT	1.02	0.96, 1.07
	TA	1.10	1.01, 1.19
	OH-TA	1.07	1.00, 1.14

併用投与時／単独投与時

a) PTF_{24} ：時間 0 から投与 24 時間後までのピーク値トラフ値変動

[資料番号 5.3.3.4.5] の Integrated Report Table 22 を改変

2.7.2.2.2.3.5 臨床薬理試験（海外、ブプロピオン塩酸塩との薬物相互作用試験）
 (MRZ90001-0519/1)

[2.7.6.17 項]

表 2.7.2.2-53 試験の概略

試験の標題	健康成人男性を対象としてブプロピオン塩酸塩を用いて CYP2B6 に対するメマンチン塩酸塩 30 mg の薬物動態学的相互作用について検討する単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、3 時期連続クロスオーバー試験
投与方法	ブプロピオン塩酸塩 100 mg 単回経口投与（1 日目） メマンチン塩酸塩 30 mg 又はプラセボ 反復経口投与（5 日目～30 日目） ブプロピオン塩酸塩 100 mg 単回経口投与（27 日目）
評価項目	血漿中メマンチン濃度、血漿中ブプロピオン濃度、血漿中ヒドロキシブプロピオン濃度
対象	外国人健康成人男性

外国人健康成人男性 24 例にブプロピオン塩酸塩 100 mg を単回経口投与した後、無作為にメマンチン塩酸塩群 16 例とプラセボ群 8 例の 2 群に分け、メマンチン塩酸塩 30 mg/日又はプラセボを 5 日目より 30 日目まで反復経口投与した。メマンチン塩酸塩は 10 mg/日から投与を開始し、5 日間ごとに 10 mg ずつ漸増して 30 mg/日まで増量した。27 日目にはブプロピオン塩酸塩 100 mg を単回経口投与した。このときのメマンチン塩酸塩又はブプロピオン塩酸塩の単独投与と両者の併用投与におけるメマンチン、ブプロピオン、及びブプロピオンの代謝物であるヒドロキシブプロピオンの薬物動態を検討した。本試験は無作為化、二重盲検下でのプラセボ対照で実施した [表 2.7.2.2-53 参照]。

ブプロピオン塩酸塩単独投与時とメマンチン塩酸塩又はプラセボとの併用投与時について、ブプロピオンの代謝物であるヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-54] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-55] に示す。また、ブプロピオンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-56] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-57] に示す。 $C_{\max}$ 、 AUC_{∞} に関するヒドロキシブプロピオンとブプロピオンの薬物動態パラメータ比を [表 2.7.2.2-58] に、薬物動態パラメータ比の比較を [表 2.7.2.2-59] に示す。

ブプロピオン塩酸塩の単独投与時とメマンチン塩酸塩との併用投与時について、ヒドロキシブプロピオンの $C_{\max}$ はそれぞれ 265.08 及び 272.98 ng/mL であり、 AUC_{∞} はそれぞれ 9713.7 及び 9777.5 ng·hr/mL であった。ヒドロキシブプロピオンの $C_{\max}$ 、 AUC_{∞} についてのメマンチン塩酸塩の併用有無における比とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.030 (0.958, 1.106) と 1.007 (0.911, 1.112) であり、共に 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあった。

表 2.7.2.2-54 ヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ		ブプロピオン塩酸塩 単独投与 (期間 1)	ブプロピオン塩酸塩とメマンチン塩酸塩又はプラセボ の併用投与 (期間 3)
メマンチン 塩酸塩群 (16 例)	$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均値	265.08	272.98
		CV ^{a)} (%)	25.6	29.1
	$t_{\max}$ (hr)	中央値	3.0	4.0
	AUC_t (ng·hr/mL)	幾何平均値	9071.1	9225.6
		CV ^{a)} (%)	33.0	31.9
	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	幾何平均値	9713.7	9777.5
		CV ^{a)} (%)	36.5	33.3
	$t_{1/2}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	23.7 ± 6.01	23.1 ± 3.97
プラセボ群 (8 例)	$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均値	245.39	260.72
		CV ^{a)} (%)	32.5	23.6
	$t_{\max}$ (hr)	中央値	4.0	4.0
	AUC_t (ng·hr/mL)	幾何平均値	8133.7	9194.2
		CV ^{a)} (%)	35.5	27.3
	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	幾何平均値	8635.8	9800.6
		CV ^{a)} (%)	37.2	29.2
	$t_{1/2}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	22.7 ± 2.90	24.0 ± 3.56

a) CV：変動係数

[資料番号 5.3.3.4.6] の Table 4 を改変

表 2.7.2.2-55 ヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	(メマンチン塩酸塩とブプロピオン塩酸塩の併用) vs ブプロピオン塩酸塩単独
$C_{\max}$	1.030 (0.958, 1.106)
AUC_{∞}	1.007 (0.911, 1.112)

併用投与時／単独投与時の幾何平均値の比 (90%信頼区間)

[資料番号 5.3.3.4.6] の Table 5 を改変

また、ブプロピオンの $C_{\max}$ 、 AUC_{∞} についての単独投与時とメマンチン塩酸塩との併用投与時における比とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.040 (0.915, 1.182) と 1.076 (0.998, 1.160) であり、共に 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあった。

表 2.7.2.2-56 ブプロピオンの薬物動態パラメータ

	薬物動態パラメータ		ブプロピオン塩酸塩 単独投与 (期間 1)	ブプロピオン塩酸塩とメマンチン塩酸塩又はプラセボ の併用投与 (期間 3)
メマンチン 塩酸塩群 (16 例)	$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均値	122.29	127.16
		CV (%)	32.3	26.8
	$t_{\max}$ (hr)	中央値	1.00	1.00
	AUC_t (ng·hr/mL)	幾何平均値	599.3	646.7
		CV (%)	18.3	15.4
	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	幾何平均値	612.0	658.4
		CV (%)	18.0	15.5
	CL/F (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	2398 ± 415.7	2221 ± 334.7
プラセボ群 (8 例)	$C_{\max}$ (ng/mL)	幾何平均値	93.38	116.55
		CV (%)	49.5	40.9
	$t_{\max}$ (hr)	中央値	1.00	1.25
	AUC_t (ng·hr/mL)	幾何平均値	546.5	667.6
		CV (%)	38.5	36.1
	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	幾何平均値	561.2	679.9
		CV (%)	37.3	35.6
	CL/F (mL/min)	平均値 ± 標準偏差	2724 ± 940.8	2242 ± 778.2

[資料番号 5.3.3.4.6] の Table 6 を改変

表 2.7.2.2-57 ブプロピオンの薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	(メマンチン塩酸塩とブプロピオン塩酸塩の併用) vs ブプロピオン塩酸塩単独
$C_{\max}$	1.040 (0.915, 1.182)
AUC_{∞}	1.076 (0.998, 1.160)

併用投与時／単独投与時の幾何平均値の比 (90%信頼区間)

[資料番号 5.3.3.4.6] の Table 7 を改変

$C_{\max}$ 、 AUC_{∞} に関するヒドロキシブプロピオンとブプロピオンの薬物動態パラメータ比について、ブプロピオン塩酸塩単独投与時とメマンチン塩酸塩との併用投与時における比とその90%信頼区間は、それぞれ0.983 (0.892, 1.083) と0.935 (0.856, 1.021) であり、共に90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内にあった。

表 2.7.2.2-58 ヒドロキシブプロピオンとブプロピオンの薬物動態パラメータの比

薬物動態パラメータ	ブプロピオン塩酸塩単独	ブプロピオン塩酸塩と メマンチン塩酸塩の併用
$C_{\max}$	2.18 ; 31.4	2.14 ; 32.1
AUC_{∞}	15.9 ; 39.1	14.8 ; 32.6

ヒドロキシブプロピオン／ブプロピオンの幾何平均値の比;CV(%)

[資料番号 5.3.3.4.6] の Table 8 を改変

表 2.7.2.2-59 ヒドロキシブプロピオンとブプロピオンの薬物動態パラメータ比の比較

薬物動態 パラメータの比 ^{a)}	(メマンチン塩酸塩とブプロピオン塩酸塩の併用) vs ブプロピオン塩酸塩単独
$C_{\max}$ の比	0.983 (0.892, 1.083)
AUC_{∞} の比	0.935 (0.856, 1.021)

併用投与時／単独投与時の幾何平均値の比 (90%信頼区間)

a) ヒドロキシブプロピオン／ブプロピオン

[資料番号 5.3.3.4.6] の Table 9 を改変

以上、メマンチン塩酸塩は CYP2B6 により代謝されるブプロピオン及びその代謝物であるヒドロキシブプロピオンの薬物動態に影響を与えることはなかったことから、生体内で CYP2B6 の活性を阻害することはないと考えられた。なお、メマンチンの薬物動態に対するブプロピオン塩酸塩の影響も認められなかった。

2.7.2.2.3.6 臨床薬理試験（海外、ワルファリンとの薬物相互作用試験）（11653A）

[2.7.6.18 項]

表 2.7.2.2-60 試験の概略

試験の標題	健康成人男性を対象にワルファリンの薬物動態及び薬力学に対するメマンチン塩酸塩の影響に関する検討を目的とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2群クロスオーバー薬物相互作用試験
投与方法	メマンチン塩酸塩 10 mg 又はプラセボ 反復経口投与（1日目～5日目） メマンチン塩酸塩 20 mg 又はプラセボ 反復経口投与（6日目～25日目） ワルファリン 25 mg 単回経口投与（19日目）
評価項目	血漿中メマンチン濃度、血漿中 R-ワルファリン濃度、血漿中 S-ワルファリン濃度、PT、INR
対象	外国人健康成人男性

外国人健康成人男性 20 例を無作為に 2 群に分け、メマンチン塩酸塩若しくはプラセボを 25 日間反復経口投与した。メマンチン塩酸塩は 1 日目から 5 日目まで 10 mg/日、6 日目から 25 日目まで 20 mg/日で 1 日 1 回反復経口投与した。19 日目にはワルファリン 25mg を単回経口投与した。その後、各被験者のメマンチン塩酸塩とプラセボの投与を入れ替え、同様に 1 日目から 25 日目までメマンチン塩酸塩かプラセボを反復経口投与し、19 日目にはワルファリンを単回経口投与した。このときのメマンチン塩酸塩又はワルファリンの単独投与と両者の併用投与におけるメマンチン並びに R-及び S-ワルファリンの薬物動態を検討すると共に、ワルファリンの薬力学的作用に対するメマンチン塩酸塩の影響を検討した。本治験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照でのクロスオーバーで実施した [表 2.7.2.2-60 参照]。

メマンチン塩酸塩併用有無別の R-及び S-ワルファリンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-61] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-62] に示す。また、ワルファリン併用有無別の定常状態におけるメマンチンの薬物動態パラメータを [表 2.7.2.2-63] に、薬物動態パラメータの比較を [表 2.7.2.2-64] に示す。更に、メマンチン塩酸塩併用有無別のワルファリン投与時の INR に関する薬力学的パラメータを [表 2.7.2.2-65] に、薬力学的パラメータを比較した解析結果を [表 2.7.2.2-66] に示す。

R-及びS-ワルファリンの $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、 AUC_t 、 AUC_{∞} 及び $t_{1/2}$ は、メマンチン塩酸塩の併用の有無にかかわらず同様であった。また、 $C_{\max}$ 、 AUC_{∞} の最小二乗平均値の比の90%信頼区間は(0.80, 1.25)の範囲内であった。 $t_{\max}$ 、 AUC_t 、 $t_{1/2}$ についてもメマンチン塩酸塩の併用有と併用無の両群間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.2.2-61 R-及びS-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬物動態パラメータ		R-ワルファリン		S-ワルファリン	
		メマンチン塩酸塩 +ワルファリン (16例)	プラセボ +ワルファリン (16例)	メマンチン塩酸塩 +ワルファリン (16例)	プラセボ +ワルファリン (16例)
$C_{\max}$ (ng/mL)	算術平均値	1474	1486	1487	1494
	CV : %	18.5	19.7	18.7	18.0
$t_{\max}$ (hr)	中央値	2.48	2.04	1.51	2.04
	最小値, 最大値	0.98, 10.00	0.97, 4.02	0.98, 10.00	1.00, 4.02
AUC_t (ng·hr/mL)	算術平均値	75148	75179	56162	56737
	CV : %	24.0	23.6	20.8	21.1
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	算術平均値	83134	83799	59272	59915
	CV : %	28.3	28.8	23.4	23.9
$t_{1/2}$ (hr)	算術平均値	46.1	47.1	36.1	36.0
	CV : %	18.9	21.2	23.3	22.2
V_d/F (L)	算術平均値	10.3	10.4	11.2	11.0
	CV : %	15.7	14.7	14.8	14.5
CL/F (L/hr)	算術平均値	0.160	0.159	0.222	0.219
	CV : %	24.8	24.6	23.3	22.4

[資料番号 5.3.3.4.7] の Panel 11 を引用

表 2.7.2.2-62 R-及びS-ワルファリンの薬物動態パラメータの比較（メマンチン塩酸塩併用有と併用無）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) メマンチン塩酸塩+ワルファリン/プラセボ+ワルファリン	
	R-ワルファリン (16例)	S-ワルファリン (16例)
$C_{\max}$	1.00 (0.96, 1.03)	1.00 (0.96, 1.04)
$t_{\max}$	0.366	0.148
AUC_{∞}	1.00 (0.96, 1.03)	0.99 (0.95, 1.04)
$t_{1/2}$	0.98 (0.96, 1.01)	1.00 (0.98, 1.03)

$t_{\max}$ は両群間の差（併用有-併用無）について Mann-Whitney U 検定による p 値で示した。

[資料番号 5.3.3.4.7] の Panel 12 を改変

メマンチン塩酸塩の単独投与時とワルファリンとの併用投与時について、メマンチンの $C_{\max, ss}$ はそれぞれ 104 及び 106 ng/mL であり、 $AUC_{24, ss}$ はそれぞれ 2045 及び 2112 ng·hr/mL であった。また、 $C_{\max, ss}$ 及び $AUC_{24, ss}$ の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は (0.80, 1.25) の範囲内であった。

表 2.7.2.2-63 定常状態におけるメマンチンの薬物動態パラメータ（ワルファリン併用有無別）

薬物動態パラメータ		メマンチン塩酸塩+ワルファリン (19 日目) (16 例)	メマンチン塩酸塩単独 (18 日目) (16 例)
$C_{\max, ss}$ (ng/mL)	算術平均値	106	104
	CV : %	20.5	21.8
$t_{\max, ss}$ (hr)	中央値	2.51	3.01
	最小値, 最大値	1.00, 12.00	1.00, 8.00
$AUC_{24, ss}$ (ng·hr/mL)	算術平均値	2112	2045
	CV : %	21.3	22.5
$C_{\min, ss}$ (ng/mL)	算術平均値	76.9	71.2
	CV : %	23.2	25.0
CL/F (L/hr)	算術平均値	9.84	10.2
	CV : %	19.6	21.1

[資料番号 5.3.3.4.7] の Panel 14 を改変

表 2.7.2.2-64 定常状態におけるメマンチンの薬物動態パラメータの比較（ワルファリン併用有と併用無）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均値の比 (90%信頼区間) (19 日目/18 日目)
$C_{\max, ss}$	1.02 (1.00, 1.04)
$t_{\max, ss}$	0.879
$AUC_{24, ss}$	1.04 (1.02, 1.05)
$C_{\min, ss}$	1.08 (1.05, 1.12)

18 日目はメマンチン塩酸塩単独投与時、19 日目はメマンチン塩酸塩とワルファリン併用時。

$t_{\max, ss}$ は両群間の差（併用有-併用無）について Mann-Whitney U 検定による p 値で示した。

[資料番号 5.3.3.4.7] の Panel 14 を改変

INR に関する薬力学的パラメータである $\text{INR}_{\max}$ 到達時間 ($t_{\max, \text{INR}}$)、時間 0 から投与 168 時間後までの INR の効果曲線下面積 (AUEC_{168})、観察された INR の最大値 ($\text{INR}_{\max}$)、INR の平均 (INR_{av}) は、いずれもメマンチン塩酸塩の併用有無で同様であり、統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.2.2-65 ワルファリン投与時の薬力学的パラメータ（メマンチン塩酸塩併用有無別）

薬力学的パラメータ		メマンチン塩酸塩+ ワルファリン (16 例)	プラセボ+ ワルファリン (16 例)
$t_{\max, \text{INR}}$ (hr)	中央値	36.0	36.1
	最小値, 最大値	23.7, 59.9	23.8, 60.1
AUEC_{168} (hr)	算術平均値	229	225
	CV : %	15.8	15.3
$\text{INR}_{\max}$	算術平均値	2.06	1.99
	CV : %	28.3	25.0
INR_{av}	算術平均値	1.36	1.34
	CV : %	15.8	15.3

[資料番号 5.3.3.4.7] の Panel 15 を改変

表 2.7.2.2-66 ワルファリン投与時の薬力学的パラメータの比較（メマンチン塩酸塩併用有と併用無）

薬力学的パラメータ	最小二乗平均値の差 (90%信頼区間) (メマンチン塩酸塩+ワルファリン) - (プラセボ+ワルファリン)
$t_{\max, \text{INR}}$	0.283
AUEC_{168}	2.68 (-1.15, 6.50)
$\text{INR}_{\max}$	0.04 (-0.10, 0.17)
INR_{av}	0.02 (-0.01, 0.04)

$t_{\max, \text{INR}}$ は両群間の差について Mann-Whitney U 検定による p 値で示した。

[資料番号 5.3.3.4.7] の Panel 15 を改変

以上、メマンチン塩酸塩はワルファリンと併用したとき、ワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に影響を与えなかった。また、ワルファリンもメマンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析

[資料番号 5.3.3.5.1]

第III相試験（MA3301）のデータを基に母集団薬物動態解析を行い、メマンチンの薬物動態に及ぼす要因及びその影響の程度を検討した。第III相試験（MA3301）では、メマンチン塩酸塩を1日5 mgより開始して1週間ごとに5 mg/日ずつ漸増し、維持用量を10 mg/日又は20 mg/日として24週間反復経口投与した。当該治験では血漿中薬物濃度の測定が定常状態におけるトラフ値に限定されていることから、薬物動態解析を目的に実施した4つの臨床試験（第I相試験（IE1801）、臨床薬理試験（IE1302）、臨床薬理試験（IE1601）及び臨床薬理試験（IE2201）。ただし、臨床薬理試験（IE1302）では日本人のデータのみ）のデータを解析対象に加えた。各臨床試験集団の人口統計学的及びその他の基準値を〔表 2.7.2.2-67〕に示す。

表 2.7.2.2-67 人口統計学的及びその他の基準値

項目	MA3301	IE1801	IE1302	IE1601	IE2201	計
被験者数 (例)	343	24	12	25	23	427
データセット中のデータ数	685	269	280	321	171	1726
一人当たりの測定試料数	2.0	11.2	23.3	12.8	7.4	4.0
年齢 (歳) (平均値 ± 標準偏差)	74.1 ± 8.2	27.3 ± 4.1	69.0 ± 4.9 ^{b)}	67.6 ± 6.7	74.5 ± 6.3	71.0 ± 13.3
体重 (kg) (平均値 ± 標準偏差)	50.961 ± 9.303	62.517 ± 6.022	61.142 ± 6.650 ^{b)}	57.972 ± 6.460	55.052 ± 9.025	52.527 ± 9.535
性別 (男性/女性)	102/241	24/0	12/0	16/9	14/9	168/259
Ccr ^{a)} (mL/min) (平均値 ± 標準偏差)	58.9 ± 17.3	102.5 ± 15.5	78.8 ± 18.8 ^{b)}	53.0 ± 28.8	63.4 ± 17.5	61.8 ± 20.9
総ビリルビン (mg/dL) (平均値 ± 標準偏差)	0.531 ± 0.242	0.621 ± 0.306	1.008 ± 0.210	0.640 ± 0.196	0.530 ± 0.146	0.555 ± 0.252
AST (IU/L) (平均値 ± 標準偏差)	22.4 ± 6.8	19.5 ± 3.9	21.8 ± 3.7	21.8 ± 7.2	22.3 ± 6.8	22.2 ± 6.6
ALT (IU/L) (平均値 ± 標準偏差)	16.6 ± 8.4	16.1 ± 5.9	19.0 ± 5.9	19.5 ± 8.6	16.9 ± 6.5	16.9 ± 8.1
ALP (IU/L) (平均値 ± 標準偏差)	255.8 ± 79.2	151.0 ± 29.7	193.3 ± 25.9	242.9 ± 118.7	229.6 ± 94.0	246.0 ± 83.8
γ-GTP (IU/L) (平均値 ± 標準偏差)	24.0 ± 23.9	22.6 ± 16.4	26.3 ± 15.7	30.2 ± 22.3	20.8 ± 8.6	24.2 ± 22.6
尿 pH						
pH<5	0	0	0	0	0	0
5≤pH<6	126	0	10	12	8	156
6≤pH<7	138	16	2	6	10	172
7≤pH	79	8	0	7	5	99

a) Cockcroft - Gault 式による推定値

b) 第1期の値

[資料番号 5.3.3.5.1] の表 1, 2 より作成

2.7.2.2.3.1 モデル選択プロセス、バリデーション

第III相試験（MA3301）での血漿中メマンチン濃度のプロット図を〔図 2.7.2.2-13〕に示す。この血漿中メマンチン濃度の結果と第I相試験（IE1801）、臨床薬理試験（IE1302）及び臨床薬理試験（IE1601）の血漿中メマンチン濃度の推移から、解析には1次吸収を伴う2-コンパートメントモデルを選択した。

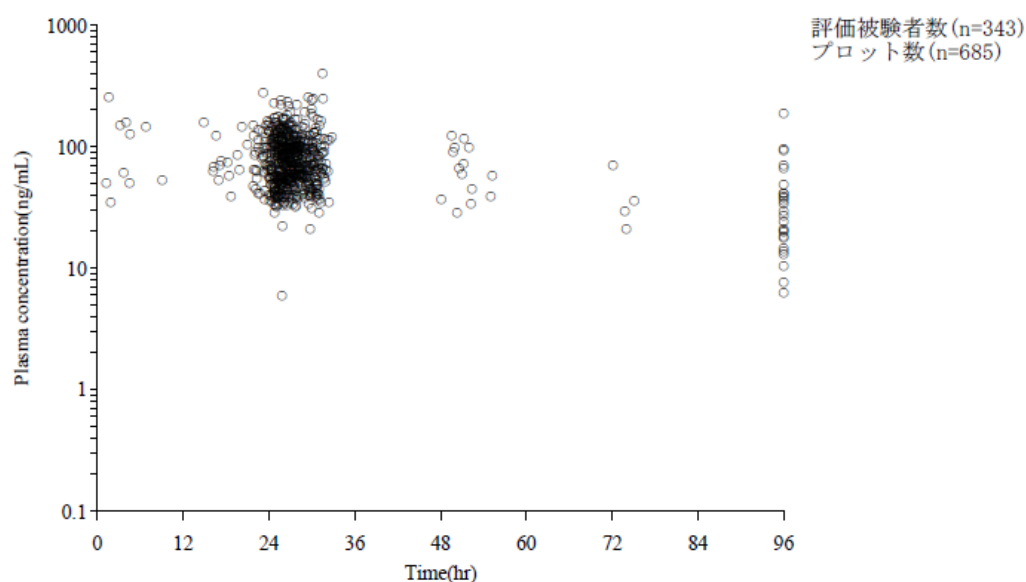


図 2.7.2.2-13 投与後経過時間に対する血漿中メマンチン濃度のプロット図（MA3301）

〔資料番号 5.3.3.5.1〕の図 3-2 を引用

薬物動態パラメータの相関性を基にして共変量（Ccr、肝機能検査値（総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、 γ -GTP）、尿pH、体重）をモデルに組み込んで検討した。その結果、CL/FにはCcr及び尿pHの影響が、 V_d/F には体重の影響が共変量として選択された。選択された共変量をすべて組み込んだモデルを最終モデルとし、ブートストラップバリデーションを実施した。選択された共変量は、ブートストラップ法においても影響が有意であることが確認された。最終モデル式を以下に、母集団薬物動態パラメータを〔表 2.7.2.2-68〕に示す。

最終モデル式：

$$CL/F(L/hr) = (7.07 + 1.06 \times (Ccr - 60) \times 60/1000) \times 0.866^{BpH} \times \exp(\eta_{CL/F})$$

$$V_d/F(L) = (688 + 5.70 \times (Bweight - 52))$$

$$Q/F(L/hr) = 1.23$$

$$V_2/F(L) = 102$$

$$k_a(hr^{-1}) = 1.22$$

$$Y = F \times \exp(\varepsilon_1) + \varepsilon_2$$

Y：血漿中薬物濃度観測値

F：血漿中薬物濃度予測値

η ：平均が 0、分散が ω^2 の個体間変動誤差

ε ：平均が 0、分散が σ^2 の残差変動誤差

Ccr：各時点の Ccr

BpH：ベースライン尿 pH。7 以下の場合 0、7 を超える場合 1。

Bweight：ベースライン体重

表 2.7.2.2-68 母集団薬物動態パラメータ（最終モデル）

パラメータ	推定値（標準誤差）
CL/F (L/hr)	7.07 (0.0833)
V _d /F (L)	688 (18.5)
Q/F (L/hr)	1.23 (0.360)
V ₂ /F (L)	102 (18.7)
k _a (hr ⁻¹)	1.22 (0.186)
K _{Ccr on CL/F}	1.06 (0.0625)
K _{BpH on CL/F}	0.866 (0.0353)
K _{Bweight on Vd/F}	5.70 (1.86)
$\omega_{CL/F}^2$	0.0289 (0.00352)
σ_1	0.239 (0.00990)
σ_2	0.203 (0.0588)

[資料番号 5.3.3.5.1] の表 6.4.3-2 を引用

2.7.2.2.3.2 血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響

最終モデルを用い、共変量（Ccr、尿pH及び体重）が変化した場合の定常状態における血漿中濃度推移（20 mg投与時）を推定した。結果をそれぞれ [図 2.7.2.2-14, 図 2.7.2.2-15, 図 2.7.2.2-16] に示す。

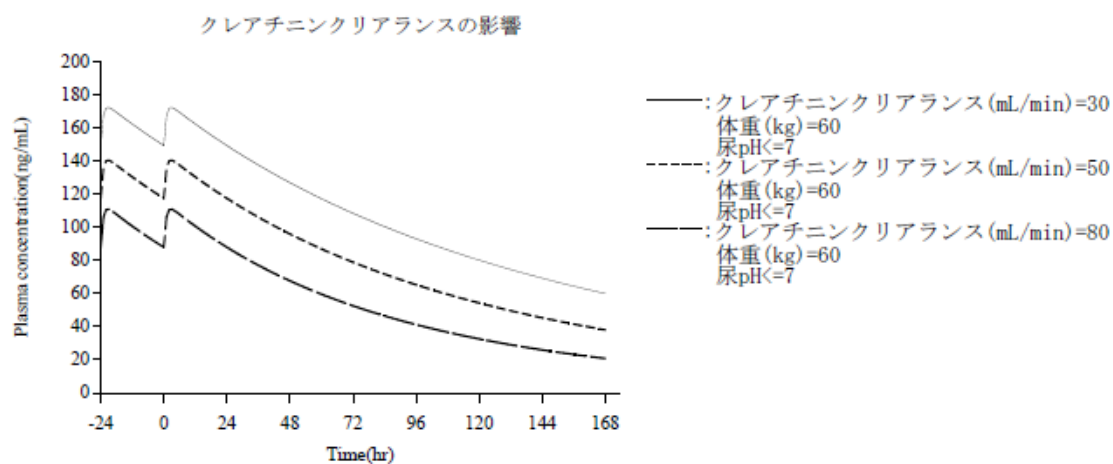


図 2.7.2.2-14 血漿中メマンチン濃度推移に対する Ccr の影響（母集団薬物動態解析結果からのシミュレーション）

[資料番号 5.3.3.5.1] の図 9 を引用

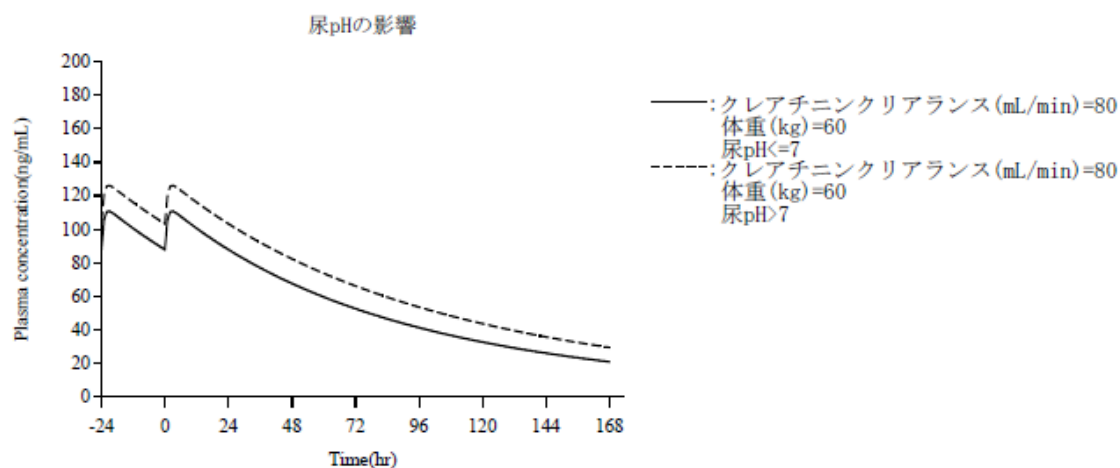


図 2.7.2.2-15 血漿中メマンチン濃度推移に対する尿 pH の影響（母集団薬物動態解析結果からのシミュレーション）

[資料番号 5.3.3.5.1] の図 9 を引用

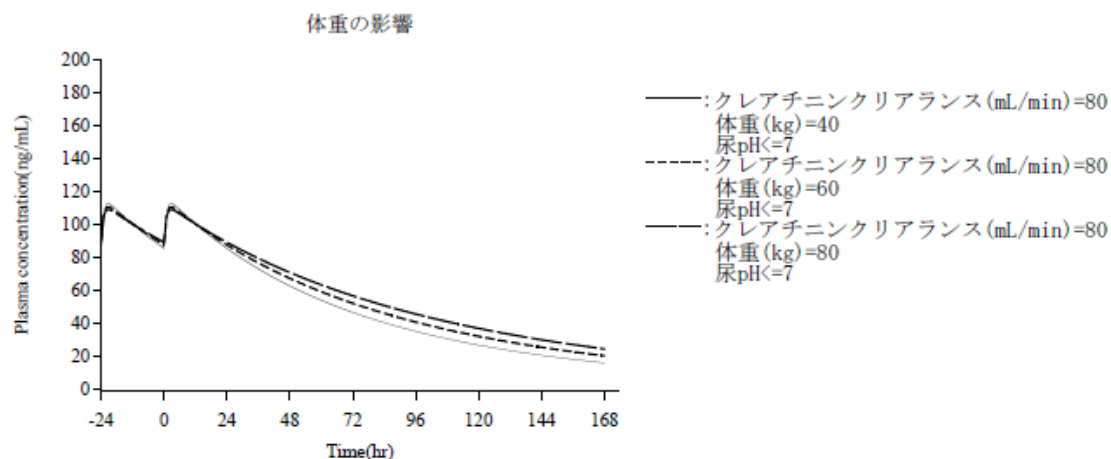


図 2.7.2.2-16 血漿中メマンチン濃度推移に対する体重の影響（母集団薬物動態解析結果からのシミュレーション）

[資料番号 5.3.3.5.1] の図9を引用

Ccr が低い場合には血漿中メマンチン濃度が高かった。尿 pH が7を超える場合、7以下の場合と比較して血漿中メマンチン濃度は高かったが、その差は小さかった。一方、体重を変化させた場合、血漿中メマンチン濃度に及ぼす体重の影響は小さいと評価された。共変量として体重は最終モデルで V_d/F に組み込まれたが、第 III 相試験 (MA3301) では血漿中メマンチン濃度測定用の採血はトラフに限定されていたため分布容積の推定は困難であり、また、薬物動態解析を目的にした4つの試験では被験者の体重のばらつきが小さかったことから、 V_d/F に及ぼす体重の影響について本解析では十分評価できていない可能性があると考えられた。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態特性

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、健康成人、高齢者及び AD 患者を対象とした臨床薬理試験（「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」におけるバイオアベイラビリティに関する臨床薬理試験を含む）から、メマンチンの薬物動態特性を以下に要約した。

2.7.2.3.1.1 吸収

メマンチン塩酸塩 5、10、20 及び 40 mg を健康成人男性に単回経口投与したときのメマンチンの C_{max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加した。 $t_{1/2}$ は 55.3～71.3 時間、 t_{max} は 4.5～6.0 時間であり、投与量によらずほぼ同程度であった。また、 MRT_{∞} も投与量によらずほぼ同程度であった。以上の結果から、メマンチンの薬物動態は 5 mg から 40 mg の用量範囲においてほぼ線形であることが示された。同様に、高齢者を対象とした薬物動態の検討においても、5、10 及び 20 mg の用量においてほぼ線形性を示した。

外国人健康成人男性を対象としたバイオアベイラビリティ試験において、メマンチン塩酸塩 40 mg を単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であった [2.7.1.2.1.1 項参照]。また、外国人健康成人男性に $[^{14}C]$ -メマンチン塩酸塩 5 mg を経口投与したとき、投与 20 日後までの放射能の累積尿中排泄率は 83.2%であり、投与 7 日後までの累積糞中排泄率は 0.5%であった。この結果から、メマンチン塩酸塩の経口吸収率は 80%以上と推定された [2.7.1.2.1.2 項参照]。以上、メマンチン塩酸塩は消化管から良好に吸収され、初回通過効果をほとんど受けることなく全身循環血に到達すると考えられた。なお、メマンチン塩酸塩の薬物動態は食事の影響を受けないことが示された [2.7.1.3.3 項参照]。

2.7.2.3.1.2 分布

メマンチン塩酸塩 5、10 及び 20 mg を高齢者男性に単回経口投与したとき、メマンチンの V_d/F は 12.0～12.6 L/kg であり、絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であることから、 V_d は大きいことが示された。ヒト血漿たん白との結合率は 41.9～45.3%であった。

AD 患者にメマンチン塩酸塩 10 mg/日又は 20 mg/日を 24 週間反復経口投与したとき、投与 20～24 週後の髄液中メマンチン濃度は血漿中メマンチン濃度の 0.63～0.72 倍であり、メマンチンは髄液に一定の比率で移行した。

健康成人男性及び高齢者男性にメマンチン塩酸塩を単回経口投与したときの涙液中メマンチン濃度は、健康成人で血漿中メマンチン濃度の 1.7～2.8 倍、高齢者で 1.6～3.6 倍であり、メマンチンは涙液に一定の比率で移行した。また、AD患者にメマンチン塩酸塩を反復経口投与した場合の涙液中メマンチン濃度は 395.2 ± 134.0 ng/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差）、血漿中メマンチン濃度は 125.8 ± 28.5 ng/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差）であった。涙液中メマンチン濃度は血漿中メマンチン濃度の 2.0～4.7 倍であり、単回経口投与時と同様の比率で移行した [2.7.2.2.2.2.2 参照]。

2.7.2.3.1.3 代謝

メマンチン塩酸塩を経口投与したとき、主に未変化体として尿中に排泄されることから、メマンチンは代謝されにくいと考えられた。主代謝物であるグルダントン体、6-ヒドロキシ体及び4-ヒドロキシ体について、高齢者男性にメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口投与したときの血漿及び尿中濃度を測定した。これら代謝物の血漿中濃度はメマンチン濃度と比較して低かった。また、投与 72 時間後までの代謝物の累積尿中排泄率は 0.4～2.2%であり、メマンチンの累積尿中排泄率（34.1%）と比較して低かった。当該試験で同様に検討した白人の場合もほぼ同様の傾向であった。なお、AD 患者にメマンチン塩酸塩を反復経口投与したときの髄液中における代謝物濃度を測定したが、ほとんどの症例で定量限界未満であった。

メマンチン塩酸塩の代謝について、ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）との関与を検討したところ、メマンチン塩酸塩はヒト CYP で代謝を受けにくいことが示された。この結果から、CYP を阻害又は誘導する薬物をメマンチン塩酸塩と併用しても、メマンチンの薬物動態が影響を受ける可能性は低いと推察された。

メマンチン塩酸塩は CYP1A2、CYP2C9、CYP2E1 及び CYP3A4/5 をほとんど誘導することではなく、主要な薬物代謝酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、FMO、EH、UGT 及び SULT）の活性も阻害しなかった。また、外国人健康成人男性にメマンチン塩酸塩と CYP2B6 の特異的基質であるブプロピオン塩酸塩を投与し、メマンチン塩酸塩の CYP2B6 への影響について検討したが、メマンチン塩酸塩はブプロピオンの代謝に影響を与えず、CYP2B6 に対する影響は認められなかった。これらの結果から、メマンチン塩酸塩が併用薬の代謝に影響を与える可能性は低いと推察された。

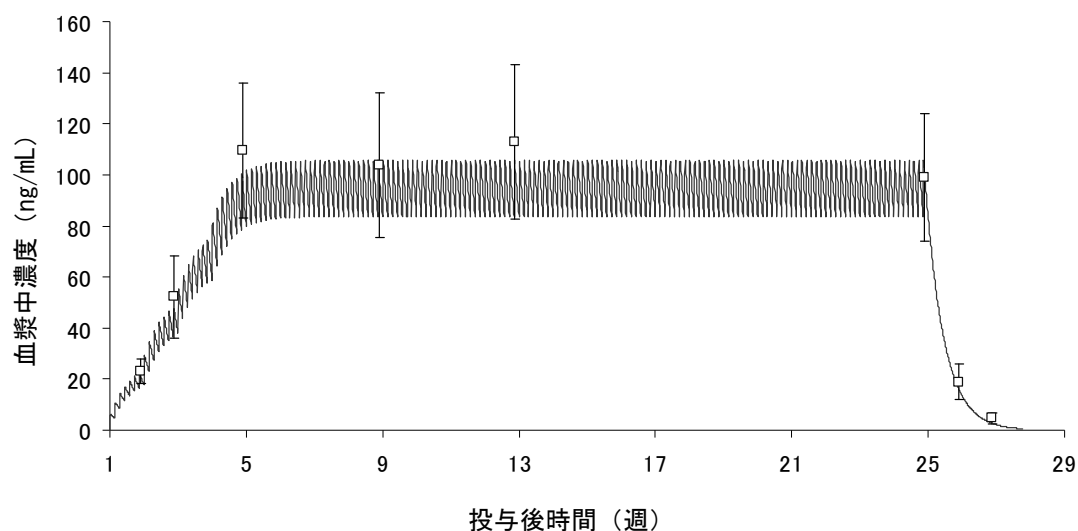
2.7.2.3.1.4 排泄

[¹⁴C]-メマンチン塩酸塩 5 mg を外国人健康成人男性に経口投与したとき、投与 20 日後までの放射能の累積尿中排泄率は 83.2%であり、投与 7 日後までの累積糞中排泄率は 0.5%であった [2.7.1.2.1.2 項参照]。また、メマンチン塩酸塩 20 mg を健康成人男性に単回経口投与したとき、投与 168 時間後までのメマンチンの累積尿中排泄率は 59.2%であった。これらの結果から、メマンチン塩酸塩は主に尿中に未変化体として排泄されることが示された。

2.7.2.3.2 反復経口投与時の薬物動態

メマンチン塩酸塩を反復投与したときの薬物動態について、日本人高齢者男性に単回経口投与した時の薬物動態パラメータを用いて血漿中濃度のシミュレーションを行い、日本人AD患者に反復経口投与したときの実測値と比較した（共に体重 60kg 換算）。

その結果、単回経口投与からのシミュレーション値は反復経口投与時の実測値とほぼ同じであり〔[図 2.7.2.3-1](#), [表 2.7.2.3-1](#)参照〕、メマンチン塩酸塩を反復投与したときの血漿中濃度推移は、単回経口投与時の結果から予測可能と考えられた。



実線：推定濃度（臨床薬理試験（IE1302）で高齢者男性に単回経口投与したときの血漿中メマンチン濃度からシミュレーション、体重 60 kg 換算）

□：臨床薬理試験（IE2201）におけるメマンチン濃度の実測値（体重 60 kg 換算）を平均値 ± 標準偏差で示した（8～12 例）。

図 2.7.2.3-1 AD 患者にメマンチン塩酸塩 20 mg を反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度の実測値とシミュレーション

〔資料番号 [5.3.5.3.1](#)〕の Figure 1 を引用

表 2.7.2.3-1 AD 患者にメマンチン塩酸塩 20 mg を反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度実測値とシミュレーション値の比較

投与後時間	血漿中濃度 (ng/mL)		単回経口投与成績からのシミュレーション値 ^{b)}
	実測値	体重 60 kg 換算値 ^{a)}	
1 週後	26.1 ± 6.2 (12 例)	23.1 ± 4.9	21.6
2 週後	58.8 ± 16.9 (12 例)	52.2 ± 16.1	46.7
4 週後	124.4 ± 28.6 (11 例)	109.6 ± 26.3	97.9
8 週後	116.5 ± 28.5 (11 例)	103.8 ± 28.5	102.8
12 週後	127.8 ± 41.8 (10 例)	112.9 ± 30.2	102.8
24 週後	112.9 ± 34.5 (10 例)	99.0 ± 25.1	102.8

平均値 ± 標準偏差

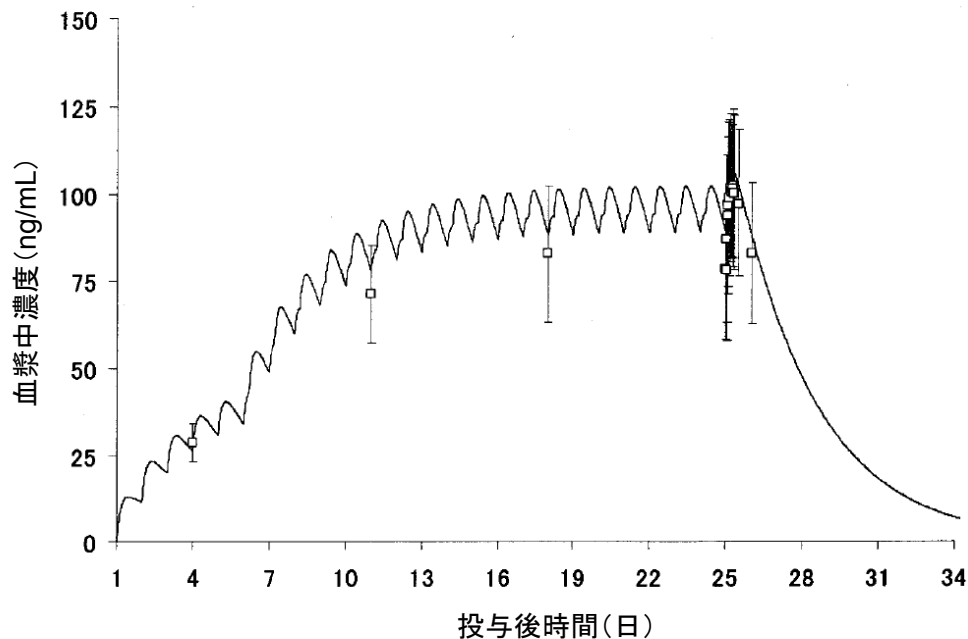
a) 換算後の値=実測値 × (体重/60)

b) 臨床薬理試験 (IE1302) の成績よりシミュレーション

[資料番号 5.3.3.2.1] の表 11.5.1.1.1-1 及び [資料番号 5.3.5.3.1] の Table 1 より作成

また、外国人健康成人男女 (50～71 歳) に反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度の実測値についても、外国人健康成人男女に単回経口投与したとき (臨床薬理試験 (MEM-PK-01)) の薬物動態パラメータを用いて [2.7.1.2.1.3 項参照] 血漿中メマンチン濃度のシミュレーションを行い、反復経口投与時の血漿中メマンチン濃度と比較した (共に体重 60 kg換算) [図 2.7.2.3-2, 表 2.7.2.3-2参照]。

血漿中メマンチン濃度の実測値はシミュレーション値とほぼ同じであり、メマンチン塩酸塩を反復投与したときの血漿中濃度推移は、単回経口投与時の結果から予測可能と考えられた。



□：臨床薬理試験（MRZ90001-9704）における 60 kg 換算後のメマンチン濃度の平均値（± 標準偏差）
 —：臨床薬理試験（MEM-PK-01）から推定した体重 60 kg 当たりのメマンチン濃度（臨床薬理試験（MRZ90001-9704）の用法用量にて推定）

10 mg を 1 日 1 回、5 日間投与、その後 10 mg を 1 日 2 回、19 日間投与、25 日目は 20 mg を 1 日 1 回投与

図 2.7.2.3-2 外国人健康成人男女にメマンチン塩酸塩を 25 日間反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度の実測値とシミュレーション

[資料番号 5.3.5.3.1] の Figure 2 を引用

表 2.7.2.3-2 外国人健康成人男女にメマンチン塩酸塩を 25 日間反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度実測値とシミュレーション値の比較

血漿中メマンチン濃度	メマンチン塩酸塩 20 mg 反復経口投与 ^{a)}		単回経口投与成績からのシミュレーション値 ^{c)}
	実測値	体重 60 kg 換算値 ^{b)}	
4 日目投与直前 (ng/mL)	22.9 ± 5.3	28.8 ± 5.4	26.4
11 日目投与直前 (ng/mL)	56.5 ± 12.6	71.3 ± 14.1	77.8
18 日目投与直前 (ng/mL)	65.7 ± 16.2	82.8 ± 19.7	88.0
25 日目投与直前 (ng/mL)	62.5 ± 18.4	78.3 ± 20.0	89.2

平均値 ± 標準偏差 (24 例)

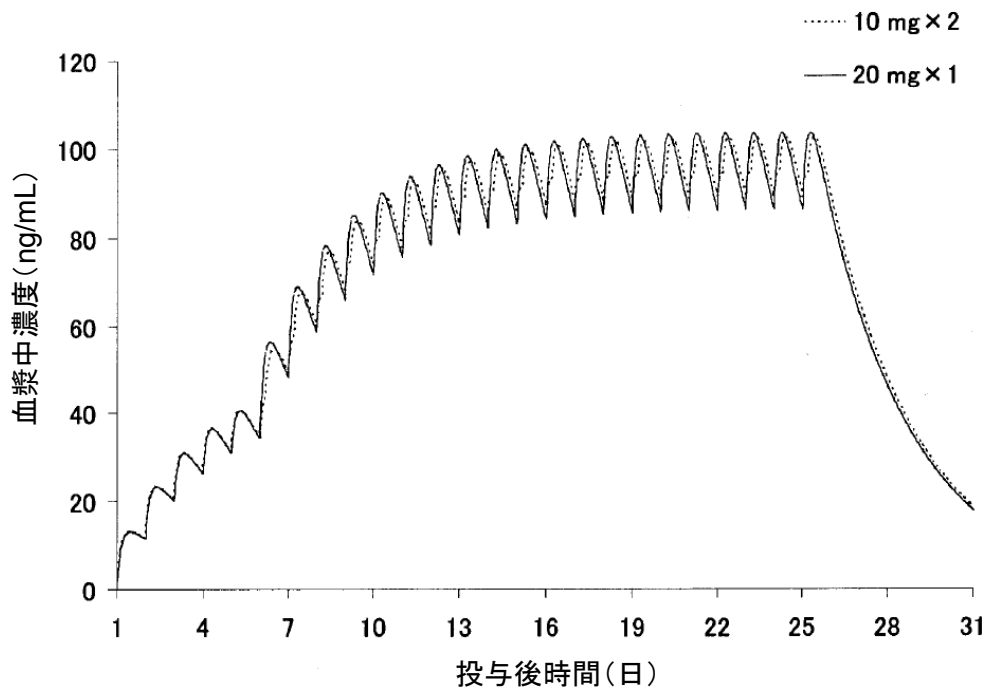
a) 10 mg を 1 日 1 回、5 日間投与、その後 10 mg を 1 日 2 回、19 日間投与、25 日目は 20 mg を 1 日 1 回投与

b) 換算後の値=換算前の値 × (体重/60)

c) 臨床薬理試験（MEM-PK-01）の成績よりシミュレーション

[資料番号 5.3.3.1.2] の Table 10.1-10 及び [資料番号 5.3.5.3.1] の Table 2 より作成

反復経口投与における1日1回投与と1日2回投与の血漿中メマンチン濃度推移を比較するため、外国人健康成人男女に単回経口投与した臨床薬理試験（MEM-PK-01）のデータ〔2.7.1.2.1.3 項参照〕を基に、20 mgを1日1回投与したときと10 mgを1日2回投与（朝食後と昼食後の投与間隔：5 時間）したときの血漿中メマンチン濃度をシミュレーションした〔図 2.7.2.3-3参照〕。その結果、両者の血漿中メマンチン濃度推移はほぼ同じであった。



点線：メマンチン塩酸塩を最初の5日間は1回10 mgを1日1回、6日以降25日までは1回10 mgを1日2回投与した場合の推定血漿中メマンチン濃度
 実線：メマンチン塩酸塩を最初の5日間は1回10 mgを1日1回、6日以降25日までは1回20 mgを1日1回投与した場合の推定血漿中メマンチン濃度

図 2.7.2.3-3 メマンチン塩酸塩1日1回投与と1日2回投与時の血漿中メマンチン濃度のシミュレーション

〔資料番号 5.3.5.3.1〕の Figure 3 を引用

以上、メマンチン塩酸塩を反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度の実測値は、単回経口投与したときの薬物動態パラメータを用いてシミュレーションした反復経口投与時の血漿中メマンチン濃度とほぼ同じであり、メマンチン塩酸塩の薬物動態に反復投与の影響は認められなかった。

2.7.2.3.3 薬物動態の内因性変動要因

2.7.2.3.3.1 腎機能

腎機能正常者又は腎機能障害患者にメマンチン塩酸塩 10 mg を空腹時単回経口投与し、薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。その結果、腎機能正常者群（平均 Ccr 推定値：91.1 mL/min）、軽度腎機能障害患者群（同 62.7 mL/min）、中等度腎機能障害患者群（同 40.9 mL/min）及び高度腎機能障害患者群（同 19.1 mL/min）において、 AUC_{∞} はそれぞれ 1045.8、1639.7、2071.3 及び 2437.0 ng·hr/mL であり、腎機能が低下する程度に応じて増加した。 $t_{1/2}$ もそれぞれ 61.15、83.00、100.13 及び 124.31 時間であり、腎機能が低下する程度に応じて延長した。また、MRT は腎機能障害の程度が高度であるほど延長し、CL/F 及び CL_r は腎機能障害の程度が高度であるほど低値を示した。以上、メマンチン塩酸塩の薬物動態は腎機能の影響を受けることが示された。

海外においてもメマンチン塩酸塩 20 mg を空腹時単回経口投与して同様に検討した。腎機能正常者群と比較したとき、軽度腎機能障害患者群の薬物動態はほぼ同様であったが、中等度腎機能障害患者群及び高度腎機能障害患者群では腎機能が低下する程度に応じて AUC_{∞} が増加し、 $t_{1/2}$ が延長した。

国内臨床試験で得られた成績を基に実施した母集団薬物動態解析のシミュレーション結果からも、腎機能が低下するほどメマンチン塩酸塩 20 mg 投与時の定常状態における血漿中メマンチン濃度が上昇することが示された。

以上、メマンチン塩酸塩は腎機能が低下する程度に応じて排泄が遅れ、血漿中濃度が増大することが示された。

2.7.2.3.3.2 肝機能

外国人肝機能正常者と中等度の外国人肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 ランク B：スコア 7～9）にメマンチン塩酸塩 20 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態を比較し、薬物動態に及ぼす肝機能の影響を検討した。両者の薬物動態パラメータはほぼ同程度であったことから、メマンチンの薬物動態は肝機能の影響を受けにくいことが示された。

2.7.2.3.3.3 年齢

年齢の影響を検討するために、日本人若年者男性（臨床薬理試験（IE1301）[2.7.1.2.2.2.1 項参照]、平均年齢：25.8 歳（20～34 歳）、平均体重：64.2 kg（53～75 kg））及び日本人高齢者男性（平均年齢：69.2 歳（65～83 歳）、平均体重：60.5 kg（53～76 kg））に、メマンチン塩酸塩 20 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態データを比較した。両試験とも申請製剤と同一処方である 10 mg 錠を 2 錠服用しており比較することが妥当であると判断した。血漿中メマンチン濃度推移を [図 2.7.2.3-4] に、薬物動態パラメータを [表 2.7.2.3-3] に示す。

C_{max} は若年者と高齢者でそれぞれ 33.6 及び 31.7 ng/mL でほぼ同様であったが、 AUC_{∞} はそれぞれ 2289 及び 2490 ng·hr/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 58.7 及び 75.4 時間であり、若年者と比

較して高齢者では AUC_{∞} がやや増加し、 $t_{1/2}$ が延長した。

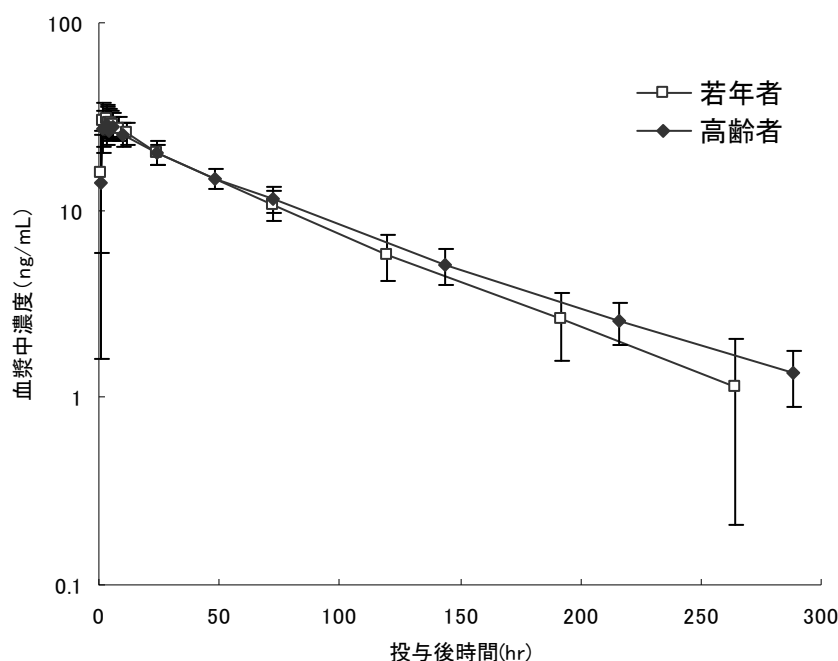


図 2.7.2.3-4 若年者及び高齢者にメマンチン塩酸塩 20 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中メマンチン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.1.2.1] の表 11.4.1.1-1 及び [資料番号 5.3.3.3.4] の表 14.2.1.1 より作成

表 2.7.2.3-3 若年者及び高齢者にメマンチン塩酸塩 20 mg を空腹時単回経口投与したときのメマンチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^{a)}	若年者 (18 例)	高齢者 (11 例)	平均値の比又は差及び 95%信頼区間又は p 値 ^{b)}
$C_{\max}$ (ng/mL)	33.2 33.6 ± 5.0	31.4 31.7 ± 4.5	0.95 0.84, 1.07
$t_{\max}$ (hr)	2.8 ± 1.4	3.4 ± 1.8	0.59 (0.3276)
AUC_t (ng·hr/mL)	2170 2215 ± 477	2380 2400 ± 327	1.1 0.95, 1.27
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2243 2289 ± 499	2470 2490 ± 335	1.1 0.95, 1.27
$t_{1/2}$ (hr)	58.7 ± 11.8	75.4 ± 17.5	16.76 (0.0047)
MRT (hr)	68.8 ± 12.8	100.0 ± 19.1	31.12 (<0.0001)

a) $C_{\max}$ 及び各 AUC 値については幾何平均値（上段）及び算術平均値 ± 標準偏差（下段）、その他パラメータは算術平均値 ± 標準偏差を示した。

b) $C_{\max}$ 及び各 AUC 値については幾何平均値の比及びその 95%信頼区間を、その他のパラメータについては算術平均値の差（p 値）を示した（t 検定）。

追加解析 P-01 を改変

2.7.2.3.3.4 性差

外国人健康成人男女（50～71 歳）にメマンチン塩酸塩速放錠を反復経口投与したときの血漿中メマンチン濃度を男女別に比較した。男女別の薬物動態パラメータを [表 2.7.2.3-4] に示す。男性及び女性の $C_{\max, ss}$ はそれぞれ 76.7、113.1 ng/mL、 $AUC_{24, ss}$ はそれぞれ 1620、2352 ng·hr/mL であり、女性が男性に比較して高かった。男女間で体重の差があることから（男性平均体重：81.9 kg（59～94 kg）、女性平均体重：67.8 kg（52～87 kg））、体重換算した値を比較したところ、 $C_{\max, ss}$ 及び $AUC_{24, ss}$ ではその差は小さくなった。したがって、性差の要因として体重差が考えられた。

表 2.7.2.3-4 メマンチン塩酸塩速放錠反復経口投与時の男女別薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^{a)}		男性（18 例）	女性（6 例）
$C_{\max, ss}$ (ng/mL)		75.2 76.7 ± 15.7	111.8 113.1 ± 19.3
$AUC_{24, ss}$ (ng·hr/mL)		1580 1620 ± 373	2324 2352 ± 397
体重 60 kg 換算値 ^{b)}	$C_{\max, ss}$ (ng/mL)	100.7 102.6 ± 20.6	119.6 121.3 ± 21.6
	$AUC_{24, ss}$ (ng·hr/mL)	2116 2166 ± 488	2487 2525 ± 455
$t_{\max, ss}$ (hr)		5.2 ± 3.2	5.2 ± 2.1
累積尿中排泄率 ^{c)} (%)		43.2 ± 13.2	46.4 ± 9.7

10 mg を 1 日 1 回、5 日間投与、その後 10 mg を 1 日 2 回、19 日間投与、25 日目は 20 mg を 1 日 1 回投与

a) 各 $C_{\max, ss}$ 及び $AUC_{24, ss}$ については幾何平均値（上段）及び算術平均値 ± 標準偏差（下段）、その他パラメータは算術平均値 ± 標準偏差を示した。

b) 換算後の値 = 換算前の値 × (体重 / 60)

c) 最終投与後 24 時間までの累積尿中排泄率

[資料番号 5.3.3.1.2] の Table 10.2-14, 15 及び追加解析 P-02 より作成

2.7.2.3.3.5 民族差

健康成人における民族差を検討するために、日本人健康成人男性（臨床薬理試験（IE1301））及び外国人健康成人男性（臨床薬理試験（MEM-PK-01））に、メマンチン塩酸塩 20 mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中メマンチン濃度を比較した [2.7.1.2.2.2.1, 2.7.1.2.1.3 項参照]。両試験とも使用した製剤は異なるものの、いずれも同じ 10 mg 錠 2 錠を服用しており、溶出性試験で同等であることが確認されており、比較することに問題はないと考えた。血漿中メマンチン濃度推移を [図 2.7.2.3-5] に、薬物動態パラメータを [表 2.7.2.3-5] に示す。

日本人における C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 33.6 ng/mL 及び 2289 ng·hr/mL であり、外国人における C_{max} (22.8 ng/mL) 及び AUC_{∞} (1782 ng·hr/mL) と比べて高い値であった。日本人と外国人共に C_{max} 及び AUC_{∞} は体重が重いほど低値を示した [図 2.7.2.3-6 参照]。体重 60 kg に換算した C_{max} 及び AUC_{∞} では日本人と外国人の差は小さくなったことから、両群間にみられた差の要因として体重差 (日本人平均 64.2 kg、外国人平均 80.8 kg) が考えられた。 $t_{1/2}$ 、体重当たりの CL/F 及び V_d/F には日本人と外国人の間に差はみられなかった。

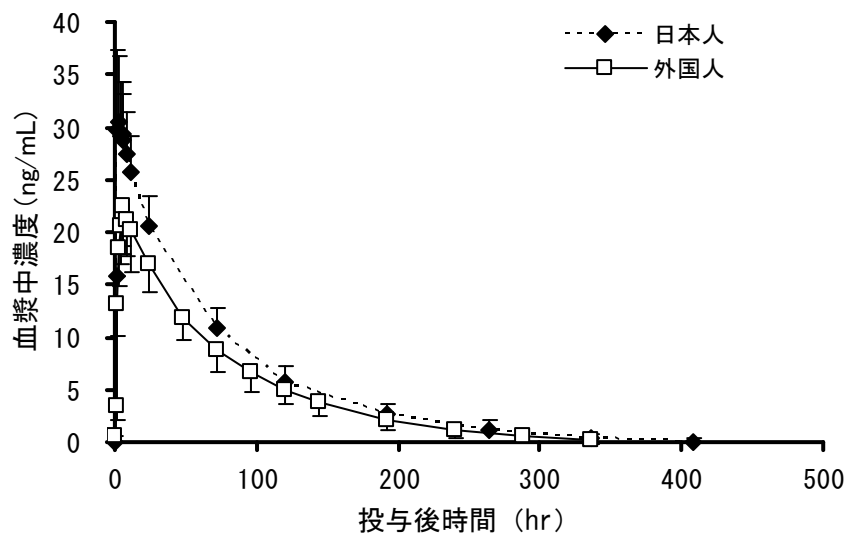


図 2.7.2.3-5 日本人及び外国人健康成人男性にメマンチン塩酸塩を空腹時単回経口投与したときの血漿中メマンチン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

[資料番号 5.3.1.2.1] の表 11.4.1.1-1 及び [資料番号 5.3.3.4.1] の Table 12.5 より作成

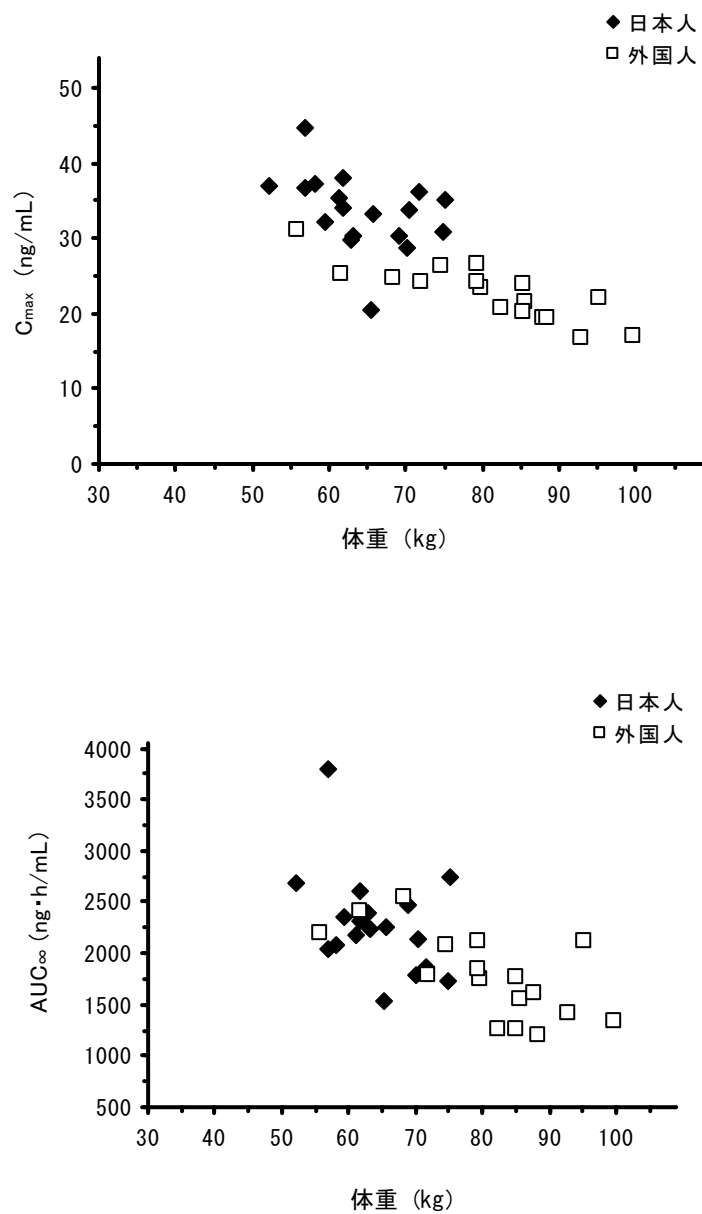


図 2.7.2.3-6 日本人及び外国人健康成人男性における C_{max} 、 AUC_{∞} と体重の相関

〔資料番号 [5.3.1.2.1](#)〕 の表 11.2-1, 表 11.4.1.1-2
及び〔資料番号 [5.3.3.4.1](#)〕 の Table 12.1, Table12.6 より作成

表 2.7.2.3-5 日本人及び外国人健康成人男性にメマンチン塩酸塩を空腹時単回経口投与したときのメマンチンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ ^{a)}		メマンチン塩酸塩 20 mg 投与		平均値の比 又は差 ^{d)}	95%信頼区間 又は p 値 ^{d)}
		日本人 ^{b)} (18 例)	外国人 ^{c)} (17 例)		
$C_{\max}$ (ng/mL)		33.2 33.6 ± 5.0	22.5 22.8 ± 3.7	1.48	1.32, 1.65
AUC_t (ng·hr/mL)		2170 2214 ± 477	1678 1726 ± 416	1.29	1.11, 1.51
AUC_{∞} (ng·hr/mL)		2243 2289 ± 499	1735 1782 ± 418	1.29	1.11, 1.50
体重 60 kg 換 算 値 ^{e)}	$C_{\max}$ (ng/mL)	35.4 35.7 ± 5.1	29.9 30.1 ± 2.8	1.18	1.08, 1.29
	AUC_t (ng·hr/mL)	2312 2352 ± 461	2236 2272 ± 427	1.03	0.91, 1.18
	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	2390 2431 ± 480	2312 2347 ± 426	1.03	0.91, 1.17
$t_{\max}$ (hr)		2.8 ± 1.4	5.9 ± 0.7	-3.10	<0.001
$t_{1/2}$ (hr)		58.7 ± 11.8	56.5 ± 10.8	2.13	0.582

a) 各 AUC 値及び $C_{\max}$ については幾何平均値（上段）及び算術平均値 ± 標準偏差（下段）、その他パラメータは算術平均値 ± 標準偏差を示した。

b) 10 mg 錠 2 錠を空腹時単回経口投与

c) Merz 社の 10 mg 錠剤 2 錠を空腹時単回経口投与

d) $C_{\max}$ 及び AUC_t 、 AUC_{∞} については幾何平均値の比及びその 95%信頼区間を、その他のパラメータについては算術平均値の差及び p 値を示した（t 検定）。

e) 換算後の値=換算前の値 × (体重/60)

追加解析 P-03 を改変

日本人高齢者男性及び白人高齢者男性にメマンチン塩酸塩 5、10 及び 20 mg を単回経口投与したときの血漿中メマンチン濃度を比較した。日本人高齢者及び白人高齢者共に $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} は投与量にほぼ比例して増加し、メマンチンの薬物動態はほぼ線形であることが示された。日本人高齢者の $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} は白人高齢者と比較して高く、 $t_{1/2}$ はほぼ同程度であった。また、累積尿中排泄率はほぼ同程度であった。体重換算した $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} では日本人高齢者と白人高齢者の差が小さくなり、体重当たりの CL/F 、 CL_r 及び V_d/F は日本人高齢者と白人高齢者ではほぼ同程度であったことから、民族差の要因として体重が考えられた。

国内及び海外において腎機能障害患者にメマンチン塩酸塩をそれぞれ 10 mg 又は 20 mg 単回経口投与した時の血漿中メマンチン濃度を比較したとき、 $t_{1/2}$ は両試験において腎機能が低下する程度に応じて同程度延長した。また、 CL/F は腎機能が低下する程度に応じて同程度減少した。両試験では投与量と被験者の体重が異なるため、10 mg 投与、体重 60 kg に換算した値を比較したところ、腎機能障害患者の $C_{\max}$ と AUC_t 、 AUC_{∞} は両試験で同様の値となったことから、腎機能障害患者における日本人と外国人の薬物動態パラメータの差の

要因として体重差が考えられた [表 2.7.2.3-6参照]。

表 2.7.2.3-6 腎機能障害患者における日本人と外国人の薬物動態パラメータの比較

	日本人 (10 mg)				外国人 (20 mg)			
	正常	軽度	中等度	高度	正常	軽度	中等度	高度 ^{a)}
年齢 (歳)	67.0	69.8	65.5	68.0	61.1	68.8	67.3	51.4
体重 (kg)	59.0	56.6	56.4	59.7	80.1	89.8	73.2	70.8
Ccr 推定値 (mL/min)	91.1	62.7	40.9	19.1	93.5	60.9	41.6	20.1
C _{max} (ng/mL)	12.7	17.3	15.8	15.8	22.1	19.3	24.3	25.8
AUC _t (ng·hr/mL)	963	1561	1936	2257	1870	1921	2987	3797
AUC _∞ (ng·hr/mL)	1046	1640	2071	2437	1941	2024	3113	4167
t _{1/2} (hr)	61.2	83.0	100.1	124.3	64.6	76.1	91.0	126.0
t _{max} (hr)	6.2	5.2	4.3	5.4	7.6	7.0	9.0	8.3
CL/F (mL/min/kg)	2.29	1.53	1.28	0.99	1.85	1.69	1.31	1.02

	日本人 (10 mg、60 kg 換算) ^{b)}				外国人 (10 mg、60 kg 換算) ^{c)}			
	正常	軽度	中等度	高度	正常	軽度	中等度	高度 ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	12.4	16.0	15.1	15.7	14.4	14.5	14.8	14.6
AUC _t (ng·hr/mL)	950	1466	1851	2246	1236	1452	1822	2239
AUC _∞ (ng·hr/mL)	1031	1543	1983	2424	1284	1530	1900	2479

a) 年齢、体重は8例より算出、その他は中止した1例を除く7例より算出

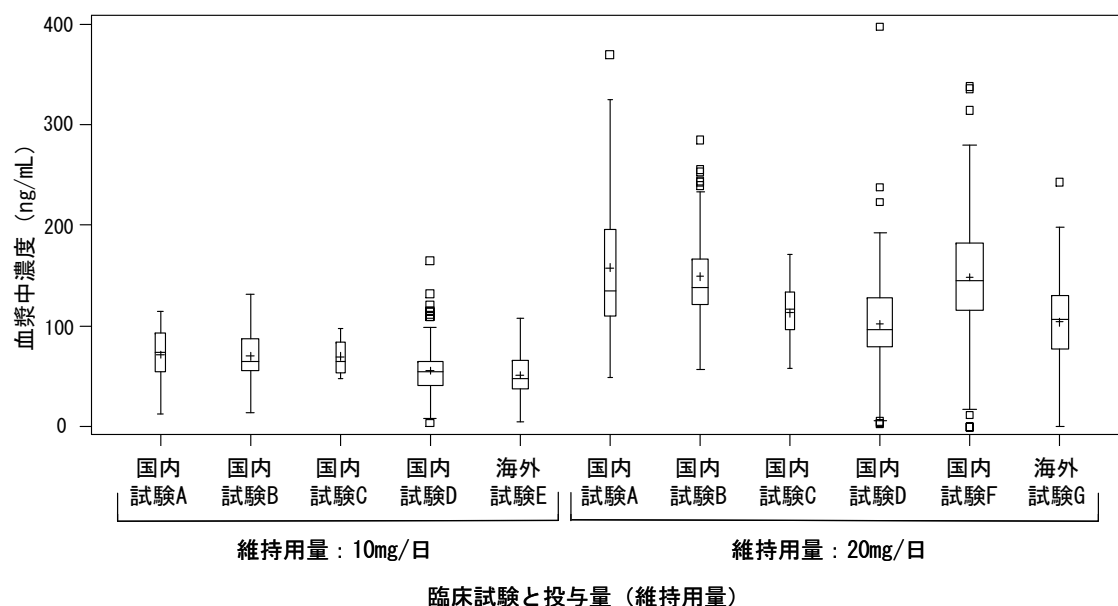
b) 換算後の値=換算前の値 × (体重/60)

c) 換算後の値=換算前の値 × (体重/60) × 1/2

[資料番号 5.3.3.3.1] の表 11.2-3, 4, 表 11.4-1, 表 14.1.3, 16.2.5.3 項及び
[資料番号 5.3.3.3.2] の Table 10-2, Table 11-1, Table 14-8, 9, 10, 11, 16.2 項 Listing 1.2 より作成

参考までに、国内及び海外で実施した、AD患者を対象とした試験（前期第II相試験（IE2901）、後期第II相試験（IE2101 二重盲検期）、臨床薬理試験（IE2201）、第III相試験（MA3301）、第III相試験（IE3501）、第III相試験（MRZ90001-9403）：血管性認知症患者も含む、第III相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期））における血漿中メマンチン濃度の範囲を [図 2.7.2.3-7] に示す。メマンチン塩酸塩の投与量は、いずれの試験においても維持用量として 10 mg/日又は 20 mg/日であった。定常状態における血漿中メマンチン濃度の範囲は、個々の試験でばらつきはあるものの、全体としては日本人患者と外国人患者で血漿

中メマンチン濃度の分布の重なりが大きかった。定常状態における平均血漿中メマンチン濃度（20 mg/日投与時）は、日本人患者で 131.6 ng/mL、外国人患者で 103.9 ng/mLであり、日本人患者において高い値が認められたが、体重 60 kg に換算した平均血漿中メマンチン濃度（20 mg/日投与時）は、日本人患者で 108.6 ng/mL、外国人患者で 113.7 ng/mL と同様の値となったことから、平均血漿中メマンチン濃度の差の要因として体重差が考えられた。



国内試験 A：前期第 II 相試験（IE2901） 国内試験 B：後期第 II 相試験（IE2101 二重盲検期）
 国内試験 C：臨床薬理試験（IE2201） 国内試験 D：第 III 相試験（MA3301）
 海外試験 E：第 III 相試験（MRZ90001-9403） 国内試験 F：第 III 相試験（IE3501）
 海外試験 G：第 III 相試験（MRZ90001-9605 二重盲検期）

※国内試験 D のみトラフ値を測定

各試験における血漿中濃度を箱髭図で表した。箱の長さは第 1 四分位点と第 3 四分位点までの長さ、箱の幅は症例数、箱の中の線は中央値、+ は平均値。髭は第 1 四分位点から箱の長さの 1.5 倍までの最小値、第 3 四分位点から箱の長さの 1.5 倍までの最大値を表し、そこから更に離れた値をプロットした。

図 2.7.2.3-7 AD 患者を対象とした試験における定常状態時の血漿中メマンチン濃度の範囲

[資料番号 5.3.5.3.2] の図 7-1 を引用

以上、健康成人、高齢者、腎機能障害患者及び AD 患者の薬物動態における民族差を検討したところ、いずれにおいても民族差の要因として体重差が考えられた。

2.7.2.3.4 薬物動態の外因性変動要因

2.7.2.3.4.1 食事

食事の影響については、[2.7.1.3.3 項]に記載した。メマンチン塩酸塩の薬物動態は食事の影響を受けないことが示された。

2.7.2.3.4.2 薬物相互作用

メマンチン塩酸塩は腎排泄型の薬物であることから、尿 pH に影響を及ぼす薬物との薬物相互作用を検討した。塩化アンモニウムの併用により尿 pH を酸性状態にした場合には、メマンチンの CL/F は単独投与時の値よりやや大きかった。一方、炭酸水素ナトリウムの併用により尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの CL/F は単独投与時の値と比べて大きく低下した。このことから、メマンチン塩酸塩と尿 pH をアルカリ性にする薬物とを併用した場合、血漿中メマンチン濃度が増大する可能性があると考えられた。当該薬物相互作用を検討した臨床薬理試験（MRZ90001-9601）において、酸性及びアルカリ性に処置した尿の pH はそれぞれ約 5 及び 8 であり、メマンチンは解離定数 (pKa) が 10.58 の塩基性薬物であるため、pH 5 及び 8 における非解離型の比率はそれぞれ 0.0003%及び 0.3%と計算される。したがって、pH 分配仮説に従うならば、メマンチン塩酸塩のような弱塩酸基性の薬剤は尿 pH がアルカリ性になると、膜透過性がより高い非解離型の割合が大幅に増加して尿細管から再吸収されやすくなり、腎クリアランスが低下すると推察された。なお、母集団薬物動態解析の結果から、尿 pH が 7 を超える場合には 7 以下の場合と比較して血漿中メマンチン濃度は高かったが、その差は小さかった。

メマンチン塩酸塩と同じく AD 患者に使用されるドネペジル塩酸塩との薬物相互作用を検討した。メマンチン塩酸塩及びドネペジル塩酸塩はそれぞれの薬物動態に影響を及ぼさず、また、メマンチン塩酸塩はドネペジル塩酸塩の AChE 阻害作用に対しても影響を及ぼさなかった。

糖尿病治療薬であるグルコバンス®（グリベンクラミド／メトホルミン塩酸塩配合剤）との薬物相互作用を検討した。メマンチン塩酸塩とグルコバンス®はそれぞれ（グルコバンス®についてはその配合成分であるグリベンクラミドとメトホルミン）の薬物動態に影響しなかった。有機カチオン輸送体であるOCT2の発現細胞を用いた*in vitro*試験において、メマンチン塩酸塩²⁾及びメトホルミン塩酸塩³⁾の腎排泄にはOCT2 が関与することが報告されているが、両薬物を併用してもそれぞれの薬物動態には影響を及ぼさないことが示された。また、メマンチン塩酸塩はグルコバンス®の薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。

利尿薬である HCT/TA 配合剤とメマンチン塩酸塩との薬物相互作用を検討した。メマンチンの薬物動態は HCT/TA 配合剤の影響を受けなかったが、メマンチン塩酸塩併用投与時の血漿中 HCT 濃度は単独投与時の約 80%まで低下した。TA に対するメマンチン塩酸塩の影響は認められなかった。

CYP2B6 の特異的基質であるブプロピオン塩酸塩とメマンチン塩酸塩との薬物相互作用を検討した。メマンチン塩酸塩及びブプロピオン塩酸塩はそれぞれの薬物動態に影響を与

えなかった。また、ヒドロキシブプロピオンの薬物動態にも影響を及ぼさず、メマンチン塩酸塩は CYP2B6 の活性を阻害しなかった。

抗凝固薬であるワルファリンとメマンチン塩酸塩との薬物相互作用を検討した。メマンチン塩酸塩はワルファリンの薬物動態及び薬力学的作用に影響を与えなかった。また、ワルファリンはメマンチンの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.3.5 民族的要因の影響についての検討

メマンチン塩酸塩について、薬物動態に関し日本人と外国人の間でみられた血漿中メマンチン濃度の差の要因として体重差が考えられた。また、平成 10 年 8 月 11 日付 医薬審第 672 号「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」の補遺D（医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ）を参考にして、薬物動態学的な特性を検討したところ、以下の薬剤特性を有していることから [表 2.7.2.3-7 参照]、民族的要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられた。

表 2.7.2.3-7 メマンチン塩酸塩の薬物動態学的薬剤特性

検討項目	メマンチン塩酸塩の薬剤特性
薬物動態の線形性	健康成人男性（用量範囲：5～40 mg）及び健康高齢者（用量範囲：5～20 mg）を対象とした検討において、メマンチンの薬物動態はほぼ線形性を示した [2.7.2.2.2.1.1 項, 2.7.2.2.2.1.1 項参照]。
代謝	健康成人男性に対して経口投与したとき、約 60%が投与 168 時間後までに未変化体として尿中に排泄された [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。 健康高齢者に経口投与したとき、血漿及び尿中にはほとんど未変化体として存在し、代謝物の濃度は低かった [2.7.2.2.2.1.1 項参照]。
生物学的利用率	バイオアベイラビリティ試験において絶対バイオアベイラビリティはほぼ 100%であり、また、マスバランス試験から経口吸収率は 80%以上と推定され、メマンチン塩酸塩の生物学的利用率は高かった [2.7.1.2.1.1 項, 2.7.1.2.1.2 項参照]。
食事の影響	血漿中メマンチン濃度について、食後反復経口投与時の実測値と空腹時単回経口投与からシミュレーションした値とはほぼ一致し、メマンチン塩酸塩の薬物動態は食事の影響を受けにくいと推察された [2.7.1.3.3 項参照]。 海外の検討において、メマンチン塩酸塩のバイオアベイラビリティに対する食事の影響はないことが示された [2.7.1.2.1.3 項参照]。
血漿たん白結合率	ヒト血漿たん白との結合率は、検討したメマンチン濃度（0.5～10 $\mu\text{mol/L}$ ）の範囲で 41.9～45.3%と低く、濃度によらず同程度であった [2.7.2.2.1.1 項参照]。
薬物相互作用	尿pHに影響を及ぼす薬物を併用した薬物相互作用の検討において、尿pHをアルカリ性状態にした場合にはメマンチンのCL/Fが単独投与時の値と比べて大きく低下することが認められた [2.7.2.2.2.3.1 項参照]。メマンチン塩酸塩と尿pHをアルカリ性にする薬物とを併用した場合、血漿中メマンチン濃度が増大する可能性があると考えられた。 その他、メマンチンの薬物動態に対する薬物相互作用の影響は認められなかった [2.7.2.2.2.3.2 ～2.7.2.2.2.3.6 項参照]。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約 (1)

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	濃度 用量		結果										試験報告書 添付場所
HUK610/13 (英国) 【参考資料】	[¹⁴ C]-メマンチン塩酸塩 経口投与後の吸収、代謝 及び排泄について検討	非盲検	結果の欄中に記載		メマンチン濃度 (μmol/L)										[5.3.3.1.3]
					0.5		1		2		5		10		
					ヒト血漿たん白結合率 (%)										
					43.7		45.3		43.5		42.3		41.9		
1D-Y7017-018 (日本)	結合たん白の同定	ヒト精製血漿たん白に [¹⁴ C]-メマンチン塩酸塩 を添加して限外ろ過し た後、血漿中及びろ液中 放射能を測定	103 ng/mL		4.5% ヒト血清アルブミン：20.5% 0.09%ヒト α1 酸性糖たん白：10.7% 1.0%ヒト γ グロブリン：3.3%										[5.3.2.1.1]
Merz0101 (スペイン)	CYP 代謝	不死化ヒト肝上皮細胞 に CYP1A2、CYP2A6、 CYP2B6、CYP2C9、 CYP2C19、CYP2D6、 CYP2E1 又は CYP3A4 を 発現させた <i>in vitro</i> 代謝 試験系にメマンチン塩 酸塩を添加し、培養上清 中のメマンチン濃度を 測定	CYP の種類		neo	1A2	2A6	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	[5.3.2.2.1]	
			メ マ ン チ ン 減 少 率 (%)	2 時間 インキ ュベ ー シ ョ ン	10 μmol/L	25.3、 16.0	—	—	20.9	15.1	—	16.5	—		—
					30 μmol/L	19.2、 17.6	—	—	17.1	20.3	—	17.2	—		—
					100 μmol/L	—	17.6	22.1	—	20.7	15.0	22.0	18.2		16.3
					300 μmol/L	—	9.7	15.1	—	19.5	13.5	21.5	17.7		12.5
				24 時間 インキ ュベ ー シ ョ ン	10 μmol/L	28.0、 15.7	—	—	24.7	21.1	—	13.4	—		—
					30 μmol/L	34.3、 14.7	—	—	28.5	15.7	—	15.1	—		—
					100 μmol/L	—	23.8	24.6	—	27.7	22.4	25.8	28.0		25.3
					300 μmol/L	—	29.3	21.6	—	41.3	21.2	26.3	20.3		16.5
			neo : CYP 遺伝子を含まないベクターのみ導入した肝上皮細胞												
XT033028 (米国)	CYP 誘導能	ヒト肝細胞を用いて、メ マ ン チ ン 塩 酸 塩 の CYP1A2、CYP2C9、 CYP2E1 又は CYP3A4/5 に対する誘導能を測定	CYP の種類		1A2		2C9		2E1		3A4/5		[5.3.2.2.4]		
			陰性コントロ ールに対する 比 (倍)	0.1 μmol/L		1.49		0.95		1.10		0.89			
				1 μmol/L		1.35		0.94		0.97		0.91			
				10 μmol/L		0.83		0.88		0.89		1.20			

表 2.7.2.5-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の要約 (2)

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	濃度 用量	結果											試験報告書 添付場所	
155769 (英国)	CYP 分子種及びその他の 薬物代謝酵素に対する 阻害作用	ヒト肝ミクロソームを用 いて主要な CYP 分子種、 FMO、EH、UGT、SULT に対するメマンチン塩酸 塩の阻害作用を測定	酵素の種類		1A2	2A6	2C9	2D6	2E1	3A4	FMO	EH	UGT ^{a)}	UGT ^{b)}	SULT	[5.3.2.2.5]
			コントロールに 対する残存 活性 (%)	0.1 μmol/L	110 108	104 108	103 94	89 99	110 96	92 94	98 79	95 93	115	112	100	
				1 μmol/L	112 112	108 116	111 83	109 78	104 112	106 82	92 77	103 103	111	89	93	
				10 μmol/L	108 120	128 122	106 85	98 87	98 118	113 90	95 59	100 85	114	96	93	
				上段：プレインキュベーション無、下段：プレインキュベーション有												

- a) 1-ナフトールグルクロン酸抱合活性として
b) テストステロングルクロン酸抱合活性として

表 2.7.2.5-2 健康被験者における薬物動態試験の要約 (1)

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [ロット番号]	被験者 数 評価数 ／登録 数	被験 者の 種類 年齢 範囲	パラメータの平均値 (標準偏差)						平均値の比 (信頼区間)		試験報告書 添付場所
						C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _r ^{a)} (mL/min)	累積尿中 排泄率 (%) _{a)}	C _{max}	AUC _∞	
IE1801 (日本)	単回経口投 与時におけ る安全性及 び薬物動態	単盲検、 プラセボ 対照	メマンチン塩酸塩 5 mg、単回経口 [8Y22]	6 例 ／6 例	健康 成人 男性 (21 ～ 35)	6.86 (0.66)	5.3 (2.1)	489.4 (51.0)	55.3 (6.4)	107.2 (15.2)	43.39 (3.80)	—	—	[5.3.3.1.1]
			メマンチン塩酸塩 10 mg、単回経口 [8Y23]	6 例 ／6 例		12.18 (1.68)	5.3 (1.6)	1091.7 (172.7)	63.1 (11.8)	84.3 (16.7)	34.84 (3.37)			
			メマンチン塩酸塩 20 mg、単回経口 [8Y23]	6 例 ／6 例		28.98 (3.65)	6.0 (3.8)	2497.6 (482.8)	71.3 (12.6)	84.0 (12.0)	59.21 (3.30)			
			メマンチン塩酸塩 40 mg、単回経口 [8Y23]	6 例 ／6 例		60.11 (13.08)	4.5 (2.3)	4794.0 (572.3)	57.3 (8.0)	78.7 (7.4)	37.40 (3.30)			

a) 累積 72 時間 (20 mg 群は 168 時間) の尿より算出

表 2.7.2.5-2 健康被験者における薬物動態試験の要約 (2)

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [バッチ番号]	被験者の種類 被験者数 評価数／登録数 年齢範囲	パラメータの平均値 (標準偏差)				平均値の比 (信頼区間)		試験報告書 添付場所
					血漿中濃度 (トラフ値) (ng/mL)		C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{24, ss} (ng·hr/mL)	C _{max, ss}	AUC _{24, ss}	
MRZ90001- 9704 (ドイツ) 【参考資 料】	徐放性製剤と速放 性製剤との比較 (海 外反復経口投与試 験)	無作為化、 非盲検、 並行群間比較	メマンチン塩酸塩 10 mg : 10 mg/日 5 日間、20 mg/日 (1 回 10 mg、1 日 2 回) 20 日間反復経口 [61132]	外国人 健康成人男女 48 例／57 例 (50～71) ^{a)}	7 日目	22.91 (5.25)	85.83 (22.87)	1803 (492)	—	—	[5.3.3.1.2]
					14 日目	56.51 (12.56)					
					21 日目	65.66 (16.17)					
					28 日目	62.51 (18.37)					

a) 年齢範囲は 48 例 (評価数) について

表 2.7.2.5-3 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約（1）

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [ロット番号]	被験者数 評価数／ 登録数	被験者の種類 年齢範囲	パラメータの平均値 (標準偏差) ^{a)}							幾何平均値の比 (95%信頼区間)		試験 報告書 添付場 所
						C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/min)	V _d /F (L)	累積尿中 排泄率 (%)	C _{max}	AUC _∞	
IE1302 (日本、 フランス)	日本人及び白人高齢者における薬物動態比較並びに薬物動態に及ぼす年齢の影響	非盲検	メマンチン塩酸塩 5 mg (5 mg 錠 1 錠)、 単回経口 [3309]	6 例／ 6 例	日本人 高齢者男性 (65～83)	6.739	2.5 (0.5)	455.2	61.50 (15.44)	154.50 (30.99)	793.8 (98.2)	30.467 (3.489)	—	—	[5.3.3.3.4]
			メマンチン塩酸塩 10 mg (10 mg 錠 1 錠)、 単回経口 [3310]	6 例／ 6 例		15.075	3.5 (1.4)	1366.9	82.15 (11.03)	101.40 (7.58)	719.0 (85.7)	30.783 (3.533)	—	—	
			メマンチン塩酸塩 20 mg (10 mg 錠 2 錠)、 単回経口 [3310]	11 例／ 11 例		31.43	3.4 (1.8)	2469.8	75.42 (17.53)	113.15 (15.52)	726.8 (134.2)	34.109 (4.928)	1.68 (1.43, 1.96) ^{b)}	1.50 (1.30, 1.73) ^{b)}	
			メマンチン塩酸塩 5 mg (5 mg 錠 1 錠)、 単回経口 [3309]	6 例／ 6 例	白人 高齢者男性 (65～73)	4.531	5.0 (3.0)	412.4	64.73 (20.46)	170.67 (34.36)	936.5 (236.7)	29.767 (5.482)	—	—	
			メマンチン塩酸塩 10 mg (10 mg 錠 1 錠)、 単回経口 [3310]	6 例／ 6 例		8.983	4.0 (1.8)	838	67.92 (15.88)	166.83 (23.28)	971.3 (228.3)	29.283 (5.681)			
			メマンチン塩酸塩 20 mg (10 mg 錠 2 錠)、 単回経口 [3310]	11 例／ 11 例		18.763	4.0 (1.4)	1645.8	65.64 (21.04)	171.09 (31.65)	945.5 (247.7)	32.509 (6.854)	1.68 (1.43, 1.96) ^{b)}	1.50 (1.30, 1.73) ^{b)}	

a) C_{max} 及び AUC_∞ は幾何平均値、それ以外のパラメータは算術平均値

b) 日本人の値／白人の値の幾何平均値の比及び 95%信頼区間

表 2.7.2.5-3 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約（2）

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [ロット番号]	被験者の種類 被験者数 評価数／登録数 平均年齢（年齢範囲）	パラメータの平均値（標準偏差）			平均値の比 (信頼区間)		試験報告書 添付場所	
					血漿中濃度 (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	髄液中濃度 (ng/mL)	C _{max}	AUC _∞		
IE2201 (日本)	AD 患者における薬物動態の検討	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	メマンチン塩酸塩 10 mg：5 mg/日 1 週間、10 mg/日 23 週間 1 日 1 回反復経口 [1805/1807、1806/1808]	AD 患者 11 例／11 例 75.4 歳（65～85）	4 週後	65.867（13.554）	77.27 (18.73)	43.260（9.350） (20～24 週時点)	—	—	[5.3.3.2.1]
					12 週後	64.769（14.995）					
					24 週後	69.755（17.558）					
			メマンチン塩酸塩 20 mg：5 mg/日 1 週間、10 mg/日 1 週間、15 mg/日 1 週間、20 mg/日 21 週間 1 日 1 回反復経口 [1805/1807、1806/1808]	AD 患者 12 例／12 例 73.8 歳（61～82）	4 週後	124.352（28.626）	75.90 (7.51)	73.999（16.608） (20～24 週時点)	—	—	
					12 週後	127.830（41.750）					
					24 週後	112.939（34.497）					

表 2.7.2.5-3 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約（3）

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [ロット番号]	被験者の種類 被験者数 評価数／登録数 平均年齢（年齢範囲）	パラメータの平均値（標準偏差）							p 値		試験 報告書 添付場所
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/min)	V _d /F (L)	累積尿中 排泄率 (%)	C _{max}	AUC _∞	
IE1601 (日本)	腎機能に障害のある被験者における薬物動態	多施設 共同、 非盲検	メマンチン塩酸塩 10 mg（10 mg 錠 1 錠）単回経口 [4Y20]	腎機能正常者 6 例／6 例 67.0 歳（56～74）	12.660 (2.137)	6.2 (3.4)	1045.8 (81.7)	61.15 (7.45)	133.00 (9.63)	703.8 (99.3)	33.68 (8.30)	—	—	[5.3.3.3.1]
			メマンチン塩酸塩 10 mg（10 mg 錠 1 錠）単回経口 [4Y20]	軽度腎機能障害患者 6 例／6 例 69.8 歳（66～74）	17.252 (3.944)	5.2 (3.8)	1639.7 (180.0)	83.00 (16.97)	85.27 (8.81)	609.3 (127.2)	33.47 (3.40)	—	—	
			メマンチン塩酸塩 10 mg（10 mg 錠 1 錠）単回経口 [4Y20]	中等度腎機能障害患者 6 例／6 例 65.5 歳（53～73）	15.755 (3.698)	4.3 (1.9)	2071.3 (530.7)	100.13 (16.25)	70.42 (17.01)	592.5 (71.6)	23.60 (2.86)	—	—	
			メマンチン塩酸塩 10 mg（10 mg 錠 1 錠）単回経口 [4Y20]	高度腎機能障害患者 7 例／7 例 68.0 歳（57～80）	15.826 (0.616)	5.4 (3.4)	2437.0 (451.4)	124.31 (21.00)	58.64 (11.33)	617.4 (89.4)	16.17 (6.05)	—	—	
MEM- PK-02 (米国) 【参考資料】	腎機能に障害のある被験者における薬物動態	非盲検	メマンチン塩酸塩 20 mg（20 mg 錠 1 錠）単回経口 [5011]	外国人 腎機能正常者 8 例／8 例 61.1 歳（47～72）	22.08 (5.07)	7.6 (3.7)	1941 (397)	64.6 (9.6)	147.8 (28.6)	—	47.9 (14.2)	—	—	[5.3.3.3.2]
			メマンチン塩酸塩 20 mg（20 mg 錠 1 錠）単回経口 [5011]	外国人 軽度腎機能障害患者 8 例／8 例 68.8 歳（64～75）	19.30 (2.65)	7.0 (4.0)	2024 (557)	76.1 (18.1)	146.0 (39.7)	—	32.8 (7.9)	0.3048 ^{a)}	0.8336 ^{a)}	
			メマンチン塩酸塩 20 mg（20 mg 錠 1 錠）単回経口 [5011]	外国人 中等度腎機能障害患者 8 例／8 例 67.3 歳（46～78）	24.25 (2.41)	9.0 (2.4)	3113 (729)	91.0 (21.7)	93.9 (24.7)	—	38.7 (19.5)	0.3479 ^{a)}	0.0012 ^{a)}	
			メマンチン塩酸塩 20 mg（20 mg 錠 1 錠）単回経口 [5011]	外国人 高度腎機能障害患者 7 例／8 例 51.4 歳（42～67）	25.76 (9.46)	8.3 (3.5)	4167 (1083)	126.0 (56.5)	71.7 (23.9)	—	23.0 (9.5)	0.3559 ^{a)}	0.0001 ^{a)}	

a) p 値（腎機能正常者群との比較：t 検定）

表 2.7.2.5-3 内因性要因を検討した薬物動態試験の要約（4）

試験番号 (国)	試験の目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [ロット番号]	被験者の種類 被験者数 評価数／登録数 平均年齢（年齢範囲）	パラメータの平均値（標準偏差）							p 値		試験 報告書 添付場所
					C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (mL/min)	V _d /F (L)	累積尿中 排泄率 (%)	C _{max}	AUC _∞	
MEM- PK-15 (米国)	肝機能に障 害のある被 験者におけ る薬物動態	非盲検	メマンチン塩酸 塩 20 mg（20 mg 錠 1 錠）単回経 口 [03111K]	外国人肝機能正常者 8 例／8 例 58.3 歳（48～72）	21.82 (5.35)	8.38 (2.26)	2018.87 (332.75)	70.80 (18.66)	140.43 (22.57)	855.44 (235.92)	58.82 (8.81)	—	—	[5.3.3.3.3]
			メマンチン塩酸 塩 20 mg（20 mg 錠 1 錠）単回経 口 [03111K]	外国人中等度肝機能 障害患者 8 例／8 例 58.9 歳（47～76）	21.06 (5.42)	6.00 (3.46)	2031.64 (759.00)	81.91 (29.78)	151.10 (45.77)	975.56 (111.72)	53.38 (9.97)	0.7058 ^{a)}	0.6640 ^{a)}	

a) p 値（肝機能正常者群との比較：t 検定）

表 2.7.2.5-4 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約（1）

試験番号 (国)	試験の 目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [バッチ番号]			被験者の種類 被験者数 評価数／登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの中央値						平均値の比 (信頼区間)		試験 報告書 添付場所
							$C_{max, ss}$ (ng/mL)	$t_{max, ss}$ (hr)	$AUC_{24, ss}$ (ng·hr/mL)	CL/F (mL/min)	CL _r (mL/min)	尿中排泄 量 (mg)	$C_{max, ss}$	$AUC_{24, ss}$	
MRZ90001- 9601 (ドイツ)	定常状態 時の薬物 動態にお ける尿 pH 及び尿流 速の影響	無作為化、 非盲検、ク ロスオー バー	メマンチン 塩酸塩 10 mg 錠 1 日 1 回 10 mg を計 43 日 間反復経口 [51010]	塩化 アンモ ニウム	最終 2 日間にて、 飲水の低負荷（計 600 mL）と共に 1 回 1 g を 3 時間ごと に反復経口（計 12 回）	外国人 健康成人男性 12 例／13 例 26.7 歳 (22～31) ^{a)}	39.01	4.0	776.0	223.3	210.2	9.43	—	—	[5.3.3.4.2]
					最終 2 日間にて、 飲水の高負荷（計 6000 mL）と共に 1 回 1 g を 3 時間ごと に反復経口（計 12 回）		38.53	4.0	748.6	234.3	218.7	9.77			
				炭酸水 素ナト リウム	最終 2 日間にて、 飲水の低負荷（計 600 mL）と共に 1 回 4 g を 4 時間ごと に反復経口（計 9 回）		41.39	8.0	915.0	42.0	19.4	1.29			
					最終 2 日間にて、 飲水の高負荷（計 6000 mL）と共に 1 回 4 g を 4 時間ごと に反復経口（計 9 回）		40.74	6.0	891.3	51.7	30.5	1.71			

a) 平均年齢、年齢範囲は 12 例（評価数）について

表 2.7.2.5-4 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約 (2)

試験番号 (国)	試験の 目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [ロット番号]		被験者の種類 被験者数 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 (標準偏差)						最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所	
						C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _∞ (ng·hr /mL)	CL/F (mL /min)	CL _r (mL /min)	尿中 排泄率 (%)	C _{max}	AUC _∞		
MEM- PK-07 (米国)	ドネペジ ル塩酸塩 との相互 作用	非盲検	1 日目にメマンチン塩酸塩 10 mg を単回経口。その後、投与開始 15 日目から 21 日目にドネペジル塩酸塩 5 mg/日を、22 日目から 43 日目にドネペジル塩酸塩 10 mg/日を反復経口し、投与開始 43 日目にメマンチン塩酸塩 10 mg を単回経口。 [ドネペジル塩酸塩：000808 メマンチン塩酸塩：5007]	メマンチン	単独	外国人 健康成人男女 19 例／24 例 27.6 歳 (18～35)	12.8 (2.4)	6.5 (2.1)	1124.5 (211.3)	127.3 (23.8)	—	—	1.019 (0.986, 1.054) b)	1.057 (1.020, 1.097) b)	[5.3.3.4.3]
				併用	13.0 (2.0)		6.5 (1.3)	1188.2 (222.6)	120.2 (21.2)	—	—				
				ドネペジル	単独		49.1 (14.5)	3.4 (1.5)	857.6 ^{a)} (246.5)	215.2 (175.4)	—	—	1.148 (1.042, 1.265) b)	1.110 (1.051, 1.173) a) b)	
				併用	55.4 (18.0)		3.3 (1.7)	934.4 ^{a)} (249.5)	182.0 (91.5)	—	—				
MEM- PK-05 (米国)	グリベン クラミド /メトホル ミン塩酸 塩との相 互作用	非盲検	1 日目の朝にメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口。投与開始 15～21 日目の朝及び夕にグルコバンス® (グリベンクラミド 1.25 mg／メトホルミン塩酸塩 250 mg 配合剤) 1 錠を反復経口。21 日目の朝にメマンチン塩酸塩 20 mg を単回経口。 [メマンチン塩酸塩：5011 グルコバンス®：1A44064]	メマンチン	単独	外国人 健康成人男女 21 例／24 例 26.1 歳 (19～35)	29.3 (5.4)	4.8 (1.7)	2170.2 (443.8)	7.9 (1.5)	—	—	0.946 (0.872, 1.019) ^{b)}	0.944 (0.870, 1.025) ^{b)}	[5.3.3.4.4]
				併用	27.9 (5.9)		6.0 (2.2)	2063.1 (478.9)	8.5 (2.1)	—	—				
				グリベンクラミド	単独		64.6 (20.9)	2.9 (0.8)	289.9 ^{c)} (90.0)	4.7 (1.2)	—	—	1.019 (0.925, 1.122) b)	0.991 (0.930, 1.056) b) c)	
				併用	66.4 (23.4)		2.7 (0.9)	284.2 ^{c)} (77.3)	4.7 (1.0)	—	—				
				メトホルミン	単独		640.5 (100.5)	3.3 (0.7)	4153.0 ^{c)} (725.1)	48.4 (9.0)	—	—	1.028 (0.968, 1.092) b)	1.069 (1.015, 1.126) b) c)	
				併用	662.6 (129.2)		3.3 (1.1)	4433.2 ^{c)} (757.6)	45.2 (7.7)	—	—				

a) AUC_∞は AUC₂₄

b) 併用投与時/単独投与時の最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間

c) AUC_∞は AUC₁₂

表 2.7.2.5-4 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約 (3)

試験番号 (国)	試験の 目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [バッチ番号]		被験者の種類 被験者数 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 (標準偏差)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
						C _{max, 24} ^{a)} (ng/mL)	t _{max, 24} (hr)	AUC _{24,ss} ^{a)} (ng·hr /mL)	CL/F (mL /min)	CL _r (mL /min)	尿中 排泄率 (%)	C _{max, 24}	AUC _{24,ss}	
961201 /Me. Me (ドイツ)	ヒドロク ロロチア ジド／ト リアムテ レン配合 剤との相 互作用	非盲検	メマンチン塩酸塩 10 mg 錠：漸増法 [1 日 1 回 5 mg (3 日間)、10 mg (4 日間) 及び 20 mg (21 日間)] にて計 28 日間反復経口 [メマンチン塩酸塩：61130]		外国人 健康成人男女 20 例／21 例 60.9 歳 (51～70)	98.49	4.45 (2.57)	2004.17	—	—	—	1.05 (1.00, 1.10) ^{b)}	1.02 (0.98, 1.07) ^{b)}	[5.3.3.4.5]
			反復経口の最終 7 日間において HCT 25 mg/TA 50 mg 配合剤と併用			103.57	3.78 (1.57)	2051.92	—	—	—			
			HCT 25 mg/TA 50 mg 配合剤 1 錠を 1 日 1 回、4 日間反復経口 [HCT 25 mg/TA 50 mg 配合剤：40802801]	HCT		237.18	2.18 (0.64)	1492.98	—	—	—	0.81 (0.75, 0.89) ^{b)}	0.80 (0.75, 0.85) ^{b)}	
				TA		72.11	1.28 (0.65)	310.06	—	—	—	1.07 (0.93, 1.24) ^{b)}	0.98 (0.87, 1.10) ^{b)}	
				OH-TA		720.50	1.48 (0.67)	3334.31	—	—	—	1.10 (0.98, 1.22) ^{b)}	1.02 (0.92, 1.14) ^{b)}	
			メマンチン塩酸塩反復経口の最終 7 日間にて、HCT 25 mg/TA 50 mg 配合剤 1 錠を 1 日 1 回、併用反復経口	HCT		193.10	1.93 (0.52)	1192.25	—	—	—	0.81 (0.75, 0.89) ^{b)}	0.80 (0.75, 0.85) ^{b)}	
				TA		77.30	1.15 (0.88)	303.48	—	—	—	1.07 (0.93, 1.24) ^{b)}	0.98 (0.87, 1.10) ^{b)}	
				OH-TA		789.97	1.43 (1.01)	3414.13	—	—	—	1.10 (0.98, 1.22) ^{b)}	1.02 (0.92, 1.14) ^{b)}	

a) 幾何平均値

b) 併用投与時／単独投与時の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間

表 2.7.2.5-4 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約 (4)

試験番号 (国)	試験の 目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [バッチ番号]			被験者の種類 被験者数 評価数/登録数 平均年齢 (年齢範囲)	パラメータの平均値 (CV)						幾何平均値の比 (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
							C _{max} ^{d)} (ng/mL)	t _{max} ^{d)} (hr)	AUC _∞ ^{d)} (ng·hr /mL)	CL/F (mL /min)	CL _r (mL /min)	尿中 排泄率 (%)	C _{max}	AUC _∞	
MRZ90001- 0519/1 (ドイツ)	ブプロピ オン塩酸 塩との相 互作用	無 作 為 化、二重 盲検、ブ ラセボ対 照	1 日目にブプロピオン塩酸 塩 100 mg を単回経口。メ マンチン塩酸塩 (又はブラ セボ) を 5 日目から 9 日 目に 10 mg/日、10 日目から 14 日目に 20 mg/日、15 日 目から 30 日目に 30 mg/日 を反復経口。27 日目にブ プロピオン塩酸塩 100 mg を単回経口。 [メマンチン塩酸塩： 6040203、ブプロピオン塩 酸塩：646678]	メマン チン	単独	外国人 健康成人男性	140.03 ^{a)} (18.7)	5.5 ^{b)}	1399.5 ^{c)} (20.6)	151.3 (33.06) ^{e)}	—	—	1.015 (0.952, 1.082) ^{a) f)}	1.054 (1.009, 1.100) ^{c) f)}	[5.3.3.4.6]
					併用	メマンチン塩酸 塩群 16 例/16 例 36.4 歳	142.16 ^{a)} (17.9)	3.5 ^{b)}	1474.5 ^{c)} (18.5)	143.1 (28.34) ^{e)}	—	—			
				ヒドロ キシブ プロピ オン	単独	プラセボ群 8 例/8 例 36.1 歳	265.08 (25.6)	3.0	9713.7 (36.5)	—	—	—	1.030 (0.958, 1.106) ^{f)}	1.007 (0.911, 1.112) ^{f)}	
					併用		272.98 (29.1)	4.0	9777.5 (33.3)	—	—	—			

a) $C_{\max}$ は $C_{\max, ss}$ b) $t_{\max}$ は $t_{\max, ss}$ c) AUC_{∞} は定常状態における AUC_t d) $C_{\max}$ 、 AUC_{∞} は幾何平均値、 $t_{\max}$ は中央値

e) 括弧内は標準偏差

f) 併用投与時/単独投与時の幾何平均値の比及び90%信頼区間

表 2.7.2.5-4 外因性要因を検討した薬物動態試験の要約 (5)

試験番号 (国)	試験の 目的 (要約)	試験 デザイン	投与方法 用法、用量 投与経路 [バッチ番号]		被験者の種類 被験者数 評価数/登録数 平均年齢	パラメータの平均値 (CV)						最小二乗平均値の比 (90%信頼区間)		試験 報告書 添付場所
						C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{d)} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr)	CL _r (mL/min)	尿中 排泄率 (%)	C _{max}	AUC _∞	
11653A (英国)	ワルファリンとの 相互作用	無作為化、二重 盲検、プラセボ対 照、クロスオーバー	1日目から5日目はメマンチン塩酸塩 10 mg 又はプラセボを、6日目から25 日目は20 mg 又はプラセボを1日1回 反復経口。 [メマンチン塩酸塩：60724]		外国人 健康成人男性 16例／20例 32歳	104 ^{a)} (21.8)	3.01 ^{b)}	2045 ^{c)} (22.5)	10.2 (21.1)	—	—	1.02 (1.00, 1.04) ^{a) c)}	1.04 (1.02, 1.05) ^{c) e)}	[5.3.3.4.7]
			19日目にワルファリン25 mgを 単回経口 [ワルファリン：R002-07、517728]			106 ^{a)} (20.5)	2.51 ^{b)}	2112 ^{c)} (21.3)	9.84 (19.6)	—	—			
			プラセボ併用	R-ワルファリン		1486 (19.7)	2.04	83799 (28.8)	0.159 (24.6)	—	—	1.00 (0.96, 1.03) ^{h)}	1.00 (0.96, 1.03) ^{h)}	
				S-ワルファリン		1494 (18.0)	2.04	59915 (23.9)	0.219 (22.4)	—	—	1.00 (0.96, 1.04) ^{h)}	0.99 (0.95, 1.04) ^{h)}	
			メマンチン塩酸 塩併用	R-ワルファリン		1474 (18.5)	2.48	83134 (28.3)	0.160 (24.8)	—	—	1.00 (0.96, 1.03) ^{h)}	1.00 (0.96, 1.03) ^{h)}	
				S-ワルファリン		1487 (18.7)	1.51	59272 (23.4)	0.222 (23.3)	—	—	1.00 (0.96, 1.04) ^{h)}	0.99 (0.95, 1.04) ^{h)}	

a) C_{max} は C_{max, ss}b) t_{max} は t_{max, ss}c) AUC_∞ は AUC_{24, ss}

d) 中央値

e) 併用投与時/単独投与時の最小二乗平均値の比及び90%信頼区間

f) メマンチン塩酸塩併用時/プラセボ併用時の最小二乗平均値の比及び90%信頼区間

参考文献

- 1) Micuda S, Mundlova L, Anzenbacherova E, Anzenbacher P, Chladek J, Fuksa L, et al. Inhibitory effects of Memantine on human cytochrome P450 activities: prediction of *in vivo* drug interactions. Eur J Clin Pharmacol.2004; 60: 583-589. [資料番号 5.4.23]
- 2) Busch AE, Karbach U, Miska D, Gorboulev V, Akhoundova A, Volk C, et al. Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, Amantadine, and Memantine. Mol Pharmacol.1998; 54: 342-352. [資料番号 5.4.24]
- 3) Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, Ueo H, Okuda M, Katsura T, et al. Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20(5): 379-386. [資料番号 5.4.25]