

再審査報告書

令和2年8月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①メモリー錠 5 mg ②メモリー錠 10 mg ③メモリー錠 20 mg ④メモリーOD錠 5 mg ⑤メモリーOD錠 10 mg ⑥メモリーOD錠 20 mg ⑦メモリードライシロップ 2%
有 効 成 分 名	メマンチン塩酸塩
申 請 者 名	第一三共株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはメマンチン塩酸塩として1日1回 5 mg から開始し、1週間に5 mg ずつ増量し、維持量として1日1回 20 mg を経口投与する。
承 認 年 月 日	1. ①②③ 平成 23 年 1 月 21 日 2. ④⑤⑥ 平成 25 年 12 月 16 日 3. ⑦ 平成 30 年 2 月 26 日
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 25 年 12 月 16 日～平成 31 年 1 月 20 日） 3. 1.の残余期間（平成 30 年 2 月 26 日～平成 31 年 1 月 20 日）
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

メモリー錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 20 mg、同 OD 錠 5 mg、同 OD 錠 10 mg、同 OD 錠 20 mg 及び同ドライシロップ 2% (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査、表 2 及び表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	本剤の長期使用実態下における下記の検討を目的として実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ・未知の副作用の検出 ・副作用の発現状況等の把握 ・安全性、有効性に関する疑問点又は問題点の検出 ・肝機能障害及び腎機能障害等の特別な背景を有する患者における安全性情報の収集 ・1年以上継続症例における安全性・有効性の把握^{*1}
調査方法	中央登録方式
対象患者	中等度及び高度アルツハイマー型認知症 (以下、「AD」) 患者
実施期間	平成 23 年 12 月～平成 27 年 11 月
目標症例数	2,500 例
観察期間 ^{*1}	<第一期> 本剤投与開始から 12 カ月とする。 <第二期> 本剤投与開始から 12 カ月を越える観察が可能である症例については、最大 36 カ月まで観察期間とする (ただし、実施施設において観察期間延長の了解が得られ、契約締結できた症例のみ)。
実施施設数	442 施設
収集症例数	<第一期> 3,011 例 <第二期> 2,527 例 ^{*2}
安全性解析対象症例数	<第一期> 2,971 例 <第二期> 2,493 例 ^{*2}
有効性解析対象症例数	<第一期> 2,930 例 <第二期> 2,478 例 ^{*2}
備考	^{*1} 当初の観察期間は投与開始から 12 カ月であったが、対象疾患の特性により、本剤は 1 年以上の使用が予想されたことから、可能な限り最大 36 カ月までの情報を収集するために平成 25 年 4 月に計画を変更した。また、目的に「1年以上継続症例における安全性・有効性の把握」を追加した。 ^{*2} 第一期の観察対象のうち、観察期間延長に同意が得られた施設から収集された投与開始から 12 カ月を越える観察が可能であった症例。

表 2 製造販売後臨床試験 I の概要

メマンチン塩酸塩の AD に対する製造販売後臨床試験	
目的	本邦において、メマンチン塩酸塩の AD に対する臨床試験に参加し、適切な代替治療法がない等の理由から、被験者本人又は家族より使用継続の要望があり、試験責任医師又は試験分担医師により本試験薬の継続使用が必要と判断された被験者に対し、本試験薬を継続提供し、長期投与時の安全性を調査する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象患者	AD 患者
実施期間	平成 17 年 8 月～平成 23 年 10 月 (本剤承認前の期間を含む)
用法・用量	試験薬を 1 回 2 錠、1 日 1 回 (20 mg/日)、朝食後に経口投与する。 なお、前試験で減量している被験者においては 1 回 1 錠、1 日 1 回 (10 mg/日)

	の投与も可能とした。
観察期間	被験者が本試験に参加している医療機関において本剤の処方が可能となった場合は、その日までを投与期間とした。
予定症例数	500 例
評価項目	主要評価項目（安全性）； 中止に至る有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率及び服薬期間
投与症例数	433 例（製造販売後臨床試験に切替えた症例 115 例）
安全性解析対象症例数	433 例（製造販売後臨床試験の期間 115 例）

表 3 製造販売後臨床試験Ⅱの概要

本剤のドネペジル塩酸塩併用時における中等度及び高度 AD に対する製造販売後臨床試験	
目的	ドネペジル塩酸塩の治療を受けている中等度及び高度 AD 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験によって、本剤 20 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検群間比較試験
対象患者	中等度及び高度 AD 患者
実施期間	平成 24 年 2 月～平成 28 年 3 月
用法・用量	併用薬（ドネペジル塩酸塩）： ドネペジル塩酸塩錠又は口腔内崩壊錠（以下、「D 錠」）を 1 日 1 回 5 mg 又は 10 mg、朝食後に経口投与する（朝食後に経口投与しなかった場合には、夕食前までに経口投与する）。観察期開始時に、試験期間中に使用する剤形（錠又は D 錠）、用法・用量（朝食後 1 回 5 mg 又は 10 mg）を被験者及び代諾者と相談の上で決定し、観察期開始前まで投与していたドネペジル塩酸塩から切り替えた。試験期間中の用法・用量及び剤形は観察期中に投与していたものと同一とし、用法・用量及び剤形を試験期間中変更せずに投与する。 <観察期（第 1 期）> 単盲検下で、プラセボを 1 日 1 回 2 錠、朝食後に経口投与する（朝食後に経口投与しなかった場合には、夕食前までに経口投与する）。 <二重盲検期（第 2 期）> メマンチン塩酸塩又はプラセボを 1 日 1 回 2 錠、朝食後に経口投与する（朝食後に経口投与しなかった場合には、夕食前までに経口投与する）。メマンチン塩酸塩群は、1 日 1 回 5 mg から開始し、1 週間に 5 mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20 mg を投与する。
観察期間	観察期（第 1 期）12 週間、二重盲検期（第 2 期）24 週間
予定症例数	500 例（二重盲検期の各群 250 例）
評価項目	有効性の主要評価項目； 高度認知症患者向けの認知機能評価指標日本語版（Severe impairment battery-Japanese version: SIB-J） ^{※3} による認知機能評価 安全性の評価項目； 有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重及び心電図検査
投与症例数	第 2 期の組入れ症例 546 例（本剤群：273 例、プラセボ群：273 例）
安全性解析対象症例数	546 例（本剤群：273 例、プラセボ群：273 例）
有効性解析対象症例数	最大の解析対象集団（FAS）： 537 例（本剤群：268 例、プラセボ群：269 例） 試験実施計画書に適合した対象集団（PPS）： 396 例（本剤群：187 例、プラセボ群：209 例）
備考	^{※3} 高度に障害された患者の認知機能を評価することを目的に作成された評価スケール（SIB）の日本語版であり、100 点満点で得点が低いほど認知機能の障害の程度が高度であることを示す。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

第一期観察期間の対象症例における安全性解析対象 2,971 例のうち、510 例に副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 4 のとおりであった。本調査での副作用発現割合は 17.2% (510/2,971 例) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 36.6% (408/1,115 例) に比べて高くなかった。

表 4 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
代謝および栄養障害	37	(1.2)
食欲減退	31	(1.0)
精神障害	80	(2.7)
攻撃性	5	(0.2)
激越	11	(0.4)
怒り	12	(0.4)
譫妄	5	(0.2)
不眠症	5	(0.2)
易刺激性	7	(0.2)
落ち着きのなさ	13	(0.4)
無為	6	(0.2)
神経系障害	342	(11.5)
浮動性めまい	167	(5.6)
頭痛	13	(0.4)
鎮静	15	(0.5)
傾眠	152	(5.1)
胃腸障害	46	(1.5)
便秘	14	(0.5)
下痢	6	(0.2)
悪心	15	(0.5)
嘔吐	5	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	43	(1.4)
活動性低下	13	(0.4)
歩行障害	11	(0.4)
倦怠感	8	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	24	(0.8)
転倒	21	(0.7)

MedDRA/J version 19.1

第二期観察期間の対象症例における安全性解析対象 2,493 例の、本剤投与開始からの期間別の副作用発現割合は、投与開始 3 カ月までが 14.2% (353/2,493 例)、3 カ月以降 6 カ月までが 1.9% (41/2,109 例)、6 カ月以降 9 カ月までが 1.4% (27/1,917 例)、9 カ月以降 12 カ月までが 0.7% (13/1,776 例) で、その後半年毎の副作用発現割合は 1.6%未満であり、36 カ月以降の期間（投与症例 526 例）に副作用は認められなかった。また、投与期間が長くなるに伴って特徴的な副作用が認められる傾向もなかった。

4.2. 製造販売後臨床試験 I

製造販売後臨床試験の期間中に発現した副作用は急性心筋梗塞、緑内障、易刺激性、挫傷、痙攣及び湿疹 各 1 件であり、発現割合は 5.2% (6/115 例) であった。

4.3. 製造販売後臨床試験Ⅱ

二重盲検期（第2期）に発現した有害事象の発現割合は本剤群で68.1%（186/273例）、プラセボ群で61.9%（169/273例）、副作用の発現割合は本剤群で15.8%（43/273例）、プラセボ群で12.5%（34/273例）であり、いずれにも明らかな群間差は認められなかった。

4.4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は238例342件、予測できない重篤な副作用は273例407件、予測できない非重篤な副作用は741例852件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数10件以上収集された副作用は表5のとおりであった。徐脈については、令和2年6月に「重大な副作用」項に「完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈」を記載して注意喚起を行った（令和2年6月16日付け薬生安発0616第1号）。その他の副作用に関しては、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	996	1,259	273	407	741	852
代謝および栄養障害	51	57	33	39	18	18
低ナトリウム血症	10	10	5	5	5	5
食欲減退	18	18	18	18	0	0
精神障害	156	166	30	33	128	133
うつ病	12	12	2	2	10	10
リビドー亢進	14	14	2	2	12	12
抑うつ症状	19	19	1	1	18	18
異常行動	26	27	6	6	20	21
神経系障害	222	241	46	49	179	192
運動緩慢	10	10	1	1	9	9
認知症	14	14	0	0	14	14
頭部不快感	10	11	0	0	10	11
感覚鈍麻	10	10	0	0	10	10
記憶障害	13	13	1	1	12	12
パーキンソニズム	20	20	3	3	17	17
無表情	10	10	2	2	8	8
心臓障害	66	72	31	35	35	37
徐脈	16	16	2	2	14	14
胃腸障害	128	139	28	34	100	105
腹部不快感	12	12	0	0	12	12
嚥下障害	31	31	3	3	28	28
流涎過多	17	17	0	0	17	17
皮膚および皮下組織障害	51	53	7	8	44	45
多汗症	10	10	2	2	8	8
そう痒症	13	13	0	0	13	13
筋骨格系および結合組織障害	72	76	9	10	63	66
筋力低下	22	22	1	1	21	21

筋骨格硬直	13	14	3	3	10	11
腎および尿路障害	61	61	18	18	43	43
尿閉	14	14	4	4	10	10
腎機能障害	17	17	4	4	13	13
一般・全身障害および投与部位の状態	91	94	42	44	49	50
異常感	11	11	3	3	8	8
歩行障害	10	10	10	10	0	0
臨床検査	92	105	38	45	54	60
血圧上昇	13	13	13	13	0	0
血小板数減少	12	12	5	5	7	7
傷害、中毒および処置合併症	24	33	21	28	3	5
転倒	11	11	11	11	0	0

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

第一期観察期間の対象症例における有効性解析対象 2,930 例の、本剤投与開始時及び投与後の簡易認知機能検査（Mini-Mental State Examination、以下、「MMSE」）スコアと変化量（本剤投与開始時との差）は表 6 のとおりであった。投与開始時からの MMSE スコアの変化量は、投与開始後 9 カ月時点までは改善が認められ、12 カ月時点で悪化に転じたものの、AD 患者の自然経過における MMSE スコアの変化量に関する報告（Stat Med 2000; 19: 1607-16）と比べると、12 カ月時点まで認知機能の低下は抑制されていたと考える。

表 6 MMSE スコアの推移

評価時期	評価症例数	MMSE スコア	
		検査値	変化量
投与開始時	2,930	13.5±4.8	—
投与開始 3 カ月	1,822	14.2±5.5	0.7±3.0
投与開始 6 カ月	994	14.4±5.6	0.5±3.7
投与開始 9 カ月	825	14.3±5.9	0.5±3.9
投与開始 12 カ月	1,204	13.9±5.9	-0.1±4.1
観察終了時	2,172	13.8±5.9	0.1±3.9

検査値及び変化量は平均値±標準偏差

また、第二期観察期間の対象症例における有効性解析対象 2,478 例の、本剤投与開始時及び投与後の MMSE スコアと変化量（本剤投与開始時との差）は表 7 のとおりであり、AD 患者の自然経過を考慮すると、36 カ月時点まで認知機能の低下は抑制されていたと考える。

表 7 MMSE スコアの推移

評価時期	評価症例数	MMSE スコア	
		検査値	変化量
投与開始時	2,478	13.7±4.8	—
投与開始 6 カ月	884	14.5±5.6	0.5±3.7
投与開始 12 カ月	1,082	14.0±5.9	-0.1±4.1
投与開始 18 カ月	505	14.0±5.8	-0.3±4.1
投与開始 24 カ月	682	13.3±5.9	-1.1±4.7
投与開始 30 カ月	391	13.7±6.2	-1.1±4.9
投与開始 36 カ月	487	12.8±6.2	-1.7±5.4
観察終了時	1,909	12.7±6.2	-1.1±4.8

検査値及び変化量は平均値±標準偏差

5.2. 製造販売後臨床試験 II

537 例（FAS、本剤群: 268 例、プラセボ群: 269 例）の投与開始時（0 週）における SIB-J スコア（平均値±標準偏差、以下、同様）は、77.0±13.6（本剤群: 76.8±13.6、プラセボ群: 77.2±13.6）であった。本剤群及びプラセボ群の 24 週時点におけるベースライン（0 週）からの SIB-J のスコア変化量の結果は表 8 のとおりであり、群間に有意差は認められなかった（ $p=0.2437$ 、投与群を独立変数、ベースラインの SIB-J スコア及びドネペジル塩酸塩の 1 日用量を共変量とした共分散分析）。しかしながら、本剤群の SIB-J スコア変化量の点推定値はプラセボ群に比べて高かった。なお、本試験結果については、本剤の添付文書に記載し（平成 29 年 3 月改訂）、情報提供を行っている。

表 8 24 週時点での SIB-J のスコア変化量

投与群	症例数	0 週からの変化量	変化量の差
		最小二乗平均値 [95%信頼区間]	最小二乗平均値 [95%信頼区間]
本剤群	261	-1.34 [-2.33, -0.35]	0.81 [-0.56, 2.19]
プラセボ群	266	-2.15 [-3.13, -1.18]	—

投与群を独立変数、ベースラインの SIB-J スコア及びドネペジル塩酸塩の 1 日用量を共変量とした共分散分析

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上