

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形	外形			色調
		表面	裏面	側面	
レミニール®錠 4mg	フィルムコーティング錠			楕円形 直径 5mm、厚さ 2.8mm、重量 64.4mg	淡黄色
レミニール®錠 8mg	フィルムコーティング錠			楕円形 直径 7mm、厚さ 3.1mm、重量 127.0mg	緑色
レミニール®錠 12mg	フィルムコーティング錠			楕円形 直径 8mm、厚さ 3.6mm、重量 189.3mg	白色～淡黄色
レミニール®OD錠 4mg	素錠 (口腔内崩壊錠)			楕円形 直径 7mm、厚さ 2.9mm、重量 140mg	微黄色
レミニール®OD錠 8mg	素錠 (口腔内崩壊錠)			楕円形 直径 7mm、厚さ 2.9mm、重量 140mg	微赤色
レミニール®OD錠 12mg	素錠 (口腔内崩壊錠)			楕円形 直径 8mm、厚さ 3.4mm、重量 210mg	白色
レミニール®内用液 4mg/mL	液剤	分色品 (アルミラミネート製) 1mL、2mL、3mL			無色 澄明

< OD 錠 >

崩壊性：1分以内（崩壊試験法：補助錠使用）

### (2) 製剤の物性

錠 4mg : JANSSEN G4

錠 8mg : JANSSEN G8

錠 12mg : JANSSEN G12

OD 錠 4mg : JP110

OD 錠 8mg : JP111

OD 錠 12mg : JP112

内用液 4mg/mL 1mL 分色品 : JP115

2mL 分色品 : JP116

3mL 分色品 : JP117

### (3) 識別コード

(4) pH、浸透圧、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

錠 4mg : 1錠中にガラランタミン臭化水素酸塩 5.1mg（ガラランタミンとして 4mg）を含有する。

錠 8mg : 1錠中にガラランタミン臭化水素酸塩 10.3mg（ガラランタミンとして 8mg）を含有する。

錠 12mg : 1錠中にガラランタミン臭化水素酸塩 15.4mg（ガラランタミンとして 12mg）を含有する。

OD 錠 4mg : 1錠中にガラランタミン臭化水素酸塩 5.1mg（ガラランタミンとして 4mg）を含有する。

OD 錠 8mg : 1錠中にガラランタミン臭化水素酸塩 10.3mg（ガラランタミンとして 8mg）を含有する。

OD 錠 12mg : 1錠中にガラランタミン臭化水素酸塩 15.4mg（ガラランタミンとして 12mg）を含有する。

内用液 4mg/mL : 1mL 中にガラランタミン臭化水素酸塩 5.1mg（ガラランタミンとして 4mg）を含有する。

### (2) 添加物

錠 4mg、8mg、12mg

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄<sup>(注1)</sup>、三酸化鉄<sup>(注2)</sup>

注1) 錠 4mg にのみ添加 注2) 錠 8mg にのみ添加

OD 錠 4mg、8mg、12mg

結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、デンブングリコールナトリウム、アスハルテーム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄<sup>(注1)</sup>、三酸化鉄<sup>(注2)</sup>

注1) OD 錠 4mg にのみ添加 注2) OD 錠 8mg にのみ添加

内用液 4mg/mL

パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、サッカリンナトリウム水和物、水酸化ナトリウム

該当しない

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

4. 製剤の各種条件下における安定性

錠 4mg 及び 12mg の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ / 60% RH	PTP 包装、 ボトル	36か月	変化なし
加速試験	40℃ / 75% RH	PTP 包装、 ボトル	6か月	変化なし
光安定性試験	曝光*	PTP 包装	8時間	変化なし

試験項目：性状、顆粒物質、溶出性、微生物限度(長期保存試験のみ)、含量  
\*ICHガイドラインQ1B、オプシオン1に従った(総照度：120lux・hr以上、総近紫外線エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>以上)

OD 錠 4mg、8mg 及び 12mg の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ / 60% RH	アルミ袋封入 PTP 包装	36か月	変化なし
加速試験	40℃ / 75% RH	アルミ袋封入 PTP 包装	6か月	変化なし
光安定性試験	曝光*	シャーレ (蓋つき)	-	変化なし

試験項目：性状、顆粒物質、溶出性、微生物限度(長期保存試験、加速試験のみ)、乾燥質量、含量、色差、硬さ、確認試験  
\*ICHガイドラインQ1B、オプシオン1に従った(総照度：120lux・hr以上、総近紫外線エネルギー：200W・hr/m<sup>2</sup>以上)

内用液 4mg/mL、1mL、2mL 及び 3mL (分包装) の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ / 60% RH	アルミラミネート分包装	36か月	保存剤含量の低下が認められたか、本剤は1回使いきりの分包装であり、細菌、真菌及び大腸菌の増殖が認められなかったことから、本剤の品質に本質的な影響を及ぼさないとは判断した。その他の試験項目では、経時的な変化は認められなかった。
加速試験	40℃ / 75% RH		6か月	保存剤含量の低下が認められたか、本剤は1回使いきりの分包装であり、細菌、真菌及び大腸菌の増殖が認められなかったことから、本剤の品質に本質的な影響を及ぼさないとは判断した。その他の試験項目では、経時的な変化は認められなかった。

試験項目：性状、確認試験、pH、顆粒物質、微生物限度、含量、保存剤含量

略号	構造	起源
R117185		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬の副生成物</li> <li>・ 原薬及び薬液の分解生成物</li> </ul>
R117172		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬の副生成物</li> <li>・ 原薬及び薬液の分解生成物</li> </ul>
R117455		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬の副生成物</li> <li>・ 原薬及び薬液の分解生成物</li> </ul>
R151155		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬の副生成物</li> </ul>
R116937		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬の副生成物</li> </ul>
R215298		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原薬の副生成物</li> </ul>

12. 混入する可能性のある  
夾雑物

該当しない

- 該当資料なし
- 日局溶出試験法 (パドル法)
- 内用液 4mg/mL : 微生物限度試験法
- (1) キャピラリー電気泳動法
- (2) 液体クロマトグラフィー
- 液体クロマトグラフィー

該当しない

5. 調整法及び溶解後の安定性

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的変化)

7. 溶出性

8. 生物学的試験法

9. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

10. 製剤中の有効成分の  
定量法

11. 力価

13. 治療上注意が必要な  
容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

# V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 1) アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 2) 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 3) アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において、本剤の有効性は確認されていない。

## 2. 用法及び用量

通常、成人にはガランタンとして1日8mg（1回4mgを1日2回）から開始し、4週間後に1日16mg（1回8mgを1日2回）に増量し、錠口投与する。なお、症状に応じて1日24mg（1回12mgを1日2回）まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後には増量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 1) 1日8mg投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として4週間を超えて使用しないこと。
- 2) 中等度の肝障害患者<sup>注)</sup>では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日8mg（4mgを1日2回）を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。〔薬物動態〕の項参照

注) Child-Pugh 分類を肝機能の指標とした中等度 (B) の肝障害患者

- 3) 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
- 4) 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

<OD錠>

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データ ハックージ

試験区分	国内データ (日本人)	海外データ (外国人)
第Ⅰ相	健康成人男性での薬物動態の検討 (GAL-JPN-1) <sup>注)</sup> : 12例	日本人と外国人との薬物動態の比較 (GAL-BEL-26) <sup>注)</sup> : 25例
	高齢者での薬物動態の検討 (GAL-JPN-2) <sup>注)</sup> : 12例	レミニール <sup>®</sup> 症及びレミニール <sup>®</sup> 内服液の相対的バイオアベイラビリティの検討 (GAL-NED-5) <sup>注)</sup> : 30例 肝臓病障害密接者における薬物動態の検討 (GAL-JSA-2) <sup>注)</sup> : 25例 腎臓病障害密接者における薬物動態の検討 (GAL-FRA-1) <sup>注)</sup> : 25例
第Ⅲ相	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する有効性・安全性の検討 (GAL-JPN-3) <sup>注)</sup> : 398例	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する有効性・安全性の検討 (GAL-USA-10) <sup>注)</sup> : 838例
	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する有効性・安全性の検討 (GAL-JPN-5) <sup>注)</sup> : 350例	
	軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者に対する有効性・安全性の検討 (GAL-JPN-4) <sup>注)</sup> : 260例	
	発現の形質の検討 (GAL-JPN-6) <sup>注)</sup> : 14例	

### (2) 臨床効果

#### 1) 国内第Ⅲ相試験 （無作為化プラセボ 対照二重盲検並行群間 比較試験）<sup>(3,4,5)</sup>

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者 398 例を対象に、本剤 16mg/日、24mg/日、プラセボを 22 週間投与する二重盲検並行群間比較試験 (GAL-JPN-3) を実施した。その結果、ADAS-J cog<sup>注)</sup>では 24mg/日群のみが、CIBIC plus-j<sup>注)</sup>では 16mg/日群のみがプラセボ群との間に有意差を認め（それぞれ p=0.0123, p=0.0076）、ブリッジング対象とした海外検証試験 (GAL-USA-10) との類似性は認められなかった。この原因を分析した結果、GAL-JPN-3 には認知機能が正常に近い被験者が試験に組み入れられたことが要因の一つであると考えられ、これらの被験者を除外した場合には主要評価項目において本剤の有効性が示された。

そこで、認知機能が正常に近い被験者が組み入れられない選択基準を新たに設定し、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者 580 例を対象に、本剤 16mg/日、24mg/日、プラセボを 24 週間投与する二重盲検並行群間比較試験 (GAL-JPN-5) を実施した。ADAS-J cog では 16mg/日群及び 24mg/日群ともにプラセボ群に対する優越性が検証された（それぞれ p=0.0113, p<0.0000）。一方、CIBIC plus-j<sup>注)</sup>においては 16mg/日群及び 24mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

GAL-JPN-5において、ADAS-J cogでは有意な改善がみられたのに対して、CIBIC plus-J では差が認められなかった要因について検討を行ったが要因の特定には至らなかった。しかしながら、介護サービスの利用がCIBIC plus 評価に影響するとの報告<sup>13)</sup>があり、介護サービスの利用等の種々の要因が複合的に影響した可能性が考えられた。

\* 1 : ADAS-J cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) の認知機能下位尺(日本版)) : 認知機能評価の1つ。アルツハイマー型認知症患者の記憶、言語、行動に関する認知機能検査。全項目から構成され、認知機能の変化を評価する。通常臨床心士等が評価を行う。合計得点は0~70点で、高得点になるにしたがって障害の程度も高度となる。

\* 2 : CIBIC plus-J (Clinicians Interview-Based Impression of Change plus-Japan : 老年期痴呆の臨床評価法) : 全身体験者と経験者医師等が臨床的に意味のある状態の変化を評価する。評価の対象となる症状状態は中核症状、日常生活動作及び精神症状であり、それぞれに対する下位尺度 (MIND-ABS、DAD、Behave-AD) を用いて評価する。総点数及び介護量に対し一定の重み付けを施し、評価結果は7段階により行う。

日本人健康成人13例及び外国人健康成人12例を対象に、本剤4mg、8mgを空腹時単回投与した二重盲検クロスオーバー比較試験を実施した。本剤投与で発現した有害事象は、頭痛17件、浮動性めまい4件、悪心3件、感染3件、背部痛2件、肺炎1件、疼痛1件、傾眠1件、血管拡張1件であったが、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値及び心血管系パラメーターでは臨床的に重要な変化は認められなかった。以上の結果から、本剤4mg及び8mgを投与したときの忍容性は良好であることが確認された。

日本人健康成人男性12例を対象に、本剤を1週目は8mg/日、2週目は16mg/日、3週目は24mg/日を反復投与したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤投与で発現した有害事象は、めまい、角膜炎、嘔気、下痢、無力症、帯状疱疹が各1例ずつ認められたが、重篤なものとは認められなかった。臨床検査値は基準値の上限あるいは下限値を超える測定値が散見されたが、いずれも臨床的に意義がある変化ではないと判断された。また、心電図及びその他の観察項目において、臨床的に重要な変化は認められなかった。以上の結果から、本剤24mg/日まで反復投与したときの忍容性は良好であることが確認された。

該当資料なし

該当資料なし

① 第II相無作為化並行群間比較試験 (GAL-JPN-3)<sup>4)</sup>

目的 : 軽度~中等度アルツハイマー型認知症における有効性及び安全性の検討

試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	軽度~中等度アルツハイマー型認知症患者 398例
主な登録基準	・ NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準により probable AD と診断された患者 ・ 観察期間開始時の MMSE スコアが10点以上22点以下の患者 ・ 観察期間開始時の ADAS-J cogのスコアが18点以上の患者 など
主な除外基準	アルツハイマー型認知症以外の認知症を呈する神経変性疾患を合併する患者 など

(3) 臨床薬理試験 : 忍容性試験

1) 単回投与試験<sup>1)</sup>

2) 反復投与試験<sup>2)</sup>

(4) 探索的試験 : 用量反応試験

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行群間比較試験

2) 比較試験

方法	プラセボ群、シムニール® 16mg/日群、24mg/日群に無作為化割り付けし、いずれかを食後に投与する。 シムニール® 群 : いずれも8mg/日で投与を開始し、4週間後に16mg/日に増量する。16mg/日群は16mg/日を継続する。24mg/日群は16mg/日を4週間投与した後24mg/日に増量する。																																																																															
期間	観察期 4週間 (単盲検)、二重盲検期 22週間																																																																															
主要評価項目	ADAS-J cog : 最終評価時における二重盲検開始時からの変化量 CIBIC plus-J : 最終評価時における全般的評価																																																																															
副次的評価項目	ADAS-J cog の経時推移、ADAS-J cog のレスポンス率、CIBIC plus-J の下位尺度 (DAD、Behave-AD、MENFIS)																																																																															
結果	<p>主要評価項目</p> <p>○最終評価時の ADAS-J cog [FAS-OC]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0週からの変化量 平均値±S.D. (n)</th> <th>最小二乗平均値の差 [95%CI]</th> <th>p値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>1.46 ± 5.72 (118)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>16mg/日群</td> <td>0.37 ± 5.25 (107)</td> <td>-1.05 [-2.45 ~ 0.34]</td> <td>p=0.1388</td> </tr> <tr> <td>24mg/日群</td> <td>-0.49 ± 4.80 (88)</td> <td>-1.89 [-3.36 ~ -0.41]</td> <td>p=0.0123</td> </tr> </tbody> </table> <p>マイナス値は改善を示す。 * : 共分散分析</p> <p>○最終評価時の CIBIC plus-J [FAS-OC]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群 (n)</th> <th>大層な改善</th> <th>中程度の改善</th> <th>若干の改善</th> <th>症状の悪化なし</th> <th>悪化</th> <th>中程度の悪化</th> <th>大層な悪化</th> <th>評価不能</th> <th>p値*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (118)</td> <td>1 (0.9%)</td> <td>5 (4.3%)</td> <td>20 (17.1%)</td> <td>24 (20.5%)</td> <td>43 (36.8%)</td> <td>18 (15.4%)</td> <td>6 (5.1%)</td> <td>1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>16mg/日群 (109)</td> <td>0 (0%)</td> <td>12 (11.0%)</td> <td>24 (22.0%)</td> <td>27 (24.8%)</td> <td>34 (31.2%)</td> <td>12 (11.0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0</td> <td>p=0.0076</td> </tr> <tr> <td>24mg/日群 (88)</td> <td>0 (0%)</td> <td>4 (4.5%)</td> <td>20 (22.7%)</td> <td>18 (20.5%)</td> <td>39 (44.3%)</td> <td>7 (8.0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0</td> <td>p=0.1193</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : Wilcoxon 順位検定</p> <p>副次的評価項目</p> <p>○ ADAS-J cog の経時推移 [FAS-OC]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ベースライン (n)</th> <th>4週</th> <th>12週</th> <th>22週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>24mg/日群</td> <td>-0.74 ± 0.42 (122)</td> <td>-0.95 ± 0.45 (112)</td> <td>-1.49 ± 0.51 (88)</td> <td>-1.49 ± 0.51 (88)</td> </tr> <tr> <td>16mg/日群</td> <td>-0.86 ± 0.39 (127)</td> <td>-0.86 ± 0.45 (113)</td> <td>-0.55 ± 0.45 (107)</td> <td>-0.55 ± 0.45 (107)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>-0.23 ± 0.38 (137)</td> <td>-0.23 ± 0.38 (134)</td> <td>0.08 ± 0.43 (118)</td> <td>0.08 ± 0.43 (118)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値 ± S.E. * : p=0.0123 : ベースラインで調整した分散分析によるプラセボ群と各シムニール群との群間比較 (ただしベースライン以外は多重比較を考慮していない)</p>				投与群	0週からの変化量 平均値±S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%CI]	p値*	プラセボ群	1.46 ± 5.72 (118)	—	—	16mg/日群	0.37 ± 5.25 (107)	-1.05 [-2.45 ~ 0.34]	p=0.1388	24mg/日群	-0.49 ± 4.80 (88)	-1.89 [-3.36 ~ -0.41]	p=0.0123	投与群 (n)	大層な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の悪化なし	悪化	中程度の悪化	大層な悪化	評価不能	p値*	プラセボ群 (118)	1 (0.9%)	5 (4.3%)	20 (17.1%)	24 (20.5%)	43 (36.8%)	18 (15.4%)	6 (5.1%)	1	—	16mg/日群 (109)	0 (0%)	12 (11.0%)	24 (22.0%)	27 (24.8%)	34 (31.2%)	12 (11.0%)	0 (0%)	0	p=0.0076	24mg/日群 (88)	0 (0%)	4 (4.5%)	20 (22.7%)	18 (20.5%)	39 (44.3%)	7 (8.0%)	0 (0%)	0	p=0.1193	投与群	ベースライン (n)	4週	12週	22週	24mg/日群	-0.74 ± 0.42 (122)	-0.95 ± 0.45 (112)	-1.49 ± 0.51 (88)	-1.49 ± 0.51 (88)	16mg/日群	-0.86 ± 0.39 (127)	-0.86 ± 0.45 (113)	-0.55 ± 0.45 (107)	-0.55 ± 0.45 (107)	プラセボ群	-0.23 ± 0.38 (137)	-0.23 ± 0.38 (134)	0.08 ± 0.43 (118)	0.08 ± 0.43 (118)
投与群	0週からの変化量 平均値±S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%CI]	p値*																																																																													
プラセボ群	1.46 ± 5.72 (118)	—	—																																																																													
16mg/日群	0.37 ± 5.25 (107)	-1.05 [-2.45 ~ 0.34]	p=0.1388																																																																													
24mg/日群	-0.49 ± 4.80 (88)	-1.89 [-3.36 ~ -0.41]	p=0.0123																																																																													
投与群 (n)	大層な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の悪化なし	悪化	中程度の悪化	大層な悪化	評価不能	p値*																																																																							
プラセボ群 (118)	1 (0.9%)	5 (4.3%)	20 (17.1%)	24 (20.5%)	43 (36.8%)	18 (15.4%)	6 (5.1%)	1	—																																																																							
16mg/日群 (109)	0 (0%)	12 (11.0%)	24 (22.0%)	27 (24.8%)	34 (31.2%)	12 (11.0%)	0 (0%)	0	p=0.0076																																																																							
24mg/日群 (88)	0 (0%)	4 (4.5%)	20 (22.7%)	18 (20.5%)	39 (44.3%)	7 (8.0%)	0 (0%)	0	p=0.1193																																																																							
投与群	ベースライン (n)	4週	12週	22週																																																																												
24mg/日群	-0.74 ± 0.42 (122)	-0.95 ± 0.45 (112)	-1.49 ± 0.51 (88)	-1.49 ± 0.51 (88)																																																																												
16mg/日群	-0.86 ± 0.39 (127)	-0.86 ± 0.45 (113)	-0.55 ± 0.45 (107)	-0.55 ± 0.45 (107)																																																																												
プラセボ群	-0.23 ± 0.38 (137)	-0.23 ± 0.38 (134)	0.08 ± 0.43 (118)	0.08 ± 0.43 (118)																																																																												

安全性	プラセボ群	16mg/日群	24mg/日群
調査症例数	139	132	126
副作用発現例数(%)	42 (30.2)	60 (45.5)	66 (52.4)
主な副作用 (レミニール投与群で3%以上発現)			
食欲不振	0	12 (9.1)	10 (7.9)
食欲減退	4 (2.9)	6 (4.5)	8 (6.3)
頭痛	6 (4.3)	5 (3.8)	6 (4.8)
浮動性めまい	3 (2.2)	6 (4.5)	5 (4.0)
悪心	5 (3.6)	16 (12.1)	23 (18.3)
嘔吐	2 (1.4)	13 (9.8)	18 (14.3)
下痢	5 (3.6)	8 (6.1)	4 (3.2)
腰痛	2 (1.4)	4 (3.0)	1 (0.8)
倦怠感	0	4 (3.0)	3 (2.4)
体重減少	3 (2.2)	7 (5.3)	8 (6.3)
			発現例数 (%)

②第Ⅲ相無作為並行群間比較試験 (GAL-JPN-5) <sup>5,5e)</sup>

目的：軽度～中等度アルツハイマー型認知症における有効性及び安全性の検討

試験デザイン プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験

対象 軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者 580 例

主な登録基準

- ・ NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準により probable AD と診断された患者
- ・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の MMSE スコアが 10 点以上 22 点以下の患者
- ・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の ADAS-J cog の合計スコアが 18 点以上の患者
- ・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の ADAS-J cog の見当識、単語再生のスコアがそれぞれ 1 点以上の患者
- ・ 観察期開始時及び二重盲検期開始時の MENFIS の場所の見当識、時間の見当識のスコアがそれぞれ 1 点以上の患者 など

主な除外基準 アルツハイマー型認知症以外の認知症を呈する神経変性疾患を合併する患者 など

方法 プラセボ群、レミニール® 16mg/日群、24mg/日群に無作為化割り付けし、いずれかを食後に投与する。  
レミニール®群：いずれも8mg/日で投与を開始し、4週間後に16mg/日に増量する。16mg/日群は16mg/日を継続する。24mg/日群は16mg/日を4週間投与した後に24mg/日に増量する。

期間 観察期 4 週間 (単盲検)、二重盲検期 24 週間

主要評価項目 ADAS-J cog：最終評価時における二重盲検期開始からの変化量  
CIBIC plus-J：最終評価時における全脳評価

副次的評価項目 ADAS-J cogの経時推移、ADAS-J cogのレスポンス-解析、CIBIC plus-Jの下位尺度 (CAD、Behave-AD、MENFIS)

結果 有効性

主要評価項目  
○最終評価時の ADAS-J cog [FAS-LOCF]

投与群	0 週からの変化量 平均値 ± S.D. (n)	最小二乗平均値の差 [95%CI]	p 値*
プラセボ群	0.90 ± 5.89 (191)	-	-
16mg/日群	-0.58 ± 5.87 (191)	-1.49 [-2.64 ~ -0.34]	p=0.0113
24mg/日群	-1.66 ± 5.37 (192)	-2.59 [-3.74 ~ -1.44]	p<0.0001

マイナス値は改善を示す。  
\*：共分散分析

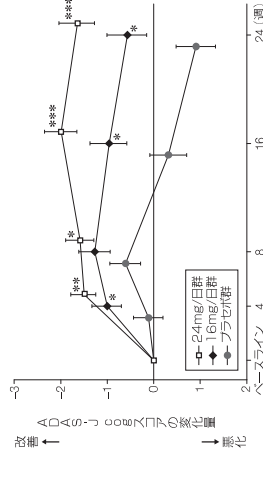
○最終評価時の CIBIC plus-J [FAS-LOCF]

投与群 (n)	大層な改善	中程度の改善	若干の改善	症状の悪化なし	若干の悪化	中程度の悪化	大層な悪化	評価不能	p 値*
プラセボ群 (191)	0 (0%)	7 (3.7%)	36 (18.8%)	64 (33.5%)	62 (32.5%)	22 (11.5%)	0 (0%)	0	-
16mg/日群 (191)	0 (0%)	12 (6.3%)	39 (20.4%)	60 (31.4%)	64 (33.5%)	16 (8.4%)	0 (0%)	0	p=0.3287
24mg/日群 (192)	1 (0.5%)	4 (2.1%)	32 (16.7%)	73 (38.0%)	61 (31.5%)	20 (10.4%)	1 (0.5%)	0	p=0.8757

\*：Wilcoxon 順位和検定

副次的評価項目

○ ADAS-J cog の経時推移 [FAS-LOCF]



\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.0001；ベースライン値で調整した分散分析によるプラセボ群と各レミニール群との群間比較 (ただしポストホスト分析は多重性を考慮していない)

投与群	ベースライン	4週	8週	16週	24週
24mg/日群 (192)	-1.82 ± 0.27 (191)	-1.80 ± 0.30 (192)	-2.01 ± 0.35 (191)	-2.01 ± 0.35 (191)	-1.68 ± 0.39 (191)
16mg/日群 (191)	-	-1.01 ± 0.32 (190)	-1.28 ± 0.36 (191)	-0.98 ± 0.38 (191)	-0.58 ± 0.42 (191)
プラセボ群 (191)	-	-0.12 ± 0.32 (191)	-0.82 ± 0.34 (191)	0.31 ± 0.40 (191)	0.90 ± 0.43 (191)

平均値 ± S.E.

安全性	プラセボ群	16mg/日群	24mg/日群
調査症例数	194	192	194
副作用発現例数 (%)	72 (37.1)	107 (55.7)	104 (53.6)
主な副作用 (レミニール®投与群で3%以上発現)			
鼻咽喉炎	3 (1.5)	3 (1.6)	6 (3.1)
食欲不盛	5 (2.6)	12 (6.3)	14 (7.2)
食慾減退	7 (3.6)	8 (4.2)	10 (5.2)
不眠症	3 (1.5)	7 (3.6)	0
頭痛	9 (4.6)	6 (3.1)	7 (3.6)
浮動性めまい	6 (3.1)	6 (3.1)	3 (1.5)
悪心	6 (3.1)	21 (10.9)	26 (13.4)
嘔吐	9 (4.6)	19 (9.9)	18 (9.3)
下痢	9 (4.6)	12 (6.3)	13 (6.7)
体重減少	3 (1.5)	5 (2.6)	6 (3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	7 (3.6)	5 (2.6)
転倒・転落	5 (2.6)	8 (4.2)	1 (0.5)
			発現例数 (%)

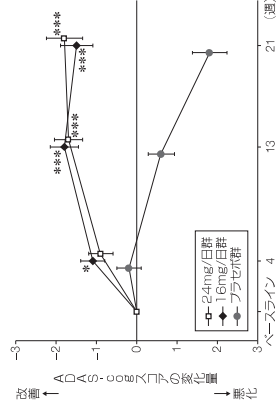
③ 海外検証試験 (海外データ: GAL-JSA-10)<sup>12)</sup>  
 目的: 軽度～中等度アルツハイマー型認知症における有効性及び安全性の検討

試験デザイン	プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	軽度～中等度アルツハイマー型認知症患者 838 例
主な登録基準	・ NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準により probable AD と診断された患者 ・ 観察開始時の MMSE スコアが 10 点以上 22 点以下の患者 ・ 観察開始時の ADAS-cog のスコアが 18 点以上の患者 など
主な除外基準	アルツハイマー型認知症以外の認知症を呈する神経変性疾患を合併する患者 など
方法	プラセボ群、レミニール® 16mg/日群、24mg/日群に無作為化割り付けし、いづれかを食事時に投与する。 レミニール® 群: いずれも 8mg/日 で投与を開始し、4 週間後に 16mg/日に増量する。16mg/日群は 16mg/日 を継続する。24mg/日群は 16mg/日 を 4 週間投与した後に 24mg/日に増量する。
期間	観察期 4 週間 (単盲検)、二重盲検期 21 週間
主要評価項目	ADAS-cog: 最終評価時における二重盲検期開始時からの変化量 CIBIC plus: 最終評価時における全般的評価
副次的評価項目	ADAS-cog の経時推移、ADAS-cog のレスポンス解析、ADCS/ADL

結果  
 有効性

主要評価項目		最小二乗平均値の差 [95%CI]		p 値*				
○最終評価時の ADAS-cog [OC]								
投与群	0 週からの変化量 平均値±S.E. (n)							
プラセボ群	1.8 ± 0.43 (225)			-				
16mg/日群	-1.5 ± 0.40 (208)	-3.2 [-4.34 ~ -2.02]		p < 0.0001				
24mg/日群	-1.8 ± 0.44 (211)	-3.5 [-4.69 ~ -2.38]		p < 0.0001				
マイナス値は改善を示す。 *: Fisher の LSD 法								
○最終評価時の CIBIC plus [OC]								
投与群 (n)	大體な改善	若干の改善	症状の変化なし	若干の悪化	中等度の悪化	大體な悪化	評価不能	p 値*
プラセボ群 (237)	1 (0.4%)	5 (2.1%)	19 (8.0%)	87 (36.7%)	85 (35.9%)	33 (13.9%)	7 (3.0%)	-
16mg/日群 (212)	0 (0%)	7 (3.3%)	38 (17.9%)	98 (46.2%)	51 (24.1%)	15 (7.1%)	3 (1.4%)	p < 0.001
24mg/日群 (212)	1 (0.5%)	9 (4.2%)	41 (19.3%)	85 (40.1%)	59 (27.8%)	16 (7.5%)	1 (0.5%)	p < 0.001
*: Van Elteren 検定								

副次的評価項目  
 ○ ADAS-cog の経時推移 [OC]



\*: p < 0.05, \*\*\*: p < 0.001 (分離分析モデルに基づくプラセボ群と各レミニール群を比較 (スチアファン群除外))

投与群	ベースライン	4週	13週	21週
24mg/日群 (262)	-	-0.9 ± 0.30 (252)	-1.7 ± 0.35 (239)	-1.8 ± 0.44 (211)
16mg/日群 (266)	-	-1.1 ± 0.30 (253)	-1.8 ± 0.35 (231)	-1.5 ± 0.40 (208)
プラセボ群 (269)	-	-0.2 ± 0.31 (254)	0.6 ± 0.33 (236)	1.8 ± 0.43 (225)
				平均値±S.E.

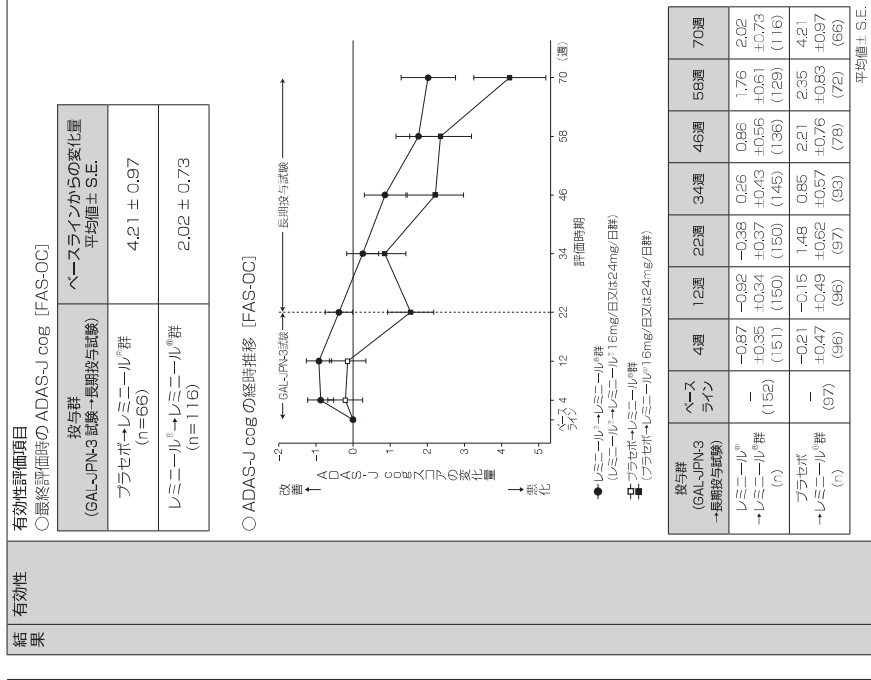
安全性	プラセボ群	16mg/日群	24mg/日群
調査症例数	286	279	273
有害事象発現例数(%)	207(72.4)	207(74.2)	219(80.2)
主な有害事象(レミニール投与群で5%以上発現)			
食欲不振	9(3.1)	18(6.5)	24(8.8)
激越	27(9.4)	28(10.0)	22(8.1)
うつ病	16(5.6)	23(8.2)	22(8.1)
悪心	13(4.5)	37(13.3)	45(16.5)
嘔吐	4(1.4)	17(6.1)	27(9.9)
下痢	17(5.9)	34(12.2)	15(5.5)
消化不良	7(2.4)	13(4.7)	15(5.5)
損傷	12(4.2)	12(4.3)	16(5.9)
浮腫性めまい	10(3.5)	15(5.4)	19(7.0)
頭痛	13(4.5)	19(6.8)	13(4.8)
尿路感染	19(6.6)	23(8.2)	22(8.1)
体重減少	4(1.4)	15(5.4)	13(4.8)
転倒・転落	14(4.9)	14(5.0)	12(4.4)
			発現例数(%)

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験 (GAL-JPN-4) <sup>6)</sup>

目的：軽度～中等度アルツハイマー型認知症における長期投与時の安全性及び有効性の検討

試験デザイン	非盲検、非対照、長期投与 (48 週間) 試験
対象	軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者 260 例
主な登録基準	GAL-JPN-3 試験 (22 週) を完了した患者で、長期投与試験への参加を希望する患者 など
主な除外基準	服薬不遵守、同意撤回及びレミニール <sup>®</sup> との関連性が疑われる有害事象により GAL-JPN-3試験を中止した患者 など
方法	漸増期：GAL-JPN-3試験での用量に問わず、すべての患者において第1週～第4週はレミニール <sup>®</sup> 8mg/日を、その後第5週～第8週は16mg/日、第9週～第12週は24mg/日を食後に投与する。 ただし、9週目を開始する前に医師が24mg/日への増量ができないと判断した場合、レミニール <sup>®</sup> 16mg/日を継続する。 固定用量期：漸増期の第9週～第12週に投与した用量により決定する。(16mg/日投与患者はその用量を継続するか24mg/日に増量するかを選択し、24mg/日投与患者はその用量を継続するか16mg/日に減量するかを選択)
期間	漸増期 12 週間、固定用量期 36 週間
有効性評価項目	ADAS-J cog：最終評価時における GAL-JPN-3 試験の二重盲検期開始時からの変化量 DAD







② 代謝物のコリンエステラーゼ阻害作用 (in vitro) 17)

本剤の代謝物であるエピガラタミン、ガラタミンのN-酸化体及びガラタミノンは、10μmol/Lでも AChE 及び BuChE に対して阻害作用を示さなかった。ノルガラタミン、O-脱メチル-ガラタミン及びO-脱メチル-ノルガラタミンのKi値はAChE に対してそれぞれ0.83μmol/L、0.19μmol/L及び0.53μmol/L、並びにBuChE に対してそれぞれ4.05μmol/L、4.60μmol/L及び2.11μmol/Lであった。ヒトに本剤を経口投与したとき、O-脱メチル-ガラタミン及びO-脱メチル-ノルガラタミンは血漿中に認められず、ノルガラタミンも反復経口投与時の数検体で定量可能であったのみで、これらの代謝物は薬効にはほとんど高寄しないと考えられる。

ヒトコリンエステラーゼに対するガラタミン代謝物の阻害作用 (in vitro)

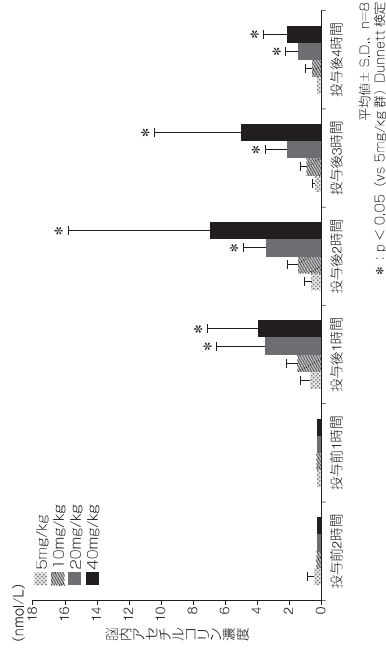
化合物	Ki 値 (μmol/L)	
	赤血球 AChE	血漿 BuChE
ガラタミン	0.84 ± 0.05	2.59 ± 0.32
ノルガラタミン	0.83 ± 0.07	4.05 ± 0.59
O-脱メチル-ガラタミン	0.19 ± 0.02	4.60 ± 0.61
O-脱メチル-ノルガラタミン	0.53 ± 0.11	2.11 ± 0.07

平均値 ± S.D. n=6

③ 脳内アセチルコリン濃度に対する作用 (ラット) 18)

ラットに本剤を5、10、20、40mg/kg 単回経口投与し、脳内微小透析法を用いて投与後4時間までの脳内 ACh 濃度を測定したところ、本剤の経口投与によって脳内 ACh 濃度は用量依存的に増加し、投与後1～2時間でピークに達した後、徐々に低下した。

ガラタミン単回経口投与時の脳内 ACh 濃度推移 (ラット)



2) ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に対するアロスタリック増強作用 (in vitro)

④ クロニジン誘発散瞳に対する作用 (ラット) 19)

アトレンラリン<sub>α2</sub> 受容体作動薬であるクロニジンにより誘発される散瞳は、ACh による副交感神経刺激によって瞳孔括約筋が収縮し抑制される。ラットに本剤を0.04～20 mg/kg の用量で皮下投与1時間後にクロニジン0.16 mg/kg を静脈内投与し瞳孔径を測定した。本剤の皮下投与により、クロニジン誘発散瞳は用量依存的に抑制され、ED<sub>50</sub> 値は10 mg/kg であった。

クロニジン誘発散瞳に対する各種 AChE 阻害薬の作用 (ラット、皮下投与)

化合物	ED <sub>50</sub> (mg/kg, 95%CI)
ガラタミン	1.0 [0.62 ~ 1.6]
ドネベジル	1.5 [1.0 ~ 2.3]
タクリン <sup>a)</sup>	1.3 [0.99 ~ 1.8]
ネオスチグミン	0.049 [0.036 ~ 0.067]
フィソスチグミン <sup>b)</sup>	0.29 [0.20 ~ 0.44]
リバスチグミン	0.34 [0.22 ~ 0.51]

n=5

① nAChR を介した細胞内カルシウム動員に対する作用 (in vitro) 20)

nAChR に対するガラタミンの作用について細胞内カルシウム動員を指標に検討した。ヒト神経終細胞 TR14 にニコチン 10μmol/L を作用させて、誘発される細胞内カルシウム動員について蛍光指示薬を用いた蛍光測定法で測定した。ガラタミンは0.1及び0.3μmol/L で、ニコチンによる nAChR を介した細胞内カルシウム動員をそれぞれ23%及び13%増強させた。ガラタミンは100μmol/L では nAChR に対しわずかな阻害作用を示したが、IC<sub>50</sub> 値は100μmol/L を超える濃度であった。

ニコチン誘発による細胞内カルシウム動員に対する作用 (in vitro)

薬物	増強作用		IC <sub>50</sub> 値 <sup>b)</sup> (μmol/L) (95%CI)	阻害作用
	濃度 (μmol/L)	増加率 (%)		
ガラタミン	0.03	—	—	> 100
	0.1	23 ± 43		
	0.3	13 ± 41		
ドネベジル	0.03 ~ 1	—	—	8 (5 ~ 13)
タクリン <sup>a)</sup>	1	13 ± 29	—	35 (21 ~ 61)
フィソスチグミン <sup>a)</sup>	0.03 ~ 1	—	—	47 (27 ~ 81)
リバスチグミン	0.03 ~ 1	—	—	> 100

a) 国内承認部  
b) 50%カルシウム動員を阻害する濃度  
— : 作用なし、平均値 ± S.D., n=3 ~ 7

3) 神経細胞保護作用  
(*in vitro*)<sup>20)</sup>

② nAChR を介した膜電流に対する作用 (*in vitro*)<sup>21)</sup>  
nAChR に対するガラントキサミンの作用を、膜電流及び細胞活性性を指標に検討した。ヒト胎出腎細胞株 HEK293 に発現させたヒト  $\alpha 4 \beta 2$  nAChR に、ガラントキサミン存在下又は非存在下で ACh を作用させ誘発される膜電流をホールバッチクラクランプ法で測定した。ガラントキサミン 0.5  $\mu\text{mol/L}$  は、単独では nAChR を介した膜電流を惹起せず (Peak 4)、ACh が nAChR を介して誘発した膜電流を増強させた (Peak 2)。このことから、ガラントキサミンは nAChR の ACh 結合部位とは異なる部位 (アロステリック部位) にアロステリック活性化リガンド (APL) として結合し、ACh の nAChR 活性化を増強すると考えられた (アロステリック増強作用: APL 作用)。さらに、ACh 誘発膜電流に対するガラントキサミンの増強作用は、nAChR の  $\alpha$  サブユニットに結合するモノクローナル抗体 (FK1 抗体) に結合によって阻害されたことから (Peak 3)、ガラントキサミンは nAChR の  $\alpha$  サブユニットに結合して APL 作用を発揮することと考えられた (図 1)。また、ガラントキサミンは 0.1 ~ 1  $\mu\text{mol/L}$  で、ACh (30  $\mu\text{mol/L}$ ) が nAChR を介し誘発した膜電流を増強させた (図 2)。

図 1: ACh 誘発 nAChR 電流に対するガラントキサミンの作用 (*in vitro*)

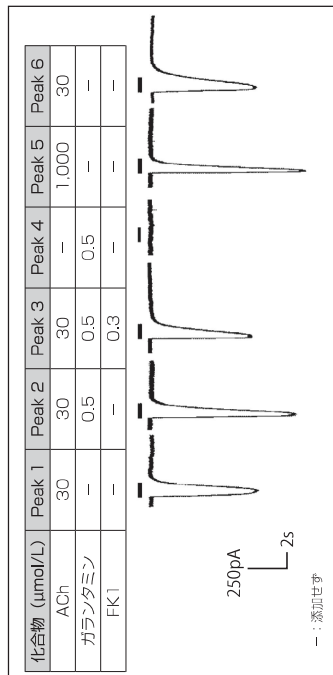
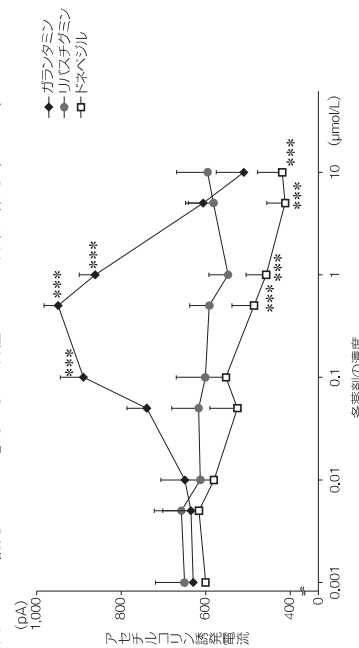


図 2: ACh 誘発 nAChR 電流に対する各種 AChE 阻害薬の作用 (*in vitro*)



本剤は 1  $\mu\text{mol/L}$  以上でアミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) によるヒト神経突起退縮に対して抑制作用を示した。

A $\beta$  による神経突起の退縮に対するガラントキサミンの作用

	溶解群に対する神経突起の長さ (%)
AB 100 $\mu\text{mol/L}$	31 $\pm$ 8
AB 100 $\mu\text{mol/L}$ + ガラントキサミン 1 $\mu\text{mol/L}$	56 $\pm$ 12
AB 100 $\mu\text{mol/L}$ + ガラントキサミン 10 $\mu\text{mol/L}$	63 $\pm$ 13

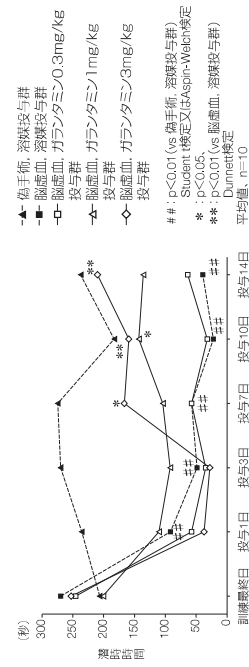
平均値  $\pm$  S.D.,  $n=6 \sim 7$

① 受動的回避学習試験<sup>23)</sup>

認知症モデルである一過性脳虚血スナネズミに本剤を 14 日間反復経口投与したところ、1 及び 3 mg/kg で受動的回避学習記憶 (明室から暗室に移動することで与えられる電気刺激に対する記憶) に対する改善作用を示した。

脳手術: 動物の左側の脳動脈を露出させ、クリップで血流を 5 分間遮断し、脳虚血モデルを作製  
脳手術: 動物の右側の脳動脈を露出させ、クリップで血流を 5 分間遮断し、脳虚血モデルを作製

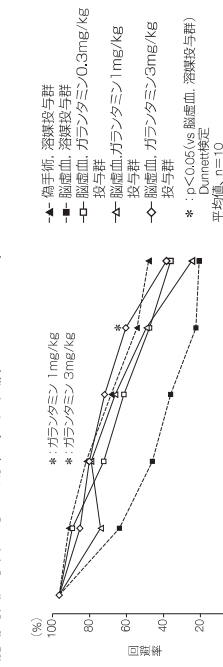
受動的回避学習に対する効果 (一過性脳虚血スナネズミ)



② 能動的回避学習試験<sup>24)</sup>

認知症モデルである一過性脳虚血スナネズミに本剤を 14 日間反復経口投与したところ、1 及び 3 mg/kg で能動的回避学習記憶 (条件刺激の後に与えられる電気刺激に対する記憶) に対する改善作用を示した。

能動的回避学習に対する効果 (一過性脳虚血スナネズミ)



該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験 (日本人を含む、海外データ)<sup>1)</sup>

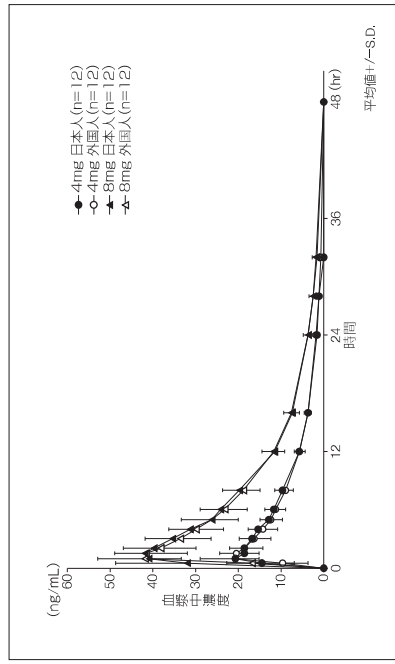
### 2) 反復投与試験<sup>a)</sup>

該当資料なし

Ⅲ-1-(3)の項を参照のこと。

日本人健康成人及び外国人健康成人にレミニール<sup>®</sup>4mg及び8mg錠を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度推移は、日本人と外国人で類似していた。本剤の吸収は速やかで、日本人健康成人では投与後1.0～1.5時間にC<sub>max</sub>に達し、その後8.0～9.4時間のt<sub>1/2</sub>で血漿から消失した。

単回投与時の血漿中未変化体濃度推移 (日本人健康成人及び外国人健康成人)



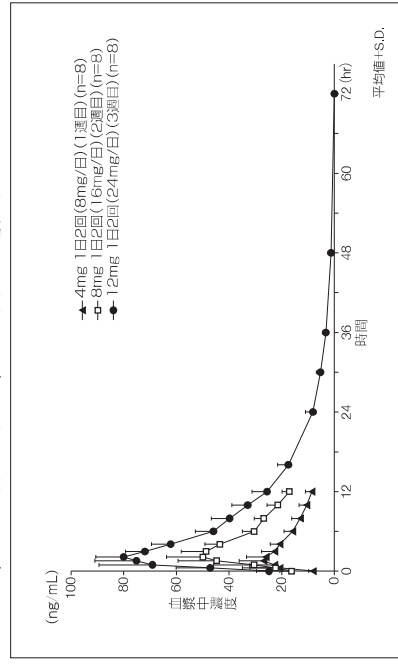
単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (日本人健康成人及び外国人健康成人)  
[平均値±S.D., n=12]

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>R</sub> (L/hr)
日本人	4mg 23.0 ± 5.1	1.5 (0.5~3.0)	205 ± 27.6	8.0 ± 3.3	2.99 ± 1.55
	8mg 47.3 ± 8.3	1.0 (0.5~2.0)	431 ± 74.4	9.4 ± 7.0	3.23 ± 2.24
外国人	4mg 21.6 ± 5.4	1.0 (1.0~1.5)	201 ± 38.3	7.6 ± 1.2	2.46 ± 0.63
	8mg 44.0 ± 8.4	1.0 (1.0~1.5)	406 ± 76.7	7.2 ± 0.8	2.42 ± 0.46

t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)  
CL<sub>R</sub>: 腎クリアランス

健康成人にレミニール<sup>®</sup>4mg、8mg及び12mg錠を1日2回、7日間ごとの漸増法にて反復経口投与したときの各用量における投与4、6及び7日目投与前の血漿中未変化体濃度が類似していたことより、いずれの用量においても投与開始4日目までに定常状態に達していたことが示された。定常状態におけるt<sub>max</sub>に用量による違いはなく、C<sub>min,ss</sub>、C<sub>max,ss</sub>及びAUC<sub>0-∞,ss</sub>は用量に比例して増加した。最終投与時(12mg)のt<sub>1/2</sub>と単回投与時のt<sub>1/2</sub>に大きな差異はなかった。

反復投与時(投与7日目;定常状態時)の血漿中未変化体濃度推移



反復投与時(投与7日目;定常状態時)の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ  
[平均値±S.D., n=8]

	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>min,ss</sub> (ng/mL)	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞,ss</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1週目	1回4mg 1日2回投与	8.20 ± 1.57	33.8 ± 9.0	197 ± 36.9	—
2週目	1回8mg 1日2回投与	16.4 ± 4.3	54.0 ± 11.1	380 ± 63.6	—
3週目	1回12mg 1日2回投与	25.0 ± 4.7	81.9 ± 13.0	589 ± 88.9	10.7 ± 7.2

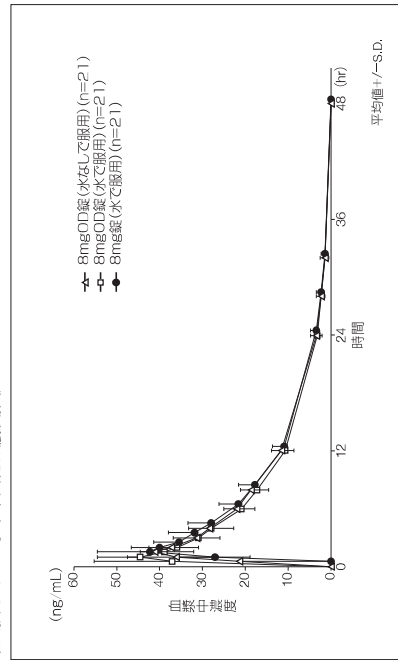
t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)  
C<sub>min,ss</sub>: 定常状態における最低血漿中濃度  
C<sub>max,ss</sub>: 定常状態における最高血漿中濃度  
AUC<sub>0-∞,ss</sub>: 定常状態における投与前隔内のAUC  
—: 算出不能

3) 生物学的同等性試験

① OD錠<sup>8)</sup>

健康成人にレミニール<sup>®</sup>8mgOD錠(水なしで服用)、8mgOD錠(水で服用)又は8mg錠(水で服用)を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後10時間でC<sub>max</sub>に達し、6.7～6.9時間のt<sub>1/2</sub>で低下した。また、製剤間の最小二乗平均値の比の90% CIは、錠とOD錠(水なし)ではC<sub>max</sub>:0.93～1.08、AUC:0.98～1.05であり、錠とOD錠(水あり)ではC<sub>max</sub>:0.98～1.14、AUC:0.97～1.03であり、OD錠は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、錠(水で服用)と生物学的に同等であった。

単回投与時の血漿中未変化体濃度推移



単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., n=21]

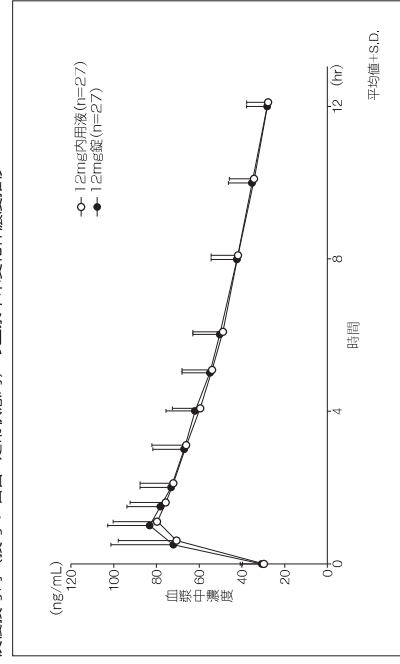
用量・剤形	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
8mgOD錠 (水なしで服用)	47.8 ± 8.38	1.0 (0.5～2.0)	399 ± 82.3	6.8 ± 1.2
8mgOD錠 (水で服用)	50.6 ± 8.93	1.0 (0.5～2.0)	396 ± 91.7	6.9 ± 1.2
8mg錠 (水で服用)	48.0 ± 9.98	1.0 (0.5～3.0)	393 ± 80.7	6.7 ± 1.2

t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)

② 内用液 (海外データ)<sup>9)</sup>

健康成人にレミニール<sup>®</sup>4mg及び8mg錠を1日2回7日間反復経口投与(漸増法)したのち、12mg内用液又は12mg錠を1日2回7日間反復経口投与したとき、定常状態における血漿中未変化体のt<sub>max</sub>に剤形による違いはなく、また、製剤間の最小二乗平均値の比の90% CIはC<sub>max</sub>:0.91～1.05、AUC:0.91～1.03であり、内用液と錠とは生物学的に同等であった。

反復投与時(投与7日目:定常状態時)の血漿中未変化体濃度推移



反復投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., n=27]

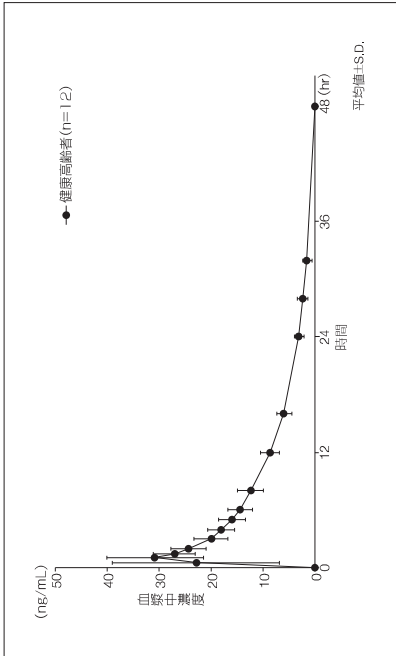
用量・剤形	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>min,ss</sub> (ng/mL)	C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	AUC <sub>ss</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>avg,ss</sub> (ng/mL)
12mg内用液	1.0 (0.5～2.0)	29.8 ± 10.2	87.6 ± 20.5	606 ± 156	50.5 ± 13.0
12mg錠	1.0 (0.5～3.0)	30.7 ± 10.3	89.4 ± 18.3	623 ± 147	51.9 ± 12.2

t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)  
C<sub>min,ss</sub>: 定常状態における最低血漿中濃度  
C<sub>max,ss</sub>: 定常状態における最高血漿中濃度  
AUC<sub>ss</sub>: 定常状態における経口投与剤形のAUC  
C<sub>avg,ss</sub>: 定常状態における平均血漿中濃度

4) 高齢者における薬物動態<sup>3)</sup>

健康高齢者（平均71.9歳）にレミニール<sup>®</sup>4mg錠を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後速やかに上昇し、投与後1.0時間でC<sub>max</sub>に達し、8.7時間のt<sub>1/2</sub>で低下した。なお、C<sub>max</sub>（34.4 ± 7.8ng/mL）及びAUC<sub>∞</sub>（296 ± 50.5ng·hr/mL）は、健康成人と比較して高値であった。

健康高齢者における単回投与時の血漿中未変化体濃度推移



健康高齢者における単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D., n=12]

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>R</sub> (L/hr)
健康高齢者	34.4 ± 7.8	1.0 (0.5 ~ 2.0)	296 ± 50.5	8.7 ± 2.0	3.25 ± 0.62

t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)

5) 肝機能障害患者における薬物動態 (海外データ)<sup>1)</sup>

正常肝機能被験者、軽度及び中等度肝機能障害患者<sup>\*</sup>、レミニール<sup>®</sup>4mg錠を単回経口投与したところ、軽度肝機能障害患者と正常肝機能被験者の薬物動態パラメータに差は認められなかった。中等度肝機能障害患者では、正常肝機能被験者と比べ、CL<sub>R</sub>/Fの低下(約23%)、t<sub>1/2</sub>の延長(約30%)及びAUC<sub>∞</sub>の増加(約33%)が認められた。

また、本試験では1例の重度肝機能障害患者<sup>\*</sup>に4mg錠が投与された。重度肝機能障害患者における血漿中未変化体のAUC<sub>∞</sub>は中等度肝機能障害患者と比べ高値を示し、t<sub>1/2</sub>の延長も認められた。

\* Child-Pugh分類を肝機能の指標とした軽度 (A: スコア5 ~ 6)、中等度 (B: スコア7 ~ 9) 及び重度 (C: スコア10 ~ 15) の肝機能障害患者

正常肝機能被験者及び種々の程度の肝機能障害患者における単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

肝機能	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>R</sub> /F (mL/min)
正常 (n=8)	22.3 ± 6.8	1.0(0.5 ~ 2.0)	208 ± 47	8.1 ± 1.5	334 ± 66
軽度障害 (n=8)	19.0 ± 5.0	1.7(0.5 ~ 3.0)	205 ± 40	8.2 ± 1.0	336 ± 63
中等度障害 (n=8)	22.8 ± 7.6	1.4(0.5 ~ 4.0)	277 ± 74 <sup>b)</sup>	10.5 ± 1.5 <sup>b)</sup>	258 ± 65 <sup>c)</sup>
重度障害 (n=1)	20.9	1.0	358	12.0	186

a) p = 0.051 (vs 正常肝機能被験者) Dunnett検定  
 b) p = 0.003 (vs 正常肝機能被験者) Dunnett検定  
 c) p = 0.051 (vs 正常肝機能被験者) Dunnett検定  
 t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)、CL<sub>R</sub>/F: 見かけの全身クリアランス

6) 腎機能障害患者における薬物動態 (海外データ)<sup>1)</sup>

中等度及び重度の腎機能障害患者<sup>\*</sup>にレミニール<sup>®</sup>8mg錠を単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、正常腎機能被験者と比較してAUC<sub>∞</sub>の増加、t<sub>1/2</sub>の延長、CL<sub>R</sub>の低下及び尿中排泄率の減少が認められた。なお、t<sub>max</sub>及びC<sub>max</sub>に差は認められなかった。

\* クレアチニンクリアランスを腎機能の指標とした正常腎機能被験者 (70mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上)、中等度 (60 ~ 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 及び重度 (3 ~ 29mL/min/1.73m<sup>2</sup>) の腎機能障害患者

正常腎機能被験者、中等度及び重度腎機能障害患者における単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ [平均値±S.D.]

腎機能	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL <sub>R</sub> (mL/min)
正常 (n=8)	38.7 ± 8.1	2.0(1.0 ~ 4.0)	419 ± 94	7.7 ± 1.7	71.8 ± 21.5
中等度障害 (n=8)	42.0 ± 8.5	1.5(0.5 ~ 2.1)	577 ± 212	10.5 ± 4.1	39.7 ± 18.0**
重度障害 (n=9)	43.0 ± 11.6	2.1(0.5 ~ 5.0)	698 ± 247***	11.9 ± 2.6***	19.9 ± 5.5***

\*\* : p < 0.01, \*\*\* : p < 0.001 (vs 正常腎機能被験者) ANOVA検定  
 t<sub>max</sub>: 中央値 (範囲)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響<sup>7)</sup>

健康成人男性にレミニール®4mg錠を空腹時又は食後に単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与では血漿中未変化体の $t_{max}$ にわずかな遅れがみられたが、 $C_{max}$ 及びAUCに差は認められなかったことから食事の影響はないと考えられた。

空腹時又は食後単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

[平均値±S.D., n=14]

	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時投与	23.5 ± 4.08	1.00 (0.50~2.00)	202 ± 43.6	7.4 ± 1.8
食後投与	21.8 ± 3.27	1.50 (0.50~4.00)	203 ± 37.0	7.4 ± 1.3
食後投与/空腹時投与比(%) <sup>a)</sup> (90% CI)	93 (86~101)	64 (19~110) <sup>b)</sup>	101 (97~105)	102 (95~108)

a) 最小二乗平均値の比、b)  $t_{max}$ は差(食後投与-空腹時投与)と90% CI  
 $t_{max}$ : 中央値(範囲)

2) 併用薬の影響

健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験より以下の結果が得られた。

①本剤が受ける影響を検討した報告(海外データ)

薬剤	結果
シメチジン <sup>25)</sup>	シメチジン800mgを3日間経口投与し、その2日目に本剤4mgを単回投与したときの本剤の $C_{max}$ 及び $t_{max}$ は、非併用時とほぼ同様の値を示したが、AUC <sub>∞</sub> は非併用時と比べ16%増加[投与群間の幾何平均値の比(シメチジン併用/非併用)]し、90% CIは80~125%の上限をわずかに逸脱した。
ラニチジン <sup>26)</sup>	ラニチジン300mgを3日間経口投与し、その2日目に本剤4mgを単回投与したとき、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
ケトコナゾール <sup>28)</sup>	本剤4mgを1~7日目に1日2回(8mg/日)反復経口投与し、その後8日目に1回投与し、その6~9日目にケトコナゾール200mg又はフラセボを1日2回反復経口投与した。ケトコナゾール併用投与により、定常状態時の本剤の $C_{max}$ 及びAUC <sub>∞</sub> はそれぞれ17%及び31%増加[投与群間の幾何平均値の比(ケトコナゾール併用/非併用)]し、 $t_{1/2}$ は若干延長した。本剤の尿中排泄率はケトコナゾール併用投与の影響を受けず、ケトコナゾール併用投与及び非併用とも投与量の約26%であった。
リスベリドン <sup>27)</sup>	本剤4、8及び12mgを1日2回1週間ごとの漸増法(1週間ごとに8mg/日ずつ増量)にて28日目まで反復経口投与し、その22~28日目にリスベリドンを0.5mg/1日2回併用投与した。本剤の薬物動態に、リスベリドン併用投与による影響は認められなかった。

②本剤が他剤に及ぼす影響を検討した報告(海外データ)

薬剤	結果
フルファリン <sup>29)</sup>	本剤12mgを1日2回(24mg/日)反復経口投与し、投与5日目にフルファリン25mgを単回投与したところ、フルファリンの薬物動態、プロトロンビン時間及び血漿蛋白結合率に、本剤併用投与による影響は認められなかった。
ジゴキシン <sup>29)</sup>	本剤12mgを1日2回(24mg/日)とジゴキシンの0.375mgを1日1回反復投与したところ、ジゴキシンの薬物動態に、本剤併用投与による影響は認められなかった。
ハロキセチン <sup>30)</sup>	ハロキセチンは1~3日目に10mg/1日2回、4~28日目に20mg/1日1回反復経口投与した。その8日目から本剤4、8及び12mgを1日2回、1週間ごとの漸増法(1週間ごとに8mg/日ずつ増量)にて32日目まで併用投与した。本剤に併用投与時の血漿中ハロキセチン濃度は、非併用時と比較して若干高く推移した。本剤8mg及び12mg/1日2回の併用投与により、ハロキセチンの $C_{max}$ はそれぞれ6%及び23%、AUC <sub>∞</sub> はそれぞれ10%及び16%増加[投与群間の幾何平均値の比(本剤併用/非併用)]した。
リスベリドン <sup>27)</sup>	本剤4、8及び12mgを1日2回1週間ごとの漸増法(1週間ごとに8mg/日ずつ増量)にて28日目まで反復経口投与し、その22~28日目にリスベリドンを0.5mg/1日2回併用投与した。本剤併用投与時のリスベリドン及び9-OH-リスベリドンのAUC <sub>∞</sub> は、非併用時と比べ、それぞれ10%増加及び約10%減少した。しかしながら、活性成分(未変化体リスベリドンと活性代謝物9-OH-リスベリドンの合算値)のAUC <sub>∞</sub> に本剤併用投与による影響はみられなかった。

$C_{max}$ : 定常状態における最高血漿中濃度、AUC<sub>∞</sub>: 定常状態における投与期間内のAUC

添付文書において「併用注意」に該当する薬剤については「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目7.相互作用)の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポリジェネレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因(国内・海外データ)<sup>31,32)</sup>

日本人及び外国人の健康被験者並びにアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験5試験に基づいた母集団における薬物動態解析の結果<sup>31)</sup>、血漿中薬物動態は2-コンパートメントモデルで説明することが可能であり、クレアチニンクリアランスが腎クリアランスに対し、体重及び年齢が代謝クリアランスに対し、影響因子となることが示唆された。

<海外データ><sup>32)</sup>

健康被験者及びアルツハイマー型認知症患者、計1089例を対象とした臨床試験15試験で測定された血漿中濃度に基づいた母集団薬物動態解析の結果、血漿中薬物動態は2-コンパートメントモデルで説明することが可能であり、クレアチニンクリアランス、体重、年齢及び肝機能障害の程度がクリアランスに対し、除脂肪体重及び年齢が分布容積に対し、影響因子となることが示唆された。

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
  - 「Ⅶ-1.-(6)母集団(ポリジェネレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因」の項を参照のこと。
- (2) 吸収速度定数(海外データ)<sup>31)</sup>
  - 日本人及び外国人の健康被験者並びにアルツハイマー型認知症患者を対象とした臨床試験5試験に基づいた母集団における一次吸収速度定数( $K_a$ )の推定値は1.86<sup>h<sup>-1</sup></sup>(個体間変動81.2%、時間間変動111%)であった。
- (3) バイオアベイラビリティ<sup>33)</sup>(海外データ)
  - 健康成人男性12例に本剤8mg(0.5mg/mL内用液)を空腹時に経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは88.5%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス  
(海外データ)<sup>33)</sup>

健康成人男性12例に本剤8mgを静脈内投与したときの全身クリアランス (CL) は 297 ± 70mL/minであった。

(6) 分布容積  
(海外データ)<sup>33)</sup>

健康成人男性12例に本剤8mgを静脈内投与したときの中央コンパートメントの分布容積 (Vc) は 57.4 ± 17.3L、定常状態におけるみかけの分布容積 (Vd<sub>ss</sub>) は 175 ± 23L、消失相におけるみかけの分布容積 (Vd<sub>β</sub>) は 182 ± 23Lであった。

(7) 血漿蛋白結合率  
(*in vitro*, 海外データ)<sup>34)</sup>

健康成人男性5例から採取した血漿を用い、平衡透析法で測定した血漿蛋白結合率は 17.8%であった。

3. 吸収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 吸収率<sup>35)</sup>

健康成人男性に<sup>3</sup>H-ガラランタミン 4 mgを単回経口投与したときの、尿中に排泄された放射能の割合から、ガラランタミンの吸収率は93.4%以上と推定された。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳門通過性<sup>36)</sup>

該当資料なし

該当資料なし

<参考：ラット、イヌ>

雌雄 Wistar ラットにガラランタミンを 4 及び 24 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、未変化体の脳/血漿中濃度比は、性別及び用量に関わらず同様の値を示した。また、雌雄ビーグル犬にガラランタミンを 08及び8mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、未変化体及びノルガラランタミンの脳/血漿中濃度比は性別に関わらず、それぞれ 3.7及び4.8であった。

雌雄 Wistar ラットにガラランタミン 4及び24 mg/kg/日を反復経口投与したときの28日目における投与約2時間後の未変化体の血漿中濃度並びに未変化体及びノルガラランタミンの脳内濃度 [平均値, n=2]

用量 (mg/kg/日)	定量化物質	性	血漿中濃度 (µg/mL)	脳内濃度 (µg/g)	脳/血漿中濃度比 <sup>a)</sup>
4	未変化体	雄	0.0950	0.173	1.82
		雌	0.165	0.261	1.58
		NOR	NM	0.0174	NE
24	未変化体	雄	0.883	1.428	1.62
		雌	1.258	2.075	1.65
		NOR	NM	0.125	NE
		雌	NM	0.104	NE

NE：推定せず、NM：測定せず、NOR：ノルガラランタミン、a) 脳/血漿中濃度比は平均濃度から推定

雌雄ビーグル犬にガラランタミン 0.8及び8mg/kg/日を反復経口投与したときの28日目における投与約24時間後の未変化体及びノルガラランタミンの血漿中濃度並びに脳内濃度 [平均値, n=2]

用量 (mg/kg/日)	定量化物質	血漿中濃度 (µg/mL)	脳内濃度 (µg/g)	脳/血漿中濃度比
8	未変化体	NOR	0.0096	NE
		未変化体	0.0235	3.7 <sup>b)</sup>
	NOR	0.0167	0.0758	4.8

BQL：定量下限未満 (< 0.002 µg/mL)、NE：推定せず、NOR：ノルガラランタミン、b) n=1

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠18日の雌性 Wistar ラットに<sup>3</sup>H-ガラランタミンを 2.5 mg/kgの用量で単回経口投与したとき、胎児は母体血液と同様の放射能濃度推移を示したことから、ガラランタミン由来化合物は胎児に移行するものの、胎児に蓄積する可能性は低いことが示された。

妊娠ラットに 2.5 mg/kgの<sup>3</sup>H-ガラランタミンを単回経口投与したときの不揮発性放射能の組織内濃度 (n=1/時点)

組織	組織内濃度 (µg eq/g)			
	0.5 hr	2 hr	8 hr	24 hr
母体血液	0.948	0.534	0.242	0.0153
乳腺	1.18	0.777	0.271	0.0701
脾	1.22	2.52	0.297	0.0413
子宮	NS	1.50	0.464	0.0334
卵巣	NS	NS	0.286	0.0227
胎盤	1.46	1.20	0.462	0.0312
羊水	NS	0.276	0.180	0.0107
胎膜	2.02	1.55	0.919	0.0718
胎児	0.659	0.567	0.240	0.0159

NS：採取せず

該当資料なし

<参考：ラット>

乳腺への移行が認められている。

該当資料なし

該当資料なし

<参考：ラット>

雌雄 Wistar ラットに<sup>3</sup>H-ガラランタミンを 25mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能及び未変化体の組織内分布パターンに顕著な性差は認められず、最高濃度は大部分の組織で投与後1時間以内で得られた。また、放射能は広範に分布し、特に肝臓及び腎臓で高い濃度推移を示したが、検討したすべての組織において投与96時間後には約0.02µg eq/g以下又は検出下限未満に減少した。





## Ⅳ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

該当しない

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるので、投与しないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

- 1) アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
- 2) 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
- 3) アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において、本剤の有効性は確認されていない。

(解説)

- 1)、3) 本剤の、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症に対する有効性については、国内外の臨床試験において確認されている。しかしながら、他の認知症性疾患に対する有効性については検討されていない。
- 2) 本剤が、アルツハイマー型認知症の病態そのものの進行に対して影響するかどうかについては、検討されていない。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- 1) 1日8mg投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として4週間を超えて使用しないこと。
  - 2) 中等度の肝障害患者<sup>注)</sup>では、4mgを1日1回から開始し少なくとも1週間投与した後、1日8mg(4mgを1日2回)を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。〔薬物動態〕の項参照
- 注) Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度 (B) の肝障害患者
- 3) 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
  - 4) 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

< OD錠 >

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

(解説)

- 1) 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症を対象とした海外臨床試験において、ADAS-cogによる認知機能評価で8mg/日投与群の有効性が16及び24mg/日投与群より低いことから、8mg/日は有効用量でないことが示されているため、8mg/日を4週間投与後、増量すること。

なお、本剤の投与を中断した後には再開するときは、消化器系副作用の発現を軽減するため、8mg/日から投与を開始し、4週間投与後に増量すること。

- 2) 中等度の肝障害のある患者では、本剤の全身クリアランス (CL/F) の低下及び $t_{1/2}$ の延長が認められたことから、本剤の血中濃度上昇による作用の増強のおそれがあるため設定した。

- 3) 一般に、悪心、嘔吐等の消化器症状は、食後に投与することで軽減される可能性があるため、食後に投与すること。また、悪心、嘔吐等の消化器系副作用が発現する可能性があること及び高齢の患者が多いことから、本剤服用中は十分に水分を摂取し、脱水症状を予防すること。

なお、本剤の薬物動態試験において、本剤を健康成人に4mg単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与では $t_{max}$ にわずかな遅れがみられたが、 $C_{max}$ とAUCには差は認められなかった。

- 4) アルツハイマー型認知症患者では、疾患の特性上、患者本人が服薬の管理を行うことが困難な場合があるため、飲み忘れ、過量投与等避けるため、家族等が注意深く保管・管理するべきことを指導すること。

< OD錠 >

OD錠は、口腔内で唾液により崩壊するため、水なしでの服用が可能だが、口腔粘膜から吸収されなため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

なお、寝たままの状態服用したとき、咽頭内に詰まる可能性があるため、寝たままの状態では水で飲み込むこと。

- 1) 本剤は、コリン作動性作用により以下に示す患者に対して症状を誘発又は増悪する可能性があるため、慎重に投与すること。

(1) 洞不全症候群、心房内及び房室接合部伝導障害等の心疾患のある患者〔迷走神経刺激作用により徐脈あるいは不整脈を起こす可能性がある。〕

(2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者、非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与中の患者、消化管閉塞のある患者又は消化管手術直後の患者〔胃腸分泌の促進及び消化管運動の促進により症状が悪化する可能性がある。〕

(3) 下部尿路閉塞のある患者、又は膀胱手術直後の患者〔症状が悪化する可能性がある。〕

(4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣発作を誘発する可能性がある。また、アルツハイマー型認知症に伴い、痙攣発作がみられることがある。〕

(5) 気管支喘息又は閉塞性肺疾患の既往歴のある患者〔気管支平滑筋の収縮及び気管支粘液分泌の亢進により症状が悪化する可能性がある。〕

(6) 錐体外路障害 (パーキンソン病、パーキンソン症候群等) のある患者〔線条体のコリン系神経を亢進することにより、症状を誘発又は増悪する可能性がある。〕

2) 肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (用法・用量に関連する使用上の注意)、「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照)〕

3) 腎障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 (重要な基本的注意)、「薬物動態」の項参照)〕

(解説)

- 1) 本剤がコリン作動性作用を有することから、コリン作動性作用により症状が誘発又は悪化することが考えられる疾患や患者の状態について注意喚起している。

コリン作動性神経の刺激に伴い、以下の作用が認められる。

心 臓：拍動数の減少、収縮力減少

消化管：消化管運動促進、胃腸分泌促進

膀胱：収縮

呼吸器：肺・気管支平滑筋の収縮、気管支分泌亢進

その他：痙攣発作の誘発、ドパミン作動性神経系とコリン作動性神経系の不均衡による錐体外路症状の悪化

- 2) 本剤は、主に肝においてCYP2D6及びCYP3A4により代謝されることから、肝障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し本剤の作用が増強するおそれがあるため、慎重投与とした。 (用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由) の項参照)

- 3) 本剤の体内からの消失は腎排泄の寄与が大きいと考えられることから、腎障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇し本剤の作用が増強するおそれがあるため、慎重投与とした。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 本剤の投与により、徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがある。特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。
- 2) 他剤の認知症疾患との鑑別診断に留意すること。
- 3) アルツハイマー型認知症患者では運動能力や機械操作能力が徐々に低下し、また、本剤の投与によりめまい、眠気が起こる可能性がある。本剤投与中の患者（特に投与開始の数週間）には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意するよう指導すること。
- 4) アルツハイマー型認知症患者では、体重減少が認められることがある。また、本剤を含むコリンエステラーゼ阻害剤において、体重減少が報告されているので、治療中は体重の変化に注意すること。
- 5) 本剤投与で効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。
- 6) 重度の肝障害患者（Child-Pugh分類を肝機能の指標とした重度（C）の肝障害患者）では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 7) 重度の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 9mL/分未満）では、投与経験がなく、安全性が確立していないため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。
- 8) 他剤のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬（ドネペジル等）と併用しないこと。

（解説）

- 1) 本剤のコリン作動性作用により、迷走神経が刺激され、徐脈、不整脈等が発現する可能性がある。特に、心疾患や電解質異常のある患者では、重篤な不整脈を起こす可能性があるため、慎重に投与すること。「慎重投与内容とその理由」及び「重大な副作用と初期症状」の項を参照)
- 2) 本剤は、アルツハイマー型認知症以外の認知症疾患に対する有効性は確立していないため、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ投与すること。
- 3) アルツハイマー型認知症患者においては、運動能力や機械操作能力が低下する可能性がある。また、本剤の国内臨床試験において、副作用として浮動性めまい 4.7% (35/744例)、意識消失 0.7% (5/744例)、傾眠 0.7% (5/744例) が認められているため、運転や機械操作への影響が懸念される。自動車の運転等危険を伴う機械の操作には注意するよう指導すること。
- 4) アルツハイマー型認知症患者においては、一般的に体重減少が認められている<sup>41)</sup>。また、コリン作動性作用を有する薬剤では、体重減少が認められており、本剤の国内臨床試験においても体重減少の副作用が48% (36/744例) 認められている。本剤投与中は、体重の変化に注意すること。  
7%以上の体重減少が認められた症例の多くには、悪心、嘔吐、下痢、食欲不振等の副作用が併発しており、体重減少の多くは、これらの副作用の発現による二次的な事象であると考えられた。
- 5) 本剤により認知機能の改善等の効果が認められない場合には、他剤への変更を考慮するなど、漫然と投与しないこと。
- 6) 「用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」及び「慎重投与内容とその理由」の項を参照。
- 7) 特に重度の腎障害を有するクレアチニンクリアランス 9mL/分未満の患者においては、本剤の使用経験がないため、本剤の投与が必要であると判断される場合以外は、投与しないこと。「慎重投与内容とその理由」の項を参照)

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

8) 本剤とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤の併用により、コリン作動性作用が相加的に増強され、副作用が発現する可能性があるため、原則として併用しないこと。

本剤は主として薬物代謝酵素 CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝される（「Ⅲ. 薬物動態」に関する項目）の項を参照。

該当しない

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 アセチルコリン ベタネコリン アクラトニウム等 コリンエステラーゼ阻害剤 ネオスチグミン等	コリン作動作用が増強され、著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	本剤とこれらの薬剤の併用による作用が相加的に増強される。
スキサメトニウム	麻酔時のスキサメトニウムの筋弛緩作用が増強される可能性がある。	本剤が、スキサメトニウムの筋弛緩作用を増強する。
ジゴキシン β遮断剤 プロプラノロール アテノロール カルベジロール等	著しい心拍数の低下等がおこる可能性がある。	伝導抑制作用が相加的に増強される。
抗コリン剤 アトロピン フチルスコポラミン トピロキシンエニジル ヒペリデン等	相互に作用が弱化する可能性がある。	本剤とこれらの薬剤の作用が、相互に拮抗する。
アミトリプチリン フルボキサミン ハロキセチン <sup>40)</sup> キニジン等	本剤の血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐等がおこる可能性がある。	これらの薬剤の CYP2D6 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
イトラコナゾール <sup>42)</sup> 等		これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

（解説）

本剤は、主に CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝を受けるため、CYP2D6 又は CYP3A4 を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。これらの薬剤との併用には注意すること。

<コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬>

本剤とこれらの薬剤の併用によるコリン作動性作用が相加的に増強され、副作用が発現する可能性があるため、原則として併用しない。

なお、本剤とこれらの薬剤の併用における試験は実施されていない。

<スキサメトニウム>

本剤のコリン作動性作用により、スキサメトニウムの脱分極性筋弛緩作用が増強される可能性があるため、併用する場合には注意すること。

なお、本剤とスキサメトニウムの併用における試験は実施されていない。

＜ジコキシシ、β遮断剤＞

本剤のコリン作動性作用により、これらの薬剤の伝導抑制作用が増強され、心拍数の低下等がおこる可能性があるため、併用する場合には注意すること。  
なお、本剤とこれらの薬剤の併用における試験は実施されていない。

＜抗コリン剤＞

本剤のコリン作動性作用とこれらの薬剤の抗コリン作用が相互に拮抗し、作用が減弱する可能性があるため、併用する場合には注意すること。  
なお、本剤とこれらの薬剤の併用における試験は実施されていない。

＜アミトリアプリン、フルボキサミン、パロキセチン、パロキセチン、キニジン等＞

これらの薬剤のCYP2D6阻害作用により、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合には注意すること。

本剤とパロキセチンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化<sup>30)</sup>

本剤の用量	パロキセチンの用量	例数	本剤の薬物動態パラメータの変化率 (90%CI)	
			C <sub>min,ss</sub> <sup>(注1)</sup>	C <sub>max,ss</sub> <sup>(注2)</sup> / AUC <sub>0-24h</sub>
21日: 8mg 1日2回	1~3日: 10mg 1日2回	13	170	131
			(146~198)	(121~142)
28日: 12mg 1日2回	4~29日: 20mg 1日1回	12	177	137
			(147~213)	(126~149)

注1) 定常状態における最低血中濃度

注2) 定常状態における最高血中濃度

＜イトラコナゾール、エリスロマイシン等＞

これらの薬剤のCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害されて血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤とエリスロマイシンを併用投与したときの薬物動態パラメータの変化<sup>42)</sup>

本剤の用量	エリスロマイシンの用量	例数	本剤の薬物動態パラメータの変化率 (90%CI)	
			C <sub>min,ss</sub>	C <sub>max,ss</sub> / AUC <sub>0-24h</sub>
4mg 1日2回	500mg 1日4回	16	113	108
			(101~125)	(102~115)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例744例中431例(57.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主なものは、悪心111例(14.9%)、嘔吐92例(12.4%)、食欲不振62例(8.3%)、下痢46例(6.2%)、食欲減退40例(5.4%)、頭痛34例(4.6%)であった。(承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- (1) 失神 (0.1%)、徐脈 (1.1%)、心ブロック (1.3%)、QT延長 (0.9%)：失神、徐脈、心ブロック、QT延長等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 急性汎発性発疹性膿疱症 (頻度不明<sup>32)</sup>)：急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、多数の小膿疱等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) 肝炎 (頻度不明<sup>33)</sup>)：肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 横紋筋融解症 (頻度不明<sup>34)</sup>)：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については頻度不明とした。

(解説)

- 1) 国内臨床試験において、失神、徐脈、心ブロック、QT延長が報告されている。本剤の迷走神経刺激作用による徐脈、不整脈等の発現に十分注意すること。「(慎重投与内容とその理由)」及び「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項を参照)
  - 失神：国内二重盲検比較試験 (GAL-JPN-3 試験及び GAL-JPN-5 試験) において、失神の有害事象が、プラセボ群 0.3% (1/333 例)、24mg/日投与群 0.3% (1/320 例) 認められた。また、意識消失の有害事象が、プラセボ群 0.3% (1/333 例)、16mg/日投与群 0.6% (2/324 例) 認められた。これらの事象は、用量が高くなくなるほど発現頻度が高くなるという明らかな傾向は認められなかった。また、高度の事象は認められなかった。投与中止に至った失神は、プラセボ群 1 例であり、投与中止に至った意識消失はなかった。
  - 徐脈：国内二重盲検比較試験 (GAL-JPN-3 試験及び GAL-JPN-5 試験) において、徐脈の有害事象が、プラセボ群 0.6% (2/333 例)、16mg/日投与群 0.9% (3/324 例)、24mg/日投与群 1.6% (5/320 例) 認められた。用量の高い群ほど発現頻度が高く、また、高度の事象は認められなかった。投与中止に至った徐脈は、16mg/日投与群 0.3% (1/324 例)、24mg/日投与群 0.3% (1/320 例) であった。
- 2) 海外の市販後において、急性汎発性発疹性膿疱症が報告されている。
- 3) 国内臨床試験において、肝炎の報告はなかった。海外において市販後に自発報告された重篤な有害事象は、2000年3月1日から2010年2月28日までに、肝炎7例、胆汁うっ滞性肝炎3例、急性肝炎2例であった。
- 4) 国内市販後において、本剤の投与後に重篤な横紋筋融解症の報告症例が集積された。本剤投与中は、観察を十分に行い、「横紋筋融解症」の早期発見に留意し、異常所見が認められた場合には適切な処置を取ること。

(3) その他の副作用

5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>(注)</sup>
感染症および寄生虫症	鼻咽喉炎	咽部炎、尿路感染	
血液およびリンパ系障害	貧血	発疹、そう痒症、顔面浮腫	発疹、全身性皮疹、麻疹
過敏症		脱水	
代謝および栄養障害	食欲不振、食欲減退	激越、怒り、攻撃性、不安、譫妄、落ち着きのなさ、幻覚	うつ病、幻視、幻聴
精神障害	不眠症		
神経系障害	頭痛、浮動性のまぶしい	意識消失、傾眠、痙攣、体位性のめまい、振戦、アルツハイマー型認知症の悪化、パーキンソニズム	傾眠、眩暈、異常、過眠症、錯覚、錯体外露癖
眼障害			霧視
耳および迷路障害		上室性期外収縮	耳鳴
心臓障害		高血圧	
血管障害		低血圧	潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	
胃腸障害	悪心(14.9%)、嘔吐(12.4%)、下痢	腹痛、便秘、上腹部痛、胃不快感	胃炎、腸炎、消化不良、腸炎、腸炎、萎縮性胃炎、腹部不快感、レッチング
肝胆道系障害		肝機能異常	
皮膚および皮下組織障害		湿疹、皮下出血、多汗症、紅斑	
筋骨格系および結合組織障害		背部痛、筋力低下	筋硬縮
腎および尿路障害		頻尿、尿失禁、血尿	
全身障害および投与局所反応	倦怠感、異常感	無力症、発熱、胸痛、疲労、歩行障害	
臨床検査	体重減少、肝機能検査値異常、CK(CPK)増加、尿中白血球陽性、血圧上昇、血中アルブミン増加	尿中血陽性、血中トリグlicerid増加、尿中赤血球陽性、白血球増加、血中コレステロール増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中尿酸増加、心電図異常、総蛋白減少	
傷害、中毒および処置合併症	転倒・転落		

(注) 市販後の国内報告あるいは外国で報告された副作用については頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽

安全性評価症例数 副作用発現例数 (%)	744 例 431 (57.9)
<b>副作用の種類</b>	<b>発現例数 (%)</b>
感染症および寄生虫症	28 (3.8)
鼻咽喉炎	10 (1.3)
膀胱炎	5 (0.7)
尿路感染	5 (0.7)
肺炎	2 (0.3)
体部白癬	1 (0.1)
気管支炎	1 (0.1)
胃腸炎	1 (0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)
インフルエンザ	1 (0.1)
爪真菌症	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.1)
手白癬	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(乳腺およびポリープを含む)	2 (0.3)
胃腸第0期	1 (0.1)
大腸癌	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	13 (1.7)
貧血	12 (1.6)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)
代謝および栄養障害	109 (14.7)
食欲不振	62 (8.3)
食欲減退	40 (5.4)
脱水	3 (0.4)
低カリウム血症	2 (0.3)
糖尿病	1 (0.1)
痛風	1 (0.1)
高血糖	1 (0.1)
高尿酸血症	1 (0.1)
高脂血症	1 (0.1)
<b>精神障害</b>	<b>43 (5.8)</b>
不眠症	14 (1.9)
激越	6 (0.8)
怒り	6 (0.8)
攻撃性	5 (0.7)
不安	5 (0.7)
譫妄	3 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)
落ち着きのなさ	3 (0.4)
妄想	2 (0.3)
摂食障害	2 (0.3)
幻覚	2 (0.3)
徘徊癖	2 (0.3)
抑うつ症状	2 (0.3)
異常行動	2 (0.3)
幻嗅	1 (0.1)
パニック反応	1 (0.1)
ねごと	1 (0.1)
感情不安定	1 (0.1)
<b>神経系障害</b>	<b>96 (12.9)</b>
頭痛	34 (4.6)
浮動性のめまい	33 (4.4)
意識消失	5 (0.7)
痙攣	4 (0.5)
体位性のめまい	4 (0.5)
傾眠	4 (0.5)
振戦	4 (0.5)
アルツハイマー型認知症	3 (0.4)
アルツハイマー型認知症、妄想を伴う	2 (0.3)
ジスキネジー	2 (0.3)
パーキンソニズム	2 (0.3)
一過性脳虚血発作	2 (0.3)
意識妄状状態	1 (0.1)
運動緩慢	1 (0.1)
脳出血	1 (0.1)
脳梗塞	1 (0.1)
片麻痺	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.1)
片頭痛	1 (0.1)
ヘルペス後神経痛	1 (0.1)
鎮静	1 (0.1)
失神	1 (0.1)
脳間神経痛	1 (0.1)
発熱出血	1 (0.1)
<b>眼障害</b>	<b>3 (0.4)</b>
白内障	1 (0.1)
結膜出血	1 (0.1)
眼のアレルギー	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
乾燥	1 (0.1)	乾癢	1 (0.1)
疲労	1 (0.1)	発疹	1 (0.1)
歩行障害	2 (0.3)	筋骨格系および結合組織障害	19 (2.6)
末梢性浮腫	2 (0.3)	背骨痛	3 (0.4)
胸部不快感	1 (0.1)	関節痛	2 (0.3)
顔面浮腫	1 (0.1)	筋力低下	2 (0.3)
冷感	1 (0.1)	筋痛	2 (0.3)
易刺激性	1 (0.1)	関節炎	1 (0.1)
足のもつれ	1 (0.1)	頸部痛	1 (0.1)
<b>臨床検査</b>	<b>116 (15.6)</b>	骨性線症	1 (0.1)
体重減少	35 (4.7)	四肢痛	1 (0.1)
肝機能検査値異常	24 (3.2)	姿勢異常	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (2.7)	関節リウマチ	1 (0.1)
尿中白血球陽性	12 (1.6)	重感	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	10 (1.3)	筋骨格系胸痛	1 (0.1)
血圧上昇	10 (1.3)	筋骨格硬直	1 (0.1)
心電図 QT 延長	7 (0.9)	四肢不快感	1 (0.1)
尿中血陽性	6 (0.8)	<b>腎および尿路障害</b>	<b>19 (2.6)</b>
血中トリグリセリド増加	4 (0.5)	尿失禁	4 (0.5)
尿中赤血球陽性	4 (0.5)	頻尿	3 (0.4)
白血球数増加	4 (0.5)	血尿	2 (0.3)
血中コレステロール増加	3 (0.4)	急性腎不全	2 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.4)	腎機能障害	2 (0.3)
血中カリウム減少	3 (0.4)	尿管結石	1 (0.1)
血圧低下	3 (0.4)	尿管切迫	1 (0.1)
血中尿酸増加	3 (0.4)	夜間頻尿	1 (0.1)
心電図異常	3 (0.4)	多尿	1 (0.1)
総蛋白減少	3 (0.4)	蛋白尿	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	2 (0.3)	非感染性膀胱炎	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	2 (0.3)	<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>3 (0.4)</b>
赤血球数減少	2 (0.3)	良性前立腺肥大症	1 (0.1)
血中アルブミン減少	1 (0.1)	不正子宮出血	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)	性器出血	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	<b>全身障害および投与局所障害</b>	<b>49 (6.6)</b>
血中カリウム増加	1 (0.1)	倦怠感	17 (2.3)
血中尿酸増加	1 (0.1)	異常感	9 (1.2)
心電図 QRS 群延長	1 (0.1)	無力症	5 (0.7)
心電図 QT 短縮	1 (0.1)	発熱	5 (0.7)
心電図 ST 部分異常	1 (0.1)	胸痛	3 (0.4)
心電図 ST 部分下隆	1 (0.1)		

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
嘔吐	92 (12.4)	嘔吐	92 (12.4)
下痢	46 (6.2)	下痢	46 (6.2)
便秘	16 (2.2)	便秘	16 (2.2)
腹痛	15 (2.0)	腹痛	15 (2.0)
上腹部痛	10 (1.3)	上腹部痛	10 (1.3)
胃不快感	10 (1.3)	胃不快感	10 (1.3)
胃炎	6 (0.8)	胃炎	6 (0.8)
腹部膨満	4 (0.5)	腹部膨満	4 (0.5)
消化不良	4 (0.5)	消化不良	4 (0.5)
胃潰瘍	4 (0.5)	胃潰瘍	4 (0.5)
腸炎	3 (0.4)	腸炎	3 (0.4)
萎縮性胃炎	3 (0.4)	萎縮性胃炎	3 (0.4)
菌類	2 (0.3)	菌類	2 (0.3)
胃腸障害	2 (0.3)	胃腸障害	2 (0.3)
裂孔ヘルニア	2 (0.3)	裂孔ヘルニア	2 (0.3)
逆流性食道炎	2 (0.3)	逆流性食道炎	2 (0.3)
腹部不快感	1 (0.1)	腹部不快感	1 (0.1)
口内乾燥	1 (0.1)	口内乾燥	1 (0.1)
おくび	1 (0.1)	おくび	1 (0.1)
便失禁	1 (0.1)	便失禁	1 (0.1)
出血性胃潰瘍	1 (0.1)	出血性胃潰瘍	1 (0.1)
筋肉炎	1 (0.1)	筋肉炎	1 (0.1)
血便排泄	1 (0.1)	血便排泄	1 (0.1)
イレウス	1 (0.1)	イレウス	1 (0.1)
口腔内不快感	1 (0.1)	口腔内不快感	1 (0.1)
癩病	1 (0.1)	癩病	1 (0.1)
レッチング	1 (0.1)	レッチング	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	蕁麻疹	1 (0.1)
消化管運動低下	1 (0.1)	消化管運動低下	1 (0.1)
肛門脱	1 (0.1)	肛門脱	1 (0.1)
<b>肝胆系障害</b>	<b>4 (0.5)</b>	<b>肝胆系障害</b>	<b>4 (0.5)</b>
肝機能異常	3 (0.4)	肝機能異常	3 (0.4)
胆石症	1 (0.1)	胆石症	1 (0.1)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>17 (2.3)</b>	<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>17 (2.3)</b>
湿疹	7 (0.9)	湿疹	7 (0.9)
皮下出血	4 (0.5)	皮下出血	4 (0.5)
紅斑	2 (0.3)	紅斑	2 (0.3)
水疱	1 (0.1)	水疱	1 (0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)
多汗症	1 (0.1)	多汗症	1 (0.1)
そう痒症	1 (0.1)	そう痒症	1 (0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
緑内障	1 (0.1)	緑内障	1 (0.1)
硝子体浮遊物	1 (0.1)	硝子体浮遊物	1 (0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>4 (0.5)</b>	<b>耳および迷路障害</b>	<b>4 (0.5)</b>
回転性めまい	2 (0.3)	回転性めまい	2 (0.3)
耳痛	1 (0.1)	耳痛	1 (0.1)
耳不快感	1 (0.1)	耳不快感	1 (0.1)
<b>心臓障害</b>	<b>47 (6.3)</b>	<b>心臓障害</b>	<b>47 (6.3)</b>
心ブロック	10 (1.3)	心ブロック	10 (1.3)
心室性期外収縮	9 (1.2)	心室性期外収縮	9 (1.2)
徐脈	8 (1.1)	徐脈	8 (1.1)
上室性期外収縮	7 (0.9)	上室性期外収縮	7 (0.9)
心房細動	5 (0.7)	心房細動	5 (0.7)
動悸	3 (0.4)	動悸	3 (0.4)
狭心症	2 (0.3)	狭心症	2 (0.3)
洞性不整脈	2 (0.3)	洞性不整脈	2 (0.3)
洞性頻脈	2 (0.3)	洞性頻脈	2 (0.3)
左室肥大	2 (0.3)	左室肥大	2 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	急性心筋梗塞	1 (0.1)
心房細動	1 (0.1)	心房細動	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)	心筋梗塞	1 (0.1)
上室性頻脈	1 (0.1)	上室性頻脈	1 (0.1)
<b>血管障害</b>	<b>15 (2.0)</b>	<b>血管障害</b>	<b>15 (2.0)</b>
高血圧	10 (1.3)	高血圧	10 (1.3)
血圧変動	2 (0.3)	血圧変動	2 (0.3)
動脈血栓症	1 (0.1)	動脈血栓症	1 (0.1)
低血圧	1 (0.1)	低血圧	1 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.1)	起立性低血圧	1 (0.1)
<b>呼吸器 胸部および縦隔障害</b>	<b>15 (2.0)</b>	<b>呼吸器 胸部および縦隔障害</b>	<b>15 (2.0)</b>
咳嗽	4 (0.5)	咳嗽	4 (0.5)
喘息	2 (0.3)	喘息	2 (0.3)
鼻出血	2 (0.3)	鼻出血	2 (0.3)
鼻閉	1 (0.1)	鼻閉	1 (0.1)
咽喉炎疼痛	1 (0.1)	咽喉炎疼痛	1 (0.1)
嚥下性肺炎	1 (0.1)	嚥下性肺炎	1 (0.1)
湿性咳嗽	1 (0.1)	湿性咳嗽	1 (0.1)
呼吸不全	1 (0.1)	呼吸不全	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)	上気道の炎症	1 (0.1)
咽喉痛不快感	1 (0.1)	咽喉痛不快感	1 (0.1)
<b>胃腸障害</b>	<b>212 (28.5)</b>	<b>胃腸障害</b>	<b>212 (28.5)</b>
悪心	111 (14.9)	悪心	111 (14.9)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
心電図T波振幅減少	1 (0.1)	心電図ST-T変化	1 (0.1)
心電図T波逆転	1 (0.1)	硬直血陽性	1 (0.1)
尿中プロトン糖陽性	1 (0.1)	検査、中毒および如置合併症	18 (2.4)
好中球数増加	1 (0.1)	転倒・転落	17 (2.3)
血小板数減少	1 (0.1)	大腿骨頸部骨折	1 (0.1)
体重増加	1 (0.1)	挫傷	1 (0.1)
尿中蛋白陽性	1 (0.1)	創傷	1 (0.1)
心電図PR延長	1 (0.1)		

(承認集計)

(解説)

<胃腸障害(悪心、嘔吐)>

発現機序：本剤のコロナリオン作用性作用によるものと考えられる。

発現時期：国内第Ⅲ相試験では、投与開始時(1週目)、及び増量直後(5週目、9週目)

の発現率が高く、その後低下している。

重症度：国内第Ⅲ相試験において、高度の悪心は24mg/日群で1例認められ、高度の嘔吐は認められなかった。

対処法：程度に応じて、本剤の減量又は休薬、制吐剤の投与など、適切な処置を行うこと。

なお、国内第Ⅲ相試験で、最も多く使用された薬剤はドンペリドンであり、各群

のドンペリドンの併用例数及び併用件数は、16mg/日群で10例(31%)、30件、

24mg/日群で26例(81%)、64件であった。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

9. 高齢者への投与

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

11. 小児等への投与

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

13. 過量投与

該当資料なし

「Ⅲ-2 禁忌内容とその理由」の項を参照のこと。

本剤の適応症であるアルツハイマー病認知症の患者の多くが高齢者であり、本剤の有効性・安全性が確認された軽度及び中等度のアルツハイマー病認知症患者には高齢者が多く含まれていた。

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。〕

2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。〔ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳腺への移行が認められている。〕

(解説)

1) 動物実験(ラット、ウサギ)で確否形性は認められていないが、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性については検討されていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

2) 本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明だが、ラットにおいて乳腺への移行が認められており<sup>37)</sup>、乳汁への移行が示唆されたことから、本剤投与中は授乳を避けること。

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

本剤は、小児に対する使用経験がないため、安全性は確立していない。

該当しない

徴候、症状：

他のコロナリオン作用薬の過量投与時と同様に、筋力低下又は筋繊維束収縮に加え、重度の悪心、嘔吐、消化管痙攣、流涎、流涎、排尿、排便、発汗、徐脈、低血圧、虚脱及び痙攣等の副作用が発現する可能性がある。呼吸筋の弛緩により、死に至る可能性もある。

処置：

一般的な支持療法を行う。症状に応じて、アトロピン等の抗コリン剤の投与を行う。本剤及びその代謝物が、透析(血液透析又は血液濾過)により除去できるかどうかは不明である。

(解説)

本剤を過量投与したとき、コロナリオン作用性の過剰発現に基づく副作用が発現する可能性がある。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 14. 適用上の注意

<p>&lt;錠、OD錠&gt;  <b>薬剤交付時：</b>                  PTPシートの薬剤はPTPシートから取り出し服用するよう指導すること。[PTPシート                  の誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等                  の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>&lt;OD錠&gt;  <b>服用時：</b>                  (1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能                  である。また、水で服用することもできる。                  (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。  <b>&lt;内用液&gt;</b>  <b>投与経路：</b>内服用にのみ使用すること。  <b>薬剤交付時：</b>分包装においては、包装のまま服用しないように指導すること。</p>
--

(解説)

<錠、OD錠>

PTP包装に共通の注意事項である。

誤飲の要因として、外出のためにあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に  
 注意がほかに向けられたことに起因するケースが多く報告されている<sup>40)</sup>。

また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されてい  
 る<sup>40)</sup>。

<OD錠>

OD錠は、口腔内で唾液により崩壊するため、水なしでの服用が可能だが、口腔粘膜から  
 吸収されないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

なお、寝たままの状態では水で飲み込むこと、咽頭内に詰まる可能性があるため、寝たままの  
 状態では水で飲み込むこと。

該当しない

該当しない

### 15. その他の注意

### 16. その他

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
- (2) 副次的薬理試験
- (3) 安全性薬理試験<sup>45)</sup>

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照のこと。

該当資料なし

カラントタミンの一般薬理作用一覧表

評価項目	試験系	投与量(経口)	結果
一般症状・行動・ 体温 (Inwinの変法)	CD-1 マウス (n=6)	0.4, 1.6, 4mg/kg(経口)	0.4mg/kg以上：振戦/身震い、 身づくろい行動の減少、立毛、肛門位、 直腸温の有意な低下。 1.6mg/kg以上：自発運動量の減少。 4mg/kg：驚愕反応の減少、呼吸数 の減少、握力の低下。
<b>中枢神経系</b>			
自発運動量	CD-1 マウス (n=6)	0.4, 1.6, 4mg/kg(経口)	作用なし。
睡眠(ヘキソバル ヒタール誘発)			
興奮(ベンチレン テトラゾール誘発)			
脳波	Wistar ラット (n=8~9)	0.63, 2.5, 10, 20 mg/kg(経口)	明期(非活動期) 0.63mg/kg以上：徐波睡眠の短縮。 2.5mg/kg：覚醒時間の延長、レム 睡眠の延長。 10mg/kg：覚醒時間の延長、レム 睡眠は短縮後に延長、覚醒時脳波 パワーの低下。 20mg/kg：覚醒時間の延長、レム 睡眠の短縮時脳波パワーの低下。
鎮痛作用 (Tail-flick法)	SDラット (n=6)	0.8, 2.4, 8mg/kg(皮下)	暗期(活動期) 2.5mg/kg以上：脳波パワーの低下。 8mg/kg：振戦及び流涎を伴う鎮痛 作用 <sup>*1)</sup> 。
<b>呼吸・循環器系</b>			
HERG電流(ホー ルセルバッチクラ ンプ法) <sup>*2)</sup>	HEK293 <sup>*3)</sup>	0.3, 3, 30μmol/L ( <i>in vitro</i> )	30μmol/L：Ikの軽度抑制。
活動電位/ラメータ (微小電極法)	摘出 モルモット 乳頭筋 ( <i>in vitro</i> )	0.01, 0.1, 1, 10μmol/L	作用なし。
	摘出ウサギ プルキンエ 線維 ( <i>in vitro</i> )	1, 3, 10μmol/L	
心血管系/ラメータ 及び心電図	モルモット (麻酔下) (n=7)	0.08, 0.16, 0.32, 0.63, 1.25, 5mg/kg を15分間隔で累 量投与(総投与量 7.4mg/kg)(静脈 内)	0.32mg/kg：心室性期外収縮(1/7例)。 5mg/kg：心拍数の低下及びQT間隔 の延長。

\*1：この鎮痛作用は、アロキニン(オピオイド受容体拮抗薬)によって拮抗されなかったことから、オピオイド受  
 容体拮抗薬に作用せず、カラントタミンの生体作用(鎮痛及び流涎)による形態と考えられた。

\*2：ホルセルバッチクランプ法は、*in vitro*でのHERG電流測定法。

\*3：HEK293：ヒト胎児腎細胞株



評価項目	試験系	投与量 (経路)	結果
呼吸・循環器系			
心電図パラメータ及び心電図	ビーグル犬 (無麻酔下) (n=2~9)	0.31, 0.63, 1.25, 2.5mg/kg (経口)	0.31mg/kg: 拡張期血圧及びLV dP/dt minの一過性の軽度増加、嘔吐、振戦、趾め行動及び吐気。 0.63mg/kg: 趾め行動、尿外呼吸 (1/7例)。 嘔吐、趾め行動及び嘔吐。 1.25mg/kg: 心拍数及び心拍出量の低下、拡張期血圧、収縮期血圧、LV dP/dt max 及び全身血管抵抗の増加、QTc 間隔の短縮及び心臓左室壁厚 (2/4例)、趾め行動、あくび、嘔吐及び吐気。 2.5mg/kg: 心臓左室壁厚 (1/2例)、振戦、嘔吐、吐気及び吐気。
心電図パラメータ、心電図及び呼吸系	ビーグル犬 (麻酔下) (n=1~3)	0.08, 0.24, 0.4, 0.8, 2.4mg/kg (静脈内)	0.24mg/kg: 一過性の平均血圧の低下、呼吸数の増加を伴う1回換気量の低下及び分時換気量の増加。 0.4mg/kg: 一過性の平均血圧の低下、呼吸数の増加を伴う1回換気量の低下及び分時換気量の増加、一過性の心拍数及びLV dP/dt maxの低下。 0.8及び2.4mg/kg: 呼吸不全及び種差血を伴う死亡 (各用量とも1/1例)。
活動電位パラメータ、心電図パラメータ、心電図及び呼吸系	ビーグル犬 (麻酔下) (n=6)	0.04, 0.08, 0.16, 0.32, 0.63, 1.25 mg/kg を30分間隔で数回投与 (総投与量: 2.48mg/kg) (静脈内)	0.04及び0.08mg/kg: 心拍数の低下。 0.08mg/kg以上: 収縮期動脈圧の増加。 0.04~0.32mg/kg: 収縮期肺動脈圧の増加。 0.16mg/kg以上: LV dP/dt minの増加。 1.25mg/kg: APD <sub>70c</sub> , APD <sub>50c</sub> <sup>4)</sup> 及びQTc 間隔の短縮。 0.32mg/kg以上: 心拍数、気道抵抗及び呼吸仕事量の増加並びに酸血症、血圧及び肺動コンプライアンスの低下 (2/6例)。
自律神経系及び平滑筋			
各種アゴニスト (ACh, ヒスタミン, BaCl <sub>2</sub> ) 誘発収縮	摘出モルモット	0.16, 0.4, 0.8µg/mL	0.16µg/mL以上: 自発収縮を增強。 0.4µg/mL: ヒスタミン誘発収縮を增強。
電気刺激及び各種カルバコール誘発収縮	摘出ウサギ膀胱	0.1~100µmol/L	電気刺激及びACh 誘発収縮を濃度依存的に增強。
消化器系			
胃酸分泌及び腸管内輸送能	SD ラット (n=6)	0.4, 1.6, 4 mg/kg (十二指腸内又は経口)	作用なし。
水及び電解質代謝	SD ラット (n=6)	0.4, 1.6, 4 mg/kg (経口、生理食塩水負荷下)	作用なし。
出血時間	CD-1 マウス (n=6)	0.4, 1.6, 4 mg/kg (経口)	1.6mg/kg以上: 出血時間の短縮。

\* 4: APD: 遅動電位持続時間

評価項目	試験系	投与量 (経路)	結果
In vitro 受容体結合試験			
各種受容体及びチャネル*に対する結合能	マウス細胞、ラット脳、ラット脳、モルモット脳、ヒト運送子発現型、ヒト血小胞	0.001~10µmol/L (in vitro)	オピオイド受容体に対し弱い親和性 (K <sub>i</sub> 値: 1.5µmol/L)。その他の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対しては作用なし。

\* 5: 受容体 (アドレナリンα, アドレナリンβ, D<sub>1</sub>ドミン, セロトニン, ヒスタミンH<sub>1</sub>, ヒスタミンH<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>アドレナリン受容体, α<sub>2</sub>アドレナリン受容体, β<sub>1</sub>アドレナリン受容体, β<sub>2</sub>アドレナリン受容体, γ<sub>1</sub>アドレナリン受容体, γ<sub>2</sub>アドレナリン受容体, GABA<sub>A</sub>受容体, イオンチャネル (カルシウム及びナトリウム、モノアミントランスポーター、ニコチン、セロトニン)、トランスポート

該当資料なし

#### (4) その他の薬理試験

#### 2. 毒性試験

##### (1) 単回投与毒性試験<sup>46)</sup>

動物種 (n)	投与量 (経路)	観察期間	結果	臓器の致死量
Swiss-Webster マウス (雄雌各5例、12mg/kg 群の各々2例)	1.6, 4, 12, 36 mg/kg (経口)	15日	4mg/kg: 自発運動の低下。 12mg/kg以上: 自発運動の低下、振戦、流涎、流涎及び下腹部の汚れ。 36mg/kg: (雄雌)各5例中各々4例が死亡。腸代性痙攣及び雑毛の汚れ。 (上記所見は投与1日以内に回復)	36mg/kg
SD ラット (雄雌各5例、12mg/kg 群の各々2例)	1.6, 4, 12, 36 mg/kg (経口)	8日	4及び12mg/kg: (雌) 振戦。 36mg/kg: (雄雌) 振戦、流涎、色萎、流涎及び下腹部の汚れ。(雄) 軟便及び粘液便。(雌) 5例中1例が死亡。 (上記所見は投与1日以内に回復)	雄: 36mg/kg 超 雌: 36mg/kg
ビーグル犬 (雄雌各1例)	0.8, 4, 8mg/kg (経口)	8日	4mg/kg: 流涎、軟便及び粘液便。 8mg/kg: 振戦、嘔吐、軟便及び粘液便。 (上記所見は投与1日以内に回復)	8mg/kg 超

##### (2) 反復投与毒性試験<sup>47)</sup>

動物種 (n)	投与量 (経路)	投与期間	結果	無毒性量
SD ラット (雄雌各10例)	0.0, 4(12)*, 8mg/kg/日 (経口)	1カ月	影響は認められなかった。	12mg/kg/日
SD ラット (雄雌各50例、その他は各40例)	0, 1.6, 8, 16, 32mg/kg/日 (経口)	6カ月	(雄) 1例が試験65日に死亡。 (雄雌) 行動異常及び筋萎縮、カリウム及びフロリンの減少、カリウムの低下。(雌) アルブミンの増加。(雌) 下腹部の汚れ、グルコースの増加、唾液腺の腺房細胞肥大。 (雄雌) 多尿及び流涎、平均体重、体重増加量及び理髪量の減少。 (雄) 下腹部の汚れ、無機リンの減少、唾液腺の腺房細胞肥大。 (雌) 振戦、唾液腺量の増加。 (雄雌) 流涎及び色萎、(雄) 振戦、唾液腺量の増加。 (雌) 1例が試験132日に死亡、3例が試験187日に死亡。着色扁平上皮癌の減少。 (雄雌) 投与4週後の2週間における血漿中濃度 (C <sub>0</sub> ) 及び0時間から24時間までの血漿中濃度一時的曲線下面積 (AUC <sub>0-24</sub> ) は投与量に依存して増加。	1.6mg/kg/日
			トキシコキネティクス測定	

\* 投与2週間で毒性学的な影響が認められなかったため、投与16日から4mg/kg/日を12mg/kg/日に置き直した。

動物種 (n)	投与量 (経路)	投与期間	結果	無毒性量
SD ラット (♂, 32mg/kg/日は 雌雄各50例、その他は各40例)	0, 1.6, 8, 16, 32mg/kg/日 (経口)	12 カ月	(雄雌) 唾液腺に腺唇細胞肥大、 肺に浸染性マクロファージ増殖、 行動異常、筋萎縮及び下腿筋の 汚れ、平均体重、体重増加量 及び骨重量の減少、グルコース の増加及びカリウムの低下。 (雄) 無機リンの減少。(雌) 尿糖、 唾液腺重量の増加、白血球及び リンパ球の減少。(1 カ月間の 休薬により回復又は回復傾向)	1.6mg/kg/日
			(雄雌) 流涎、流涎及び多尿。(雄) 振戦、唾液腺重量の増加、アル ブミンの増加。(雌) 眼球突出 及び着色鼻汁、カリシウムの減少、 肺の黄褐色化、色素沈着 及び腹部浮腫。(雄) 2例が死亡、 1例が状態悪化のために切迫屠 殺、白血球及びリンパ球の減少、 着色鼻汁。(雌) 6例が死亡、無機 リンの減少。	
			投与50週後におけるC <sub>2</sub> 及び AUC <sub>0-24</sub> は投与量に依存して 増加。	0.8mg/kg/日
ビーグル犬 (雌雄各3例)	0, 0.8, 3.2, 9.6mg/kg/日 (経口)	1 カ月	(雄雌) 軽微な血管腫瘍。 (雌) 軟便/液状便。	0.8mg/kg/日
			(雄雌) 振戦、咳、血管拡張、嘔吐、 舌広めずり、膀胱に筋層の変性。	3.2mg/kg/日
			(雄雌) 流涎、行動異常及び平衡 障害。(雄) 胃筋層の慢性炎症、 努力性呼吸。	9.6mg/kg/日
ビーグル犬 (♂, 8mg/kg/日は 雌雄各11例、 その他は各8例)	0, 1.6, 4, 8mg/kg/日 (経口)	6 カ月	(雄雌) 自発運動の亢進、振戦、 線維索性収縮、流涎、流涎、下痢、 粘便。(雄) 軟便。 (雄) 尿失禁。 (雄) 血便。(雌) 軟便、カリシ ウム及び無機リンの減少。 (雄雌) 自発運動の低下、運動 失調、膀胱に筋層の巣状変性。 (雄) 減速呼吸、カリシウム及び 無機リンの減少、一過性の体重 増加量の減少。(雌) 嘔吐、努力性 呼吸、腸蠕動亢進、筋使直 (投与 初日のみ)、嘔吐、尿失禁、肝臓 重量の減少。	1.6mg/kg/日

(3) 生殖発生毒性試験<sup>4B)</sup>

動物種 (n)	投与量 (経路)	投与期間	結果	無毒性量
ビーグル犬 (♂, 8mg/kg/日は 雌雄各11例、 その他は各8例)	0, 1.6, 4, 8mg/kg/日 (経口)	12 カ月	(雄雌) 自発運動の亢進、振戦、 線維索性収縮、流涎、流涎、下痢 及び粘便。(雄) 軟便。 (雄) 尿失禁。 (雄) 血便。(雌) 軟便、カリシウム 及び無機リンの減少、子宮重量 の増加、子宮内胎児形成、黄体の 大型化を伴う子宮の過形成。	1.6mg/kg/日
			(雄雌) 自発運動の低下、運動失調 及び汚染呼吸。(雄) 一過性の 体重増加量の減少。(雌) 嘔吐及び 尿失禁、鼻汁、努力性呼吸、腸 蠕動亢進及び筋腫瘍 (投与初日 のみ)、子宮の液状による膨張、 膀胱の筋層の表状は多変性。	4mg/kg/日
			投与48/50週後におけるC <sub>2</sub> は 投与量に依存して増加。	8mg/kg/日
			トキシコ キネティ クス測定	

動物種	投与量 (経路)	投与期間	結果	無毒性量
SD ラット (雄雌各25例)	(雄) 交配 前60日間 及び交配期 間中 (雌) 交配 14日前～ 妊娠17日 まで	全投与群	(親動物) 生殖能に及ぼす 影響は認められなかった。 (胎児) 確奇性は認められ なかった。 (雄雌) 振戦並びに体重、 体重増加量及び骨重量の 減少。(胎児) 胸骨分節異常 の発現率増加。	8mg/kg以上
	0, 2, 8, 16mg/kg/日 (経口)	全投与群	(雄雌) 流涎。性周期の遅延 傾向が認められたが、交配 所要日数、交尾率及び受胎 胎率に影響はみられなかつ た。(雄) 1例が投与75日 に死亡 (嘔吐 (投与初日より 数日間))。	16mg/kg
胚・胎児 発生	妊娠 6～17日 0, 2, 16mg/kg/日 (経口)	SD ラット (雌24例)	(母動物) 妊娠第20日の 帝王切開の結果、生殖能に 及ぼす影響は認められな かった。(胎児) 確奇性は 認められなかった。 (母動物) 歩行失調、歩行 異常、外部刺激に対する 反応亢進、ヘットアップ振戦、 流涎、舌広めずり。体重、 体重増加量及び骨重量の 減少。(胎児) 頭頂間骨の 不完全骨化の発現率増加が 認められたが、全身性の 骨格への影響は認められな かった。	16mg/kg

# X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：レミニール®錠 4mg、錠 8mg、錠 12mg  
 レミニール®OD錠 4mg、OD錠 8mg、OD錠 12mg  
 レミニール®内用液 4mg/mL  
注）注意＝医師等の処方箋により使用すること

劇薬・処方箋医薬品<sup>(B)</sup>  
 劇薬・処方箋医薬品<sup>(B)</sup>  
 劇薬・処方箋医薬品<sup>(B)</sup>

有効成分：ガラタンミン臭化水素酸塩、毒薬

使用期限：3年（包装に表示、安定性試験に基づく）

室温保存

小児の手の届かない所に保管すること。  
 OD錠：高温多湿を避けて保管すること。  
 内用液：凍結を避けて保管すること。

「Ⅲ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」を参照のこと。

該当しない

レミニール®錠 4mg : 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)、100錠 (バラ)  
 レミニール®錠 8mg : 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)、100錠 (バラ)  
 レミニール®錠 12mg : 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)、100錠 (バラ)  
 レミニール®OD錠 4mg : 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)  
 レミニール®OD錠 8mg : 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)  
 レミニール®OD錠 12mg : 56錠 (14錠×4)、140錠 (14錠×10)  
 レミニール®内用液 4mg/mL : 分包装 1mL×56包、2mL×56包、3mL×56包

PTP包装

PTP：ポリ塩化ビニル、低密度ポリエチレン、高密度ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム箔

バラ包装

ボトル：白色の高密度ポリエチレン  
 キャップ：4mg錠：黄色の高密度ポリエチレン  
 8mg錠：桃色の高密度ポリエチレン  
 12mg錠：白色の高密度ポリエチレン

一次包装：PTP包装

ポリプロピレン、アルミニウム箔

二次包装：アルミビロ

アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

## 2. 有効期間又は使用期限

## 3. 貯法・保存条件

## 4. 薬剤取扱以上の注意点

- 薬品での取扱いについて
- 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

## 5. 承認条件等

## 6. 包装

## 7. 容器の材質

- レミニール®錠 4mg、錠 8mg、錠 12mg
- レミニール®OD錠 4mg、OD錠 8mg、OD錠 12mg

試験項目	動物種	投与期間 投与量(経路)	結果	無毒性量
胚・胎児発生	NZWウサギ(雌20例)	妊娠6～18日 0、4、12、28、40mg/kg/日(経口)	(母動物)妊娠28日の帝王切開の結果、生殖形及び胚数等は認められなかった。(胎児)生存胎数、胎重、胎長、胎頭径、胎心拍動数、胎心拍動数、胎後死に至る胎児体重量及び性比、外生殖器の発生、胎内臓及び胎後死に至る胎児の発生率は認められなかった。 (母動物)各群1例に流産が認められたが、その原因は用量依存性増加は認められなかった。	母動物の一般毒性：12mg/kg/日 母動物の一般毒性：40mg/kg/日 胎児：40mg/kg/日
出生前及び出生後の発生活動	SDラット(雌25例)	妊娠6日～分娩後20日 0、2、8、16mg/kg/日(経口)	(母動物) 胎動頻度、分娩率及び出生率に影響は認められなかった。(出生児) 生存率、一般状態、形態分化、感覚機能検査、学習、記憶、生殖能に影響は認められなかった。 (母動物) 胎動頻度、分娩率及び出生率に影響は認められなかった。 (出生児) 胎重増加量及び母動物の減少が胎重増加量に連動して認められた。	母動物の一般毒性：2mg/kg/日 母動物の一般毒性：16mg/kg/日 出生児：2mg/kg/日

\* 40mg/kg/日投与群のうち1例は、初回投与後に一般状態の悪化(振戦、痙攣、嘔吐、急速呼吸及び痙攣)により切迫早産したため、同投与群に1例を追加した。

後腸突然変異試験(ネズミチフス菌、大腸菌)、マウスリンファーマーTK試験(マウスリンファ細胞)、染色体異常試験(チャイニーズハムスター卵巣由来細胞)、小核試験(CD-1マウス)において、遺伝毒性は認められなかった。

CD-1マウスにガラタンミン0、2.5、5、10mg/kg/日を24ヶ月間経口投与した試験において腫瘍の発生率に増加は認められず、がん原性はないものと判断された。また、Wistarラットにガラタンミン0、2.5、10、30mg/kg/日を24ヶ月間経口投与した試験においては、10、30mg/kg/日群で下垂体腺腫の発生率の減少、雌性に乳腺腫瘍の発生率の減少、子宮及び子宮頸部の腺がん及びがんの発生率の増加が認められた。これらの所見は薬理作用により脳内アセチルコリン濃度が減少し、下垂体からのプロラクチン分泌が抑制され、血中プロラクチン濃度が減少した結果、エストロゲンが優位になったために生じたと考えられ、ラット特異的な所見であると判断された。

CD-1マウスを用いた逃避跳躍行動試験ではガラタンミン投与群では異常は認められず、退避症候である跳躍も認められなかったことから、身体依存性はないものと判断された。また、Wistarラットを用いた薬物弁別試験では、ガラタンミン投与によりフェンタニルに対する敏化及び拮抗作用を示さず、精神依存性はないものと判断された。

本薬の適用経路は経口投与であるため、局所刺激については評価しなかった。

## (4) その他の特殊毒性

- 遺伝毒性試験 (in vitro, マウス)<sup>(4a)</sup>
- がん原性試験 (マウス、ラット)<sup>(50)</sup>
- 依存性試験 (マウス、ラット)<sup>(51)</sup>

## 4) 局所刺激性試験

# Ⅺ. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Zhao, Q., et al.: J. Clin. Pharmacol., 42: 1002-1010, 2002 (J082656)
- 2) 深瀬広幸, 他: ガランタミンの薬物動態の検討(GAL-JPN-1 試験)(社内資料)(J900463)
- 3) 深瀬広幸, 他: 高齢者におけるガランタミンの薬物動態の検討 (GAL-JPN-2 試験)(社内資料)(J900464)
- 4) 安藤隆康, 他: ガランタミンの国内臨床第 III 相試験 (GAL-JPN-3 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900469)
- 5) 石田 亮, 他: ガランタミンの国内臨床第 III 相試験 (GAL-JPN-5 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900470)
- 6) 安藤隆康, 他: ガランタミンの国内臨床第 III 相長期投与試験 (GAL-JPN-4 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900471)
- 7) 塚本友子, 他: ガランタミンの薬物動態に対する食事の影響試験 (GAL-JPN-6 試験) (社内資料) (J900465)
- 8) 塚本友子, 他: ガランタミン OD 錠と錠剤の生物学的同等性試験 (INS023-JPN-01 試験) (社内資料) (J900466)
- 9) Janssen, T.J., et al.: ガランタミン内用液と錠剤の生物学的同等性試験 (GAL-NED-5 試験) (社内資料) (J900467)
- 10) Zhao, Q., et al.: J. Clin. Pharmacol., 42: 428-436, 2002 (J082663)
- 11) Levrone, J.C., et al.: 腎機能障害被験者におけるガランタミンの薬物動態の検討 (GAL-FRA-1 試験) (社内資料) (J900468)
- 12) Kershaw, P., et al.: ガランタミンの海外臨床第 III 相試験 (GAL-USA-10 試験) (社内資料、承認時評価資料) (J900472)
- 13) 中村 祐: 老年精神医学雑誌, 21: 685-694, 2010 (J083882)
- 14) Bartus, R.T., et al.: Science, 217: 408-417, 1982 (J041089)
- 15) Coyle, J.T., et al.: Science, 219: 1184-1190, 1983 (J085247)
- 16) Rakonczay, Z.: Acta. Biol. Hung., 54: 183-189, 2003 (J093769)
- 17) Peeters, D., et al.: ガランタミンの代謝物のコリンエステラーゼ阻害作用 (社内資料) (J900474)
- 18) Scheller, D., et al.: ガランタミンのラット脳内アセチルコリン濃度に対する作用 (社内資料) (J900475)
- 19) Megens, A.A.H.P., et al.: ガランタミンのクロロニジン誘発散瞳に対する作用 (社内資料) (J900476)
- 20) Grantham, C.J., et al.: ガランタミンのニコチン性アセチルコリン受容体に対する増強作用 (社内資料) (J900477)
- 21) Samochocki, M., et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 305: 1024-1036, 2003 (J082941)
- 22) Van Den Kieboom, G., et al.: ガランタミンの神経細胞保護作用 (社内資料) (J900478)
- 23) 土山道夫, 他: ガランタミンのスナネズミ受動的回避学習試験に対する効果 (社内資料) (J900479)
- 24) 土山道夫, 他: ガランタミンのスナネズミ能動的回避学習試験に対する効果 (社内資料) (J900480)
- 25) Wouters, M., et al.: ガランタミンとシメチジン又はラニチジンの相互作用の検討 (GAL-BEL-12 試験) (社内資料) (J900481)
- 26) Velde, V.V., et al.: ガランタミンとケトコナゾールの相互作用の検討 (GAL-BEL-7 試験) (社内資料) (J900482)
- 27) Huang, F., et al.: ガランタミンとリスベリトンの相互作用の検討 (GAL-USA-19 試験) (社内資料) (J900483)
- 28) Chin-Koon-Sung, U.G., et al.: ガランタミンとワルファリンの相互作用の検討 (GAL-NED-1 試験) (社内資料) (J900484)

分包装  
アルミラミネートフィルム (ポリプロピレン/ポリエチレンテレフタレート/アルミ箔/  
ポリエチレンテレフタレート)

同一成分・同効薬  
同効薬: ドネペジル塩酸塩

2000 年 3 月 (スウェーデン)

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
レミニール®錠 4mg	2011年1月21日	22300AMX00426000
レミニール®錠 8mg	2011年1月21日	22300AMX00427000
レミニール®錠 12mg	2011年1月21日	22300AMX00428000
レミニール®OD 錠 4mg	2011年1月21日	22300AMX00429000
レミニール®OD 錠 8mg	2011年1月21日	22300AMX00430000
レミニール®OD 錠 12mg	2011年1月21日	22300AMX00431000
レミニール®内用液 4mg/mL	2011年1月21日	22300AMX00432000

2011 年 3 月 11 日

該当しない

該当しない

8 年 (満了年月: 2019 年 1 月)

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬師基準 収載医薬品コード	レセプト番号コード
レミニール®錠 4mg	120458202	1190019F1028	622045801
レミニール®錠 8mg	120459902	1190019F2024	622045901
レミニール®錠 12mg	120460502	1190019F3020	622046001
レミニール®OD 錠 4mg	120461202	1190019F4027	622046101
レミニール®OD 錠 8mg	120462902	1190019F5023	622046201
レミニール®OD 錠 12mg	120463602	1190019F6020	622046301
レミニール®内用液 4mg/mL	120464302	1190019S1026	622046401

該当しない

(3) レミニール®内用液  
4mg/mL

8. 同一成分・同効薬

9. 国際誕生年月日

10. 製造販売承認年月日  
及び承認番号

11. 薬師基準収載年月日

12. 効能又は効果追加、  
用法及び用量変更  
追加等の年月日及び  
その内容

13. 再審査結果、再評価  
結果公表年月日及び  
その内容

14. 再審査期間

15. 投薬期間制限医薬品  
に関する情報

16. 各種コード

17. 保険給付上の注意

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発症状況

- 29) Chin-Kon-Sung U.G., et al.: ガランタミンとジゴキシンの相互作用の検討 (GAL-NED-2 試験) (社内資料) (J900485)
- 30) Hust, R., et al.: ガランタミンとパロキセチンの相互作用の検討 (GAL-BEL-14 試験) (社内資料) (J900486)
- 31) 笠井英史, 他: 日本人及び外国人におけるガランタミンの母集団薬物動態解析 (社内資料) (J900487)
- 32) Piotrowskij, V., et al.: 海外試験におけるガランタミンの母集団薬物動態解析 (社内資料) (J900488)
- 33) Osselaer, N.V., et al.: 薬物動態及び絶対的バイオアベイラビリティ (GAL-BEL-4 試験) (社内資料) (J900489)
- 34) Mannens, G., et al.: ガランタミンの蛋白結合率の検討 (FK2198 試験) (社内資料) (J900490)
- 35) Snel, W., et al.: ガランタミンの吸収、代謝及び排泄の検討 (GAL-BEL-21 試験) (社内資料) (J900491)
- 36) ガランタミンの脳内移行 (社内資料) (J900492)
- 37) Van Beijsterveldt, L., et al.: ガランタミンの胎児移行 (社内資料) (J900493)
- 38) ガランタミンの組織内濃度 (社内資料) (J900494)
- 39) Vermeir, M., et al.: ガランタミンの代謝の検討 (社内資料) (J900495)
- 40) Boherts, H., et al.: ガランタミンの代謝酵素の検討 (社内資料) (J900496)
- 41) 日本認知症学会 編: 認知症ラキストブック 第1版 (中外医学社), p.95, 2008 (J083082)
- 42) Bortel, I.V., et al.: ガランタミンとエトスロマイシンの相互作用の検討 (GAL-BEL-15 試験) (社内資料) (J900497)
- 43) 黒山政一, 他: 病院薬学, 23: 424, 1997 (J062450)
- 44) 藤田浩志, 他: 救急医学, 16: 363, 1992 (J062451)
- 45) ガランタミンの一般薬理試験 (社内資料) (J900498)
- 46) ガランタミンの車回投与毒性試験 (社内資料) (J900499)
- 47) ガランタミンの反復投与毒性試験 (社内資料) (J900500)
- 48) ガランタミンの生殖発生毒性試験 (社内資料) (J900501)
- 49) ガランタミンの遺伝毒性試験 (社内資料) (J900502)
- 50) ガランタミンのがん原性試験 (社内資料) (J900503)
- 51) ガランタミンの依存性試験 (社内資料) (J900504)
- 52) 本間 昭, 他: 老年精神医学雑誌, 22: 333-345, 2011 (承認時評価資料) (J088648)

該当資料なし

### 2. その他の参考文献

本剤は、2000年3月にスウェーデンで承認されて以来、「軽度から中等度のアルツハイマー型認知症」の治療薬として、錠剤、内用液は米国、フランス、英国、ドイツを含む、73の国と地域で承認されている (2010年4月現在)。

	米国	英国
会社名	Ortho-McNeil Neurologics, Inc., Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc.	Shire Pharmaceuticals Limited
販売名	Razadyne® 錠・内用液 Razadyne® ER 徐放カプセル	Reminyl® 錠・内用液 Reminyl® XL 徐放カプセル
剤形・規格	錠 4mg, 8mg, 12mg 内用液 4mg/mL ER (徐放カプセル) 8mg, 16mg, 24mg	錠 4mg, 8mg, 12mg 内用液 4mg/mL XL (徐放カプセル) 8mg, 16mg, 24mg
発売年	錠・内用液: 2001年 徐放カプセル: 2004年	錠・内用液: 2000年 徐放カプセル: 2005年
効能・効果	本剤は軽度から中等度のアルツハイマー型認知症の治療に適応される。	本剤は軽度から中等度のアルツハイマー型認知症の治療に適応される。
	<b>Razadyne® 錠及び内用液</b> 比較対照試験において認められた有効用量は 16～32mg/日 (1回 4mg/日 2回) であるが 32mg/日は他の低用量より忍容性が良好ではなく有効性の増加も認められないため、推奨用量は 16～24mg/日である。統計学的に有意に大きな臨床的有用性を示さなかった。しかし、24mg/日は一時的な患者にはさらなる効果をもたらす可能性がある。推奨初回用量は 4mg/日 2回 (8mg/日)。4週間以上経過後、最初の維持用量である 8mg/日 2回 (16mg/日) に増量する。さらに 4週間以上経過後、12mg/日 2回 (24mg/日) の増量を検討する。増量は前の用量の臨床的有用性及び忍容性評価に基づき行う。Razadyne® 錠及び内用液は朝夕 1 回、可能な限り朝食及び夕食とともに服用する。数日間治療を中断した場合、最低用量から再開し現在の用量まで増量する。 <b>Razadyne® ER 徐放カプセル</b> 比較対照試験において認められた有効用量は 16～24mg/日である。推奨初回用量は 8mg/日 で、4週間以上経過後、最初の維持用量である 16mg/日 に増量する。16mg/日を 4週間以上行った後、24mg/日の増量を検討する。増量は前の用量の臨床的有用性及び忍容性評価に基づき行う。朝夕 1 回可能な限り食事とともに服用する。Razadyne® 錠を服用している患者は、最後の Razadyne® 錠を夕方服用し、翌朝から同量の Razadyne® ER 1 日 1 回投与に切り替えることができる。	<b>Reminyl® 錠及び内用液</b> 初回用量 8mg/日 (1回 4mg/日 2回) 4週間投与が初回投与量として推奨されている。 維持用量 ガランタミンの忍容性及び投与方法は、できれば投与開始から 3 カ月以内に、定期的に見直すこと。その後はガランタミンの臨床的有用性及び患者の治療に対する忍容性を最新臨床ガイドラインに従い定期的に再評価すること。維持療法は治療効果が好ましく患者がガランタミン投与に耐えられなくなった場合、個別に維持用量を評価すること。 臨床的有用性及び忍容性の評価は、適切な評価をしたあと、個別に維持用量を増量を検討すること。 増量による効果が認められない患者又は 24mg/日への減量を検討すること。16mg/日への減量中止 (手術準備など) によるリバウンド効果はない。 <b>Reminyl® XL 徐放カプセル</b> 初回用量 8mg/日 (1回 4mg/日 2回) 4週間投与が初回投与量として推奨されている。 維持用量 ガランタミンの忍容性及び投与方法は、できれば投与開始から 3 カ月以内に、定期的に見直すこと。その後はガランタミンの臨床的有用性及び患者の治療に対する忍容性を最新臨床ガイドラインに従い定期的に再評価すること。維持療法は治療効果が好ましく患者がガランタミン投与に耐えられなくなった場合、個別に維持用量を評価すること。
用法・用量		

2. 海外における臨床支援情報

米国	英国
用法・用量	<p>初回維持用量は、16mg/日であり、患者は、16mg/日の投与を4週間以上継続すること。</p> <p>臨床的有用性及び忍容性の評価など適切な評価をしたあと、個別に維持用量24mg/日への増量を検討すること。</p> <p>増量による効果が認められない患者又は、24mg/日に耐えられない患者には、16mg/日への減量を検討すること。</p> <p>治療の急激な中止(手術準備など)によるリハウンド効果はない。</p> <p>Reminyl®錠又は内用液から、Reminyl®XLへの切り替え</p> <p>最後のReminyl®錠又は内用液を夕方服用し、翌朝から同一量のReminyl®XL徐放カプセルの1日1回投与を開始する。</p>

妊婦に関する情報 (FDA 分類、オーストラリアの分類)  
 本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、FDA 分類、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】

「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[妊婦への投与に関する安全性は確立していない。]
- 2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[ヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験(ラット)で乳腺への移行が認められている。]

分類
FDA : Pregnancy Category C*
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) B1**

\* Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

\*\* Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XII. 備考

その他の関連資料

レミニール®内用液 4mg/mL 分包装品の排出性  
 本剤の1包あたりの薬剤排出量 (mL) を求めた。規格毎に3ロットを用い1mL及び3mL分包装品については繰り返し3回、2mL分包装品については3ロット1回の排出量を測定した。1回の試験には10包を用いた。

試験結果

	1mL分包装品	2mL分包装品	3mL分包装品
排出量 (最小値~最大値) mL	1.003~1.052	2.058~2.077	3.056 ~3.076



# 目 次

1. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある火雑物	9
11. 名称に関する項目	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
1. 販売名	3	14. その他	9
(1) 和 名	3	V. 治療に関する項目	10
(2) 洋 名	3	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	3	2. 用法及び用量	10
2. 一般名	3	3. 臨床成績	12
(1) 和 名 (命名法)	3	(1) 臨床データバックページ	12
(2) 洋 名 (命名法)	3	(2) 臨床効果	13
(3) ステム	3	(3) 臨床薬理試験	15
3. 構造式又は示性式	3	(4) 薬理的試験	15
4. 分子式及び分子量	4	(5) 検証的試験	16
5. 化学名 (命名法)	4	1) 無作為化並行用量反応試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2) 比較試験	23
7. CAS 登録番号	4	3) 安全性試験	44
III. 有効成分に関する項目	5	4) 患者・病態別試験	46
1. 物理化学的性質	5	(6) 治療的使用	46
(1) 外観・性状	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	46
(2) 溶解性	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	47
(3) 吸湿性	5	IV. 製剤に関する項目	6
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	1. 剤 形	6
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 剤形の区別、外観及び性状	6
(6) 分配係数	5	(2) 製剤の物性	6
(7) その他の主な示性値	5	(3) 識別コード	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	6
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 製剤の組成	7
4. 有効成分の定量法	5	(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7
IV. 製剤に関する項目	6	(2) 添加物	7
1. 剤 形	6	(3) その他	7
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
(2) 製剤の物性	6	4. 製剤の各種条件下における安定性	8
(3) 識別コード	6	5. 調製法及び溶解後の安定性	8
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	6	6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9
2. 製剤の組成	7	7. 溶出性	9
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7	8. 生物学的試験法	9
(2) 添加物	7	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
(3) その他	7		
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7		
4. 製剤の各種条件下における安定性	8		
5. 調製法及び溶解後の安定性	8		
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9		
7. 溶出性	9		
8. 生物学的試験法	9		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9		

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

①IF は原則として製剤の投与経路別 (内用剤、注射剤、外用剤) に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補充するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが発行・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビュフォーラム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果 (臨床再評価) が公表された時点並びに通応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

## 3. IF の利用にあたって

【IF 記載要領 2013】においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビュフォーラム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビュにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の観点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補充する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)



3. 吸 収	67
4. 分 布	67
(1) 血液－肺動脈通過性	67
(2) 血液－胎盤動脈通過性	67
(3) 乳汁への移行性	67
(4) 髄液への移行性	68
(5) その他の組織への移行性	69
5. 代 謝	69
(1) 代謝部位及び代謝経路	69
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)の分子種	70
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	71
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	72
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	72
6. 排 泄	72
(1) 排泄部位及び経路	72
(2) 排泄率	74
(3) 排泄速度	74
7. トランスポートに関する情報	74
8. 透析等による除去率	74

### VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	75
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	75
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	75
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	75
5. 慎重投与内容とその理由	75
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	76
7. 相互作用	77
(1) 併用禁忌とその理由	77
(2) 併用注意とその理由	77
8. 副作用	78
(1) 副作用の概要	78
(2) 重大な副作用と初期症状	78
(3) その他の副作用	79
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	80
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	83
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	83
9. 高齢者への投与	83
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	84
11. 小児等への投与	84
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	84

13. 過量投与	84
14. 適用上の注意	85
15. その他の注意	85
16. その他	85

### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	86
(1) 薬効薬理試験	86
(2) 副次的薬理試験	86
(3) 安全性薬理試験	86
(4) その他の薬理試験	86
2. 毒性試験	86
(1) 単回投与毒性試験	86
(2) 反復投与毒性試験	86
(3) 生殖発生毒性試験	87
(4) その他の特殊毒性	87

### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	89
2. 有効期間又は使用期限	89
3. 貯法・保存条件	89
4. 薬剤取扱い上の注意点	89
5. 承認条件等	89
6. 包 装	90
7. 容器の材質	90
8. 同一成分・同効薬	90
9. 国際誕生年月日	90
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	91
11. 薬価基準収載年月日	91
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	91
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	91
14. 再審査期間	91
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	91
16. 各種コード	92
17. 保険給付上の注意	92

### XI. 文 献

1. 引用文献	93
2. その他の参考文献	93

### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	94
2. 海外における臨床支援情報	96

### XIII. 備 考

その他の関連資料	99
----------	----

1. 本剤はアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するものではないことをご理解の上ご使用ください。

2. 明らかに本剤の効果が期待できない状態まで、アルツハイマー型認知症が悪化した場合には、豊然と本剤の投与を継続しないでください。

- 159 -

## 1. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

メモラー錠 (メマンチン塩酸塩) は、ドイツの Merz Pharmaceuticals GmbH で開発された、グルタミン酸受容体サブタイプの 1 つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗作用機序とするアルツハイマー型認知症の治療剤である。

本剤は、各種の *in vitro* 試験により選択的な NMDA 受容体拮抗作用を有し、受容体に対して低親和性で、結合及び解離速度が速く、その作用は膜電位依存性を示す特徴を有すること、さらに生理的なグルタミン酸神経活動には影響せずに、過剰なグルタミン酸による神経細胞毒性及び記憶・学習に深く関与する長期増強 (long-term potentiation: LTP) 形成障害に対して抑制作用を有することが示された。また、*in vitro* 学習障害病態モデルでは、本剤に学習障害抑制作用が認められた。

本剤は、2002 年に欧州医薬品庁 (EMA)、2003 年に米国食品医薬品局 (FDA) よりアルツハイマー型認知症を適応として承認され、世界 89 の国や地域 (2017 年 9 月現在) で主に中等度から高度アルツハイマー型認知症を適応として承認されている。

本邦においても、用量設定試験や二重盲検比較試験等の臨床試験を実施し、本剤の有効性と安全性が確認されたため、「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」の効能・効果で国内製造販売承認申請を行い承認を取得し 2011 年 6 月にフィルクムコーポレーションが発売した。

近年、服用しやすいう剤形として、口腔内崩壊錠が開発されている。特に、アルツハイマー型認知症では高齢者や嚥下困難な人が多いことから、メマンチン塩酸塩の口腔内崩壊錠を開発することは、アルツハイマー型認知症治療においてアドヒアランス向上、服薬を管理する介護者の負担軽減に有用であると判断し、口腔内崩壊錠の剤形追加を申請し、2013 年 12 月に承認を取得した。

また、アルツハイマー型認知症での服薬困難には、認知機能低下によって薬と認識できず飲み込めない、病識がなかったり敬告妄想によって拒薬する等の多様な原因があるとされている。したがって、アルツハイマー型認知症患者が服薬しやすいう剤形、及び介護者が服薬させやすい剤形の選択肢を広げることには、同患者におけるアドヒアランス向上及び介護者の負担軽減につながり、認知症領域の医療現場での要望を満たす手段になると判断し、ドライシロップ剤の剤形追加を申請し、2018 年 2 月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) NMDA 受容体拮抗作用機序 (*in vitro*) とする中等度及び高度アルツハイマー型認知症治療剤である。
- (2) 過剰なグルタミン酸による NMDA 受容体の活性化を抑制することにより、神経細胞保護作用 (ラット、*in vitro*) 及び記憶・学習機能障害抑制作用 (ラット) を有する (「V. 治療に関する項目」及び「VII. 薬効薬理に関する項目」参照)。
- (3) 認知機能障害の進行を抑制し、言語、注意、実行及び視空間能力等の悪化の進行を抑制する (「V. 治療に関する項目」参照)。
- (4) 攻撃性、行動障害等の行動・心理症状の進行を抑制する (「V. 治療に関する項目」参照)。
- (5) 薬物代謝酵素 P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) による代謝の影響を受けにくい薬剤である (*in vitro*) (「VII. 薬物動態に関する項目」参照)。
- (6) メモラー OD 錠は水なしでも服用可能な剤形であり、メモラー錠との生物学的同等性が確認されている (「VII. 薬物動態に関する項目」参照)。
- (7) メモラー ドライシロップは、水に懸濁して服用又は粉末のまま水とともに服用のいずれの服用方法も可能な剤形であり、メモラー錠との生物学的同等性が確認されている (「VII. 薬物動態に関する項目」参照)。

- (8) 国内におけるメモラー錠承認時までの臨床試験において、1,115 例中 408 例 (36.6%) に副作用が認められた。主な副作用は、めまい 4.7% (52 例)、便秘 3.1% (35 例)、体重減少 2.2% (24 例)、頭痛 2.1% (23 例) 等であった。  
〔承認時〕
- 重大な副作用としては、痙攣 (0.3%)、失神 (頻度不明)、意識消失 (頻度不明)、精神症状 (激越: 0.2%、攻撃性: 0.1%、妄想 0.1%、幻覚、錯乱、せん妄: 頻度不明)、肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明)、横紋筋融解症 (頻度不明) があらわれることがある (「VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

メマリー®錠 5mg

メマリー®錠 10mg

メマリー®錠 20mg

メマリー®OD錠 5mg

メマリー®OD錠 10mg

メマリー®OD錠 20mg

メマリー®ドライシロップ 2%

## (2)洋名

MEMARY®TABLETS 5mg

MEMARY®TABLETS 10mg

MEMARY®TABLETS 20mg

MEMARY®OD TABLETS 5mg

MEMARY®OD TABLETS 10mg

MEMARY®OD TABLETS 20mg

MEMARY®DRY SYRUP 2%

## (3)名称の由来

一般名であるメマンチンを尊重して“メマ”で始まる第一三共株式会社で保有している短い名前の中から選  
 択した。

## 2. 一般名

## (1)和名 (命名法)

メマンチン塩酸塩 (JAN)

## (2)洋名 (命名法)

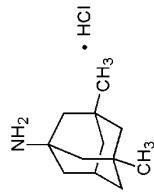
Memantine Hydrochloride (JAN)

memantine (INN)

## (3)ステム

アダマンタン誘導体：mantine

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N・HCl

分子量：215.76

## 5. 化学名 (命名法)

3, 5-Dimethyltricyclo[3. 3. 1. 1<sup>3,7</sup>]dec-1-ylamine monohydrochloride (IUPAC)

## 6. 標用名、別名、略号、記号番号

治験番号：SUN Y7017

略号 (海外)：MRZ-2/145、D-145

## 7. CAS 登録番号

41100-52-1 (Memantine Hydrochloride)

19982-08-2 (memantine)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1)外観・性状  
白色の粉末である。
- (2)溶解性  
ギ酸又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にやや溶けやすい。
- (3)吸湿性  
わずかに吸湿性である。
- (4)融点 (分解点)、沸点、凝固点  
昇華 (286°C付近)
- (5)酸塩基解離定数  
pKa=10.58  
(中和滴定法による)
- (6)分配係数  
0.11 (pH 1、1-オクタノール/緩衝液)、0.32 (pH 7、1-オクタノール/緩衝液)、1.49 (pH 12、1-オクタノール/緩衝液)
- (7)その他の主な示性値  
各種 pH 緩衝液に対して、pH 1~9 の pH 領域では同様の溶解度 (30.0~34.3mg/mL) を示し、pH 12 では溶解度 2.4mg/mL を示した。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1)各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	60ヵ月	ポリエチレン袋 +フアイバードラム	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	6ヵ月	シヤール	変化なし
草 酷 試 験	温度	60°C	シヤール	変化なし
	湿度	25°C/90%RH	ガラス瓶開放	変化なし
		40°C/75%RH	シヤール開放	変化なし
光	25°C/60%RH (D65 ランプ)	≧120 万 lx・hr (≧200W・hr/m <sup>2</sup> )	シヤール開放	変化なし

(2)強制分解による生成物

分解物の生成は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法 (塩化カルウム錠剤法)」による
- (2) 日局一般試験法「定性反応 塩化物 (2)」による

4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「滴定終点検出法 (電位差滴定法)」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)剤形の区別、外観及び性状

メマリール錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
メマリール錠 5mg	フィルムコーティング錠	淡赤色～帯黄淡赤色	φ <sup>8</sup>	○	○
			6.1 (直径)	約 2.7	約 8.4
メマリール錠 10mg	フィルムコーティング錠	白色～帯黄白色	φ <sup>10</sup>	○	○
			7.1 (直径)	約 3.1	約 13.0
メマリール錠 20mg	フィルムコーティング錠 (楕円形・割線入)	白色～帯黄白色	φ <sup>12</sup> 20	○	○
			12.1 (長径) 6.1 (短径)	約 4.4	約 25.9
メマリールOD錠 5mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡赤白色	φ <sup>8</sup> 00.5	○	○
			6.1 (直径)	約 3.2	約 8.5
メマリールOD錠 10mg	素錠 (口腔内崩壊錠)	淡黄白色	φ <sup>10</sup> 00.10	○	○
			7.6 (直径)	約 3.6	約 14.0
メマリールOD錠 20mg	素錠 (口腔内崩壊錠・割線入)	白色～微黄白色	φ <sup>12</sup> 00.20	○	○
			9.1 (直径)	約 4.9	約 28.0

メマリール錠 2%

販売名	剤形	性状
メマリール錠 2%	ドライシロップ剤	本剤は白色～微黄白色の微細な粒又は粉末である。

(2)製剤の物性

該当資料なし

(3)識別コード

該当しない

(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

メマリ—錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg

1錠中にそれぞれ次の成分を含む

販売名	有効成分	添加物
メマリ—錠 5mg	メマンチン塩酸塩 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、三酸化鉄、カルナウバロウ
メマリ—錠 10mg	メマンチン塩酸塩 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、カルナウバロウ
メマリ—錠 20mg	メマンチン塩酸塩 20mg	メマンチン塩酸塩 20mg
メマリ—OD錠 5mg	メマンチン塩酸塩 5mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルフアー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、タルク、アスバルテム (L-フエニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、香料
メマリ—OD錠 10mg	メマンチン塩酸塩 10mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルフアー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、タルク、アスバルテム (L-フエニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、香料
メマリ—OD錠 20mg	メマンチン塩酸塩 20mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルフアー化デンプン、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、クエン酸トリエチル、タルク、アスバルテム (L-フエニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、香料

メマリ—ドライシロップ 2%

1g中に次の成分を含む

販売名	有効成分	添加物
メマリ—ドライシロップ 2%	メマンチン塩酸塩 20mg	D-マンニトール、カルメロースカルシウム、乾燥メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、アスバルテム (L-フエニルアラニン化合物)、ヒドロキシプロピルセルロース、経質無水ケイ酸

(2)添加物

上記「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量」参照

(3)その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

メマリ—錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36ヶ月	PTP+アルミ袋 プラスチックボトル	変化なし
中間的試験	30℃/65%RH	12ヶ月	PTP+アルミ袋 プラスチックボトル	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	6ヶ月	PTP+アルミ袋 プラスチックボトル	類縁物質の増加
苛酷試験	温度 60℃	1ヶ月	シャーレ開放	類縁物質の増加
	湿度 25℃/90%RH	3ヶ月	シャーレ開放	変化なし
	光 25℃ (D65 ランプ)	≧120万lx・hr (≧200W・hr/m <sup>2</sup> )	シャーレ開放	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

メマリ—OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	36ヶ月	プラスチックボトル +乾燥剤	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	6ヶ月	PTP+乾燥剤+アルミ袋 プラスチックボトル	変化なし
苛酷試験	温度 60℃	3ヶ月	プラスチックボトル +乾燥剤	変化なし
	湿度 30℃/75%RH	3ヶ月	PTP+乾燥剤+アルミ袋 プラスチックボトル	外観変化（表面のざらつき） 硬度低下
	光 2,000lx 25℃ (D65 ランプ)	120万lx・hr (≧200W・hr/m <sup>2</sup> )	シャーレ+ポリエチレンラップ	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量、硬度等

メマリ—ドライシロップ 2%

試験	保存条件	保存期間	包装形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	24ヶ月 (36ヶ月) ( )：継続中	プラスチックボトル +乾燥剤 アルミ分包	24ヶ月まで変化なし
加速試験	40℃/75%RH	6ヶ月	プラスチックボトル +乾燥剤 アルミ分包	変化なし
苛酷試験	温度 60℃	3ヶ月	プラスチックボトル +乾燥剤	変化なし
	湿度 40℃/75%RH	3ヶ月	シャーレ開放	変化なし
	光 2,000lx 25℃ (D65 ランプ)	120万lx・hr (≧200W・hr/m <sup>2</sup> )	シャーレ開放	変化なし

試験項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

## ママリードライシロップ2%

本剤は、服用直前に水に懸濁し速やかに服用するが、粉末のまま水とともに服用することもできる。

〔Ⅷ.14.適用上の注意〕参照

本剤1gを10mLの水に懸濁し、24時間保存後（保存条件：1,000lx、25℃）の安定性について検討したところ、含量及び懸濁物質に変化は認められなかった。

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

## ママリードライシロップ2%

〔XII.備考＜配合変化試験成績＞〕参照

## 7. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法（バドル法）」による

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

蛍光反応（一級アミンの確認）による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

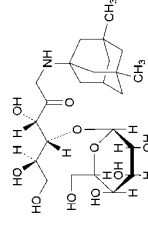
日局一般試験法「液体クロマトグラフィー（内標準法）」による

## 11. 力 価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

ラクトース体（ママリードライシロップのみ）



## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。
3. アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

【解説】

1. 本剤は、アルツハイマー型認知症患者を対象に臨床試験が実施され、有効性が認められたものであるため、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。
2. 本剤は NMDA 受容体拮抗作用により、アルツハイマー型認知症の症状の進行を抑制することを目的としており、病態そのものの進行を抑制する薬剤ではない。
3. 本剤は、アルツハイマー型認知症以外の他の認知症性疾患での有効性は確認されていない。

## 2. 用法及び用量

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

## ママリードライシロップ2%

参考：各有効成分量に対するドライシロップとしての用量

有効成分	ドライシロップ
5mg	0.25g
10mg	0.5g
15mg	0.75g
20mg	1.0g

【解説】

本剤は、1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量する漸増法により投与すること。また維持量として1日1回20mgを経口投与すること。

- 1週目（1日目～7日目）：5mg/日を7日間投与する。
- 2週目（8日目～14日目）：10mg/日を7日間投与する。
- 3週目（15日目～21日目）：15mg/日を7日間投与する。
- 4週目から（22日目から）：維持量として20mg/日を投与する。

1) 漸増法について

1日1回5mgからの漸増投与については、安全性の観点から設定した。投与開始（開始時用量：10mg/日）から1週間以内に維持量（20～30mg/日）まで増量する方法で実施された海外臨床試験では、投与開始初期に副作用（落ち着きのなさ、運動増加、不眠症、激越、浮動性めまい等）の発現率が高く<sup>1)2)</sup>、本剤を急に増量した場合に副作用の発現率が高くなる可能性が示唆された。投与開始初期に発現する副作用を回避するため、本剤を5mg/日から開始し、維持量まで、1週間毎に5mg/日ずつ増量する漸増法を設定した。

2) 維持量について

後期第II相試験及び第III相試験の結果、有効性の面から用量反応性が認められ、本剤の推奨用量（維持量）を20mg/日とした。また、安全性の面では用量による有害事象及び副作用の発現率に差はなく、長期投与において本剤の20mg/日投与は、十分な忍容性があることが示唆された。  
以上の有効性及び安全性の結果より、本剤の維持量は20mg/日に設定した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

メマリ-錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg

1. 1日1回5mgからの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。
2. 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min未満）のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mgとすること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
3. 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。
4. OD錠は口腔内で速やかに崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

【解説】

1. 漸増投与、維持量については、「V.2.用法及び用量」の【解説】を参照のこと。
2. 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤の $t_{1/2}$ の延長とAUCの増大が認められている<sup>3)</sup>。
3. 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min未満）を有する患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mgとすること。  
「VII.1.(3)1) ③腎機能障害患者」参照
3. 本剤は中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者に使用される薬剤のため、服薬は、医療従事者、家族等の管理下で行うこと。
4. OD錠は、口腔粘膜から吸収されない。

メマリ-ドロシロップ2%

1. 1日1回5mg（本剤0.25g）からの漸増投与は、副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること。
2. 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min未満）のある患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mg（本剤0.5g）とすること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。
3. 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

【解説】

1. 漸増投与、維持量については、「V.2.用法及び用量」の【解説】を参照のこと。
2. 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤の $t_{1/2}$ の延長とAUCの増大が認められている<sup>3)</sup>。
3. 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス値：30mL/min未満）を有する患者には、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、維持量は1日1回10mg（本剤0.5g）とすること。  
「VII.1.(3)1) ③腎機能障害患者」参照
3. 本剤は中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者に使用される薬剤のため、服薬は、医療従事者、家族等の管理下で行うこと。

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床データパッケージ（評価資料）

分類	実施地域	試験内容	試験名	試験番号	臨床薬理 <sup>a)</sup>	有効性 <sup>a)</sup>	安全性 <sup>b)</sup>
	日本	生物学的同等性試験	5mg錠及び10mg錠の生物学的同等性試験	IE1301	○	—	○
	日本	健康被験者における薬物動態試験	10mg錠及び20mg錠の生物学的同等性試験	IE1602	○	—	○
	日本	健康被験者における薬物動態試験	第I相試験（単回経口投与試験）	IE1801*	○	—	○
	日本	アルツハイマー型認知症患者における薬物動態試験	アルツハイマー型認知症患者における臨床薬理試験	IE2201	○	○	○ <sup>b)</sup>
第I相試験及び臨床薬理試験	日本	内因性要因を評価した薬物動態試験	腎機能障害患者における薬物動態試験	IE1601	○	—	○
	海外	内因性要因を評価した薬物動態試験	肝機能障害患者における薬物動態試験	MEM-PK-15	○	—	—
	日本	日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験	日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験	IE1302	○	—	○
	海外	食事の影響の検討	食事の影響の検討	MEM-PK-01	○	—	—
	海外	尿pHの影響の検討	尿pHの影響の検討	MRZ90001-9601	○	—	—
	海外	ドネペジル塩酸塩との薬物相互作用試験	ドネペジル塩酸塩との薬物相互作用試験	MEM-PK-07	○	—	—
	海外	グルコサミン <sup>®</sup> （グリベンクラミド） <sup>®</sup> との薬物相互作用試験	グルコサミン <sup>®</sup> （グリベンクラミド） <sup>®</sup> との薬物相互作用試験	MEM-PK-05	○	—	—
	海外	利尿薬との薬物相互作用試験	利尿薬との薬物相互作用試験	961201/Me.Me	○	—	—
	海外	プロピオン塩酸塩との薬物相互作用試験	プロピオン塩酸塩との薬物相互作用試験	MRZ90001-0519/1	○	—	—
	海外	ワルファリンとの薬物相互作用試験	ワルファリンとの薬物相互作用試験	11653A	○	—	—
第II相試験	日本	非対照試験	前期第II相試験（探索的試験）	IE2901*	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本	プラセボ対照二重盲検比較試験	後期第II相試験（用量設定試験）	IE2101* 二重盲検期	—	○	○ <sup>b)</sup>
第III相試験	日本	第III相試験（検証的試験）	第III相試験（検証的試験）	IE3501*	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本	第III相試験（軽・中等度AD <sup>o</sup> 用量設定試験的試験）	第III相試験（軽・中等度AD <sup>o</sup> 用量設定試験的試験）	MA3301	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外	第III相試験（中等度・高度AD <sup>o</sup> 検証的試験）	第III相試験（中等度・高度AD <sup>o</sup> 検証的試験）	MRZ90001-9605* 二重盲検期	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外	第III相試験（中等度・高度AD <sup>o</sup> 検証的試験）	第III相試験（中等度・高度AD <sup>o</sup> 検証的試験）	MEM-MD-02*	—	○	○ <sup>b)</sup>
	海外	第III相試験（中等度・高度AD <sup>o</sup> 検証的試験）	第III相試験（中等度・高度AD <sup>o</sup> 検証的試験）	MEM-MD-01	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本	長期投与試験（IE2101二重盲検期の継続投与試験）	長期投与試験（IE2101二重盲検期の継続投与試験）	IE2101 非盲検拡張期	—	○	○ <sup>b)</sup>
長期投与試験	日本	長期投与試験	長期投与試験（MA3301後の継続投与試験）	MA3302	—	○	○ <sup>b)</sup>
	日本	長期投与試験	長期投与試験（IE2801、IE2101非盲検拡張期、IE2201後の継続投与試験）	IE2301*	—	—	○ <sup>b)</sup>
	日本	一般臨床試験	一般臨床試験（20mg錠の服薬状況の検討）	IE3604	—	—	○ <sup>b)</sup>

\*：本インタビューフォームに掲載している試験

a) ○：データパッケージに含めた試験

b) データを併合して解析対象とした試験

c) アルツハイマー型認知症

(2)臨床効果

1) 国内成績

- ① 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 (MMSE スコア: 5 点以上 14 点以下, FAST ステージ: 6a 以上 7a 以下) 315 例を対象にメマンチン塩酸塩 10mg (5mg/日) を 1 週間投与後、10mg/日を 23 週間投与; 計 24 週間投与) 又は 20mg (5mg/日、10mg/日及び 15mg/日) をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与; 計 24 週間投与) もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較 (用量設定) 試験を実施した<sup>4)</sup>。
- 認知機能を評価する SIB-J<sup>1)</sup>において、主たる解析では投与 24 週後評価のスコア変化量で用量反応性が認められ、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の間に有意差が認められた (解析対象: 260 例、 $p=0.0029$ , Wilcoxon 検定)。日常生活動作を評価する ADCS ADL-J<sup>2)</sup>においては、主たる解析では投与 24 週後評価のスコア変化量で用量反応性は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の間に有意差は認められなかった (解析対象: 260 例、 $p=0.8975$ , Wilcoxon 検定)。
- ② 中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 (MMSE スコア: 5 点以上 14 点以下, FAST ステージ: 6a 以上 7a 以下) 432 例を対象にメマンチン塩酸塩 20mg (5mg/日、10mg/日及び 15mg/日) をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与; 計 24 週間投与) もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した<sup>4)</sup>。
- 認知機能を評価する SIB-J<sup>1)</sup>のスコア変化量を表に示す。SIB-J<sup>1)</sup>において、主たる解析である投与 24 週後評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群のスコア変化量の差は 4.53 点であり、両群間に有意差が認められた (解析対象: 368 例、 $p=0.0001$ , Wilcoxon 検定)。最終評価時点においても両群間に有意差が認められた (解析対象: 424 例、 $p<0.0001$ , Wilcoxon 検定)。また、SIB-J<sup>1)</sup>のスコア変化量の経時的推移でもメマンチン塩酸塩 20mg/日群は 24 週間にかけてプラセボ群を上回った。

投与 24 週後の SIB-J のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注1)</sup>	変化量の差 <sup>注2)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	193	-0.65 ± 9.74	4.53
プラセボ群	175	-5.18 ± 11.66	—

注1) [24 週後の値] - [0 週の値] (mean ± SD)

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

全般的臨床症状を評価する Modified CIBIC plus-J の投与 24 週後評価の平均値を表に示す。メマンチン塩酸塩 20mg/日群はプラセボ群を上回ったが、両群間の差は 0.11 であり、有意差は認められなかった (解析対象: 367 例、 $p=0.3189$ , Mantel 検定)。また、最終評価においても有意差は認められなかった (解析対象: 425 例、 $p=0.1083$ , Mantel 検定)。

投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J

投与群	n	24 週後 (mean ± SD)	平均値の差 <sup>注)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	190	4.47 ± 1.07	-0.11
プラセボ群	177	4.58 ± 1.01	—

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

2) 外国成績

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を 6 ヶ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 (MMSE スコア: 5 点以上 14 点以下) 403 例を対象にメマンチン塩酸塩 20mg (5mg/日、10mg/日及び 15mg/日) をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与; 計 24 週間投与) もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した<sup>4)</sup>。

- ① 認知機能を評価する SIB の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 3.4 点であり、両群間に有意差が認められた (解析対象 394 例、 $p<0.001$ , 2 元配置共分散分析)。

最終評価時点の SIB のスコア変化量

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

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

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

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

最終評価時点の CIBIC-plus

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

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

- ③ 日常生活動作を評価する ADCS-ADL<sub>19</sub> の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 1.4 点であり、両群間に有意差が認められた (解析対象 395 例、 $p=0.03$ , 2 元配置共分散分析)。

最終評価時点の ADCS-ADL<sub>19</sub> のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 <sup>注1)</sup>	変化量の差 <sup>注2)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	-2.0 ± 0.50	1.4
プラセボ群	197	-3.4 ± 0.51	—

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

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



(3)臨床薬理試験 (IE1801)

健康成人男性 32 例 (メマンチン塩酸塩 24 例、プラセボ投与 8 例) を対象とし、メマンチン塩酸塩の単回経口投与における安全性を、プラセボを対照とする単盲検法にて検討した。その結果、メマンチン塩酸塩の 5 ～40mg 単回経口投与において忍容性に問題はなく、また、副作用の発現頻度などを考慮すると、単回投与での安全な用量は 20mg と考えられた。

注) 本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

(4)探索的試験 (IE2901)

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 51 例 (10mg/日群 24 例、20mg/日群 27 例) に対して、メマンチン塩酸塩 1 回 10mg 又は 20mg を維持用量とし、12 週間毎朝食後経口投与したときの有効性及び安全性について、探索的に検討した。

その結果、主要評価項目 (CIBIC plus-J、ADCS ADL-J 及び SIB-J) 及び副次評価項目 (NPI、MMSE 及び FAST) のいずれにおいても 10mg/日群、20mg/日群で改善方向に変化しており、メマンチン塩酸塩の有効性が示唆された。安全性については、10mg/日群及び 20mg/日群のいずれも臨床問題となる有害事象は認められず、安全性に問題はないと考えられた。

注) 本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

(5)検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験 (IE2101) <sup>4)</sup>

① 試験概要

目的	中等度から高度アルツハイマー型認知症患者に対してメマンチン塩酸塩 1 回 10mg 又は 20mg を 24 週間毎朝食後経口投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検間比較試験により比較検討し推奨用量を決定する。
対象	下記条件を満たす中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 ・ DSM-IV かつ NINCDS-ADRDA のアルツハイマー型認知症の診断基準を満たす ・ MMSE スコアが 5 点以上 14 点以下、かつ FAST ステージ 6a 以上 7a 以下を満たす ・ 50 歳以上
投与例	数： 315 例 (プラセボ群 108 例、メマンチン塩酸塩 10mg 群 107 例、メマンチン塩酸塩 20mg 群 100 例) 有効性評価対象例数： 314 例 (プラセボ群 107 例、メマンチン塩酸塩 10mg 群 107 例、メマンチン塩酸塩 20mg 群 100 例) 安全性評価対象例数： 315 例 (プラセボ群 108 例、メマンチン塩酸塩 10mg 群 107 例、メマンチン塩酸塩 20mg 群 100 例)
用法・用量	・ 除外基準 (抜粋) 改訂版 HIS スコアが 5 点以上の患者や DSM-IV 基準の大うつ病エピソードに合致する仮性認知症が疑われる患者等、アルツハイマー型認知症以外の認知症を合併する患者。 その他、試験に影響を与える可能性がある患者や治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者。 プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験 二重盲検下でメマンチン塩酸塩又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間、朝食後に反復経口投与した。メマンチン塩酸塩群は 5mg/日より開始し、1 週間に 5mg ずつ増量していき、維持用量を 10mg/日と 20mg/日の 2 群に無作為割付した。
評価項目	(1) 主要評価項目 ・ SIB-J (認知機能の評価スケール) ・ ADCS ADL-J (日常生活動作の評価スケール) (2) 副次評価項目 ・ CIBIC plus-J (全般的臨床症状の評価スケール) ・ NPI (行動・心理症状の評価スケール) ・ MMSE (簡易認知機能検査) ・ FAST (日常生活動作から認知症の重症度を評価するスケール) なお、最終時の評価では、中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。

投与群と投与量及び治験薬の服薬方法

投与群	用量漸増期				用量維持期	
	-4～0 週	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週	第 5～24 週
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ
メマンチン塩酸塩 10mg 群	プラセボ	5mg	10mg	10mg	10mg	10mg
メマンチン塩酸塩 20mg 群	プラセボ	5mg	10mg	15mg	20mg	20mg

注) 本剤の承認用法・用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩として 1 日 1 回 5mg から開始し、1 週間に 5mg ずつ増量し、維持量として 1 日 1 回 20mg を経口投与する。」である。

② 患者背景

	ブラセボ群 (n=107)	メマンチン 塩酸塩 10mg 群 (n=107)	メマンチン 塩酸塩 20mg 群 (n=100)	計 (n=314)	p 値
性別					
男性	31 (29.0%)	35 (32.7%)	26 (26.0%)	92 (29.3%)	0.5678 <sup>a)</sup>
女性	76 (71.0%)	72 (67.3%)	74 (74.0%)	222 (70.7%)	
年齢 (歳)	mean ± SD 73.6 ± 8.9	73.2 ± 9.6	73.2 ± 9.9	73.3 ± 9.4	0.9396 <sup>b)</sup>
体重 (kg)	mean ± SD 50.22 ± 9.35	51.22 ± 10.16	50.51 ± 8.77	50.65 ± 9.44	0.7263 <sup>b)</sup>
学校教育歴 (年)	mean ± SD 9.8 ± 3.2	10.3 ± 2.7	9.9 ± 2.8	10.0 ± 2.9	0.4412 <sup>b)</sup>
外来種別					0.8024 <sup>a)</sup>
在宅	99 (92.5%)	97 (90.7%)	93 (93.0%)	289 (92.0%)	
介護施設	8 (7.5%)	10 (9.3%)	7 (7.0%)	25 (8.0%)	
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
発症年齢 (歳)	mean ± SD 69.0 ± 9.3	68.2 ± 9.9	68.2 ± 10.2	68.5 ± 9.8	0.7940 <sup>b)</sup>
家族歴	なし	88 (82.2%)	92 (86.0%)	266 (84.7%)	0.6822 <sup>a)</sup>
あり	19 (17.8%)	15 (14.0%)	14 (14.0%)	48 (15.3%)	
既往歴	なし	33 (30.8%)	33 (30.8%)	103 (32.8%)	0.5563 <sup>b)</sup>
あり	74 (69.2%)	74 (69.2%)	63 (63.0%)	211 (67.2%)	
合併症	なし	27 (25.2%)	26 (24.3%)	75 (23.9%)	0.8553 <sup>a)</sup>
あり	80 (74.8%)	81 (75.7%)	78 (78.0%)	239 (76.1%)	
改訂版 HIS (注1)	mean ± SD 0.5 ± 0.9	0.6 ± 0.7	0.6 ± 0.9	0.6 ± 0.8	0.8771 <sup>b)</sup>
前治療薬	なし	17 (15.9%)	13 (12.1%)	42 (13.4%)	0.6424 <sup>b)</sup>
あり	90 (84.1%)	94 (87.9%)	88 (88.0%)	272 (86.6%)	
ドネペジル塩酸塩	なし	62 (57.9%)	45 (42.1%)	156 (49.7%)	0.0662 <sup>a)</sup>
前治療	あり	45 (42.1%)	62 (57.9%)	158 (50.3%)	
リハビリテーション	なし	50 (46.7%)	54 (50.5%)	157 (50.0%)	0.6612 <sup>a)</sup>
あり	57 (53.3%)	53 (49.5%)	47 (47.0%)	157 (50.0%)	
MMSE	mean ± SD 10.42 ± 2.91	9.79 ± 3.28	10.09 ± 2.73	10.10 ± 2.99	0.2993 <sup>b)</sup>
FAST (注2)	mean ± SD 2.52 ± 1.30	2.83 ± 1.36	2.73 ± 1.40	2.69 ± 1.35	0.2371 <sup>b)</sup>
SIB-J	mean ± SD 72.57 ± 17.84	69.06 ± 17.77	71.78 ± 17.89	71.12 ± 17.84	0.3215 <sup>b)</sup>

a)  $\chi^2$  検定

b) 一元配置分散分析

注1) HIS (Hachinski Ischemic Score, ハチンスキー虚血スコア) 7点を超える場合は血管性認知症を示唆。

注2) FAST ステージについては、下記の通り FAST スコアに読み替えて集計を行った。

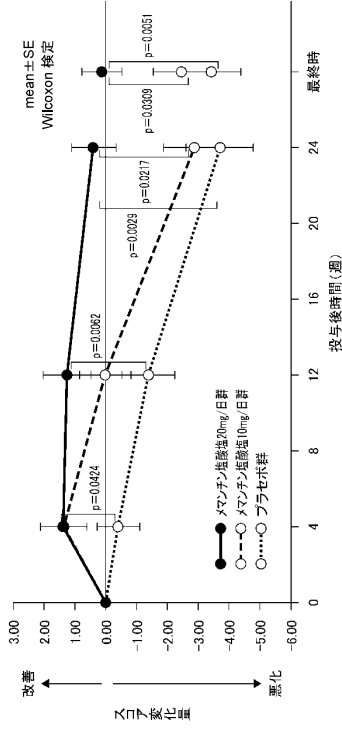
ステージ1: -4, ステージ2: -3, ステージ3: -2, ステージ4: -1, ステージ5: 0, ステージ6a: 1, ステージ6b: 2, ステージ6c: 3, ステージ6d: 4, ステージ6e: 5, ステージ6f: 6, ステージ6g: 7, ステージ6h: 8, ステージ6i: 9, ステージ6j: 10, ステージ6k: 11

③ 有効性に関する臨床成績

a) 認知機能評価スコア変化量の推移

SIB-J スコア変化量において、メマンチン塩酸塩群は用量反応性を示した (ANOVA:  $p=0.0034$ )。また投与 24 週間後及び最終時において、メマンチン塩酸塩 20mg 群とプラセボ群、メマンチン塩酸塩 20mg 群とメマンチン塩酸塩 10mg 群の間にそれぞれ有意差が認められた。 (\* 最終時: 中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。以降の項も同様)

SIB-J スコア変化量の推移

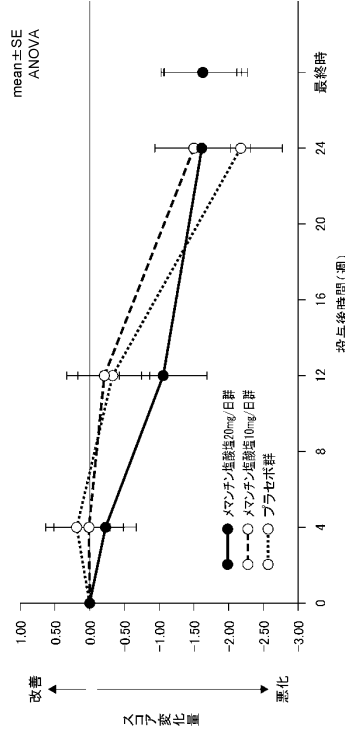


メマンチン塩酸塩20mg/日群 (n) 107 97 82 107  
 メマンチン塩酸塩10mg/日群 (n) 100 96 83 100  
 プラセボ群 (n) 107 95 85 107

b) 日常生活動作評価スコア変化量の推移

投与 24 週間後における ADCS ADL-J スコア変化量は、メマンチン塩酸塩の用量反応性は認められず、また、副次的に実施した対比較の結果、プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg 群の間に有意差は認められなかった (解析対象: 260 例,  $p=0.8975$ , Wilcoxon 検定)。また最終時ではメマンチン塩酸塩 20mg 群-1.65 点、メマンチン塩酸塩 10mg 群-1.59 点、プラセボ群-1.64 点で、用量反応性は認められなかった。

ADCS ADL-J スコア変化量の推移



メマンチン塩酸塩20mg/日群 (n) 107 101 97 92 107  
 メマンチン塩酸塩10mg/日群 (n) 100 96 83 83 100  
 プラセボ群 (n) 107 104 95 85 107