

c. 全般的臨床症状評価の推移

投与4週後より24週にかけてメマンチン塩酸塩20mg群は、プラセボ群及び10mg群に比べ改善方向で推移したが24週後又は最終評価時の全般的臨床症状評価(CIBIC plus-J)に用量反応性は認められなかった(対比係数(-1, 0, 1)の対比検定OC(observed case)解析: p=0.1482, LOCF(last observation carried forward)解析: p=0.2312)。また、追加解析として行った全評価時点を通じた解析(混合効果モデル)においては、用量反応性が認められた(対比係数(-1, -1, 2)の対比検定OC解析: p=0.0334, LOCF解析: p=0.0331)。

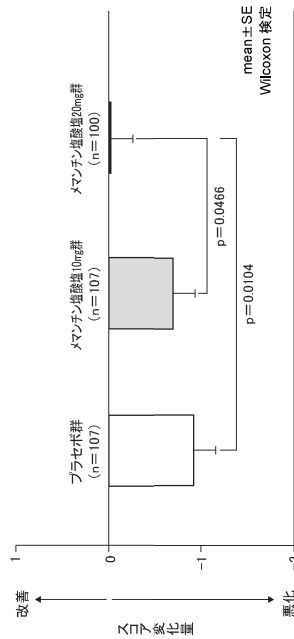
d. 行動・心理症状評価のスコア変化量

投与24週後におけるNPIのスコア変化量において、OC解析、LOCF解析のいずれにおいても用量反応性は認められなかったが(対比係数(-1, 0, 1)の対比検定OC解析: p=0.4209, LOCF解析: p=0.2963)、12週のスコア変化量に用量反応性が認められた(対比係数(-1, 0, 1)の対比検定OC解析: p=0.0487)。

e. 簡易認知機能検査スコア変化量

最終時のMMSEスコア変化量は、メマンチン塩酸塩20mg群-0.02点、メマンチン塩酸塩10mg群-0.70点、プラセボ群-0.92点で、メマンチン塩酸塩群は用量反応性が認められた。

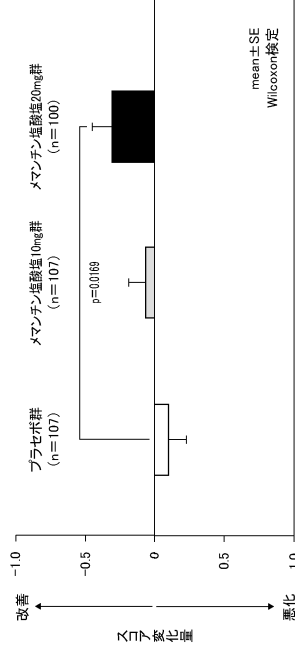
MMSEスコア変化量(投与前~最終時)



f. 日常生活動作スコア変化量

最終時のFASTスコア変化量は、メマンチン塩酸塩20mg群-0.31点、メマンチン塩酸塩10mg群-0.07点、プラセボ群0.13点で、メマンチン塩酸塩群は用量反応性が認められた。

FASTスコア変化量(投与前~最終時)



④ 安全性

a. 副作用発現率

メマンチン塩酸塩10mg群では32/107例(29.9%)に副作用が認められた。主な副作用は体重減少4例(3.7%)であった。
メマンチン塩酸塩20mg群では31/100例(31.0%)に副作用が認められた。主な副作用は便秘3例(3.0%)、歩行異常3例(3.0%)、浮動性めまい3例(3.0%)、幻覚3例(3.0%)であった。
プラセボ群では38/108例(35.2%)に副作用が認められた。主な副作用は便秘3例(2.8%)、体重減少3例(2.8%)であった。

副作用発現率

副作用	プラセボ群		メマンチン塩酸塩10mg群		メマンチン塩酸塩20mg群	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
あり	38	35.2	32	29.9	31	31.0
なし	70	64.8	75	70.1	69	69.0
計	108		107		100	

Fisherの直接確率法(プラセボ群 vs メマンチン塩酸塩10mg群: p=0.4674, プラセボ群 vs メマンチン塩酸塩20mg群: p=0.5576, メマンチン塩酸塩10mg群 vs メマンチン塩酸塩20mg群: p=0.8809)

b. 漸増期の投与量別及び投与時期別の副作用発現率

漸増期の投与量及び投与時期別の副作用の発現率、並びに投与開始初期に比較的多く認められる「浮動性めまい」及び「頭痛」についての検討結果を示す。メマンチン塩酸塩群の副作用発現率は投与量、投与時期による影響は認められなかった。また、「浮動性めまい」及び「頭痛」についても用量依存的あるいは時期依存的な傾向は認められなかった。

基本語 (PT)	投与時期 1日投与量	第1週*		第2週*		第3週		第4週	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
解析対象 例数	プラセボ	108		107		106		104	
	5mg/日	207		-	-	-	-	-	-
	10mg/日	-	-	205		105		104	
	15mg/日	-	-	-	-	99		-	-
	20mg/日	-	-	-	-	-	-	97	
副作用 発現例数	プラセボ	1	0.9	3	2.8	4	3.8	2	1.9
	5mg/日	3	1.4	-	-	-	-	-	-
	10mg/日	-	-	3	1.5	1	1.0	1	1.0
	15mg/日	-	-	-	-	5	5.1	-	-
	20mg/日	-	-	-	-	-	-	1	1.0
浮動性 めまい	プラセボ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	5mg/日	2	1.0	-	-	-	-	-	-
	10mg/日	-	-	1	0.5	0	0.0	0	0.0
	15mg/日	-	-	-	-	1	1.0	-	-
	20mg/日	-	-	-	-	-	-	0	0.0
頭痛	プラセボ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	5mg/日	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	10mg/日	0	0.0	-	-	-	-	-	-
	15mg/日	-	-	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	20mg/日	-	-	-	-	1	1.0	-	-

事象名はMedDRA/J ver.11.1を使用

*：第1週と第2週は、メマンチン塩酸塩 10mg 群と 20mg 群をプールした集計

-：該当せず

c. 投与中止率

プラセボ群、メマンチン塩酸塩 10mg 群、メマンチン塩酸塩 20mg 群の投与中止率及び中止理由を下記に示す。

投与中止率

	プラセボ群 (n=108)		メマンチン塩酸塩 10mg 群 (n=107)		メマンチン塩酸塩 20mg 群 (n=100)	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
中止例数	21	19.4	14	13.1	16	16.0
中止理由						
有害事象発現	15	13.9	6	5.6	8	8.0
除外基準抵触	1	0.9	0	0	0	0
服薬不良	2	1.9	1	0.9	0	0
介護者変更	2	1.9	3	2.8	1	1.0
同意撤回	2	1.9	3	2.8	5	5.0
来院せず	0	0	2	1.9	1	1.0
その他	2	1.9	2	1.9	1	1.0

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

⑤ 結論

主要評価項目に関して、SIB-J では 24 週後評価で用量反応性が認められ、プラセボ群に比べ 20mg/日群が有意に優っていたが、ADCS ADL-J においては、24 週後評価で用量反応性、並びに群間に差は認められなかった。副次評価項目に関して、MMSE と FAST において、24 週後評価で用量反応性が認められ、プラセボ群に比べ 20mg/日群が有意に優っていた。一方、CIBIC plus J では、24 週後又は最終評価時の全般的臨床症状評価に用量反応性は認められなかったが、全評価時点を通じた解桁（混合効果モデル）では用量反応性が認められた。これらの結果から、メマンチン塩酸塩の推奨用量は 20mg/日であると考えられた。

安全性においては、有害事象及び副作用発現率は 3 群間に差は認められなかった。また、重篤な有害事象及び重篤な副作用発現率、並びに投与中止に至った有害事象発現率は、同様に 3 群間に差は認められなかった。

4) 北村 伸ほか：老年精神医学雑誌 2011;22(4):453-463

(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) 比較試験

① 国内第Ⅲ相試験 (IE3501)^{a)}

a. 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 20mg を 1 日 1 回 24 週間毎朝食後経口投与したときの有効性について、プラセボを対照とした二重盲検併用比較試験により検証する。また、安全性についても検討する。																							
対象	<p>下記の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</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 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 <p>投与例数：432 例 (メマンチン塩酸塩群 221 例、プラセボ群 211 例)</p> <p>有効性解析対象例数：426 例 (メマンチン塩酸塩群 218 例、プラセボ群 208 例)</p> <p>安全性解析対象例数：432 例 (メマンチン塩酸塩群 221 例、プラセボ群 211 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 除外基準 (抜粋) <p>改訂版 HIS スコアが 5 点以上の患者や DSM-IV 基準のたうつ病エピソードに合致する反性認知症が疑われる患者など、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。</p>																							
用法・用量	<p>プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験</p> <p>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、20mg/日を維持用量とした。</p>																							
投与群と投与量及び治療薬の服薬方法	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="4">用量漸増期</th> <th rowspan="2">用量維持期</th> </tr> <tr> <th>観薬期 -4~0 週</th> <th>第 1 週</th> <th>第 2 週</th> <th>第 3 週</th> <th>第 4 週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>プラセボ</td> <td>プラセボ</td> <td>プラセボ</td> <td>プラセボ</td> <td>プラセボ</td> </tr> <tr> <td>メマンチン塩酸塩群</td> <td>プラセボ</td> <td>5mg</td> <td>10mg</td> <td>15mg</td> <td>20mg</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	用量漸増期				用量維持期	観薬期 -4~0 週	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 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	メマンチン塩酸塩群	プラセボ	5mg	10mg	15mg	20mg
	投与群		用量漸増期					用量維持期																
		観薬期 -4~0 週	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 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																			
メマンチン塩酸塩群	プラセボ	5mg	10mg	15mg	20mg																			
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • SIB-J (認知機能の評価スケール) • Modified CIBIC plus-J (全般的臨床症状の評価スケール) <p>〔下位尺度〕 Behave-AD (行動・心理症状を評価するスケール)</p> <p>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)</p> <p>MENFIS (認知症の中核症状を評価するスケール)</p> <p>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。</p>																							

b. 患者背景

	プラセボ群 (n=208)		メマンチン 塩酸塩群 (n=218)		計 (n=426)	p 値
	男性	女性	男性	女性		
性別	73 (35.1%)	135 (64.9%)	79 (36.2%)	139 (63.8%)	152 (35.7%)	0.8400 ^{a)}
年齢 (歳)	74.9±8.4	74.9±8.5	74.4±8.5	74.6±8.4	74.6±8.4	0.4793 ^{b)}
体重 (kg)	50.06±9.67	50.06±9.67	50.57±9.71	50.32±9.68	50.32±9.68	0.5842 ^{b)}
学校教育歴	なし	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0.0623 ^{a)}
	義務教育程度	86 (41.5%)	117 (53.9%)	203 (47.9%)		
	高校卒業程度	92 (44.4%)	77 (35.5%)	169 (39.9%)		
	大学卒業程度	28 (13.5%)	23 (10.6%)	51 (12.0%)		
外来種別	在宅	205 (98.6%)	210 (96.3%)	415 (97.4%)		0.2219 ^{a)}
	介護施設など	3 (1.4%)	8 (3.7%)	11 (2.6%)		
発症年齢 (歳)	mean±SD	70.4±8.8	70.0±8.9	70.2±8.9		0.6502 ^{b)}
家族歴	なし	181 (87.0%)	181 (83.0%)	362 (85.0%)		0.2790 ^{a)}
	あり	27 (13.0%)	37 (17.0%)	64 (15.0%)		
既往歴	なし	61 (29.3%)	64 (29.4%)	125 (29.3%)		1.0000 ^{a)}
	あり	147 (70.7%)	154 (70.6%)	301 (70.7%)		
合併症	なし	11 (5.3%)	15 (6.9%)	26 (6.1%)		0.5476 ^{a)}
	あり	197 (94.7%)	203 (93.1%)	400 (93.9%)		
改訂版 HIS ^(注1)	mean±SD	0.7±0.8	0.6±0.7	0.6±0.8		0.1173 ^{b)}
前治療薬	なし	12 (5.8%)	9 (4.1%)	21 (4.9%)		0.5053 ^{a)}
	あり	196 (94.2%)	209 (95.9%)	405 (95.1%)		
ドネペジル塩酸塩	なし	67 (32.2%)	72 (33.0%)	139 (32.6%)		0.9177 ^{a)}
前治療	あり	141 (67.8%)	146 (67.0%)	287 (67.4%)		
リハビリテーション	なし	89 (42.8%)	98 (45.0%)	187 (43.9%)		0.6963 ^{a)}
	あり	119 (57.2%)	120 (55.0%)	239 (56.1%)		
MMSE	mean±SD	9.63±2.95	10.09±3.04	9.86±3.00		0.1122 ^{b)}
FAST ^(注2)	mean±SD	2.48±1.37	2.47±1.24	2.47±1.30		0.9492 ^{b)}
SIB-J	mean±SD	70.05±18.66	71.90±17.12	71.00±17.89		0.2875 ^{b)}

a) Fisher の直接確率法

b) t 検定

c) χ^2 検定

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、下記のとおり 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

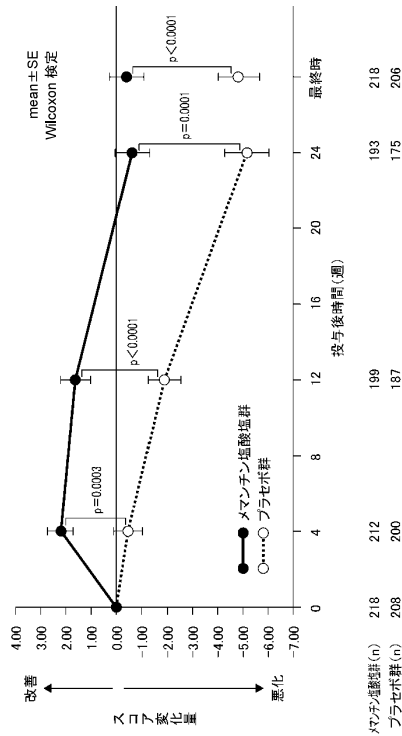
ステージ 7a: 6, ステージ 7b: 7, ステージ 7c: 8, ステージ 7d: 9, ステージ 7e: 10, ステージ 7f: 11

c. 有効性に関する臨床成績

i) 認知機能評価スコア変化量の推移

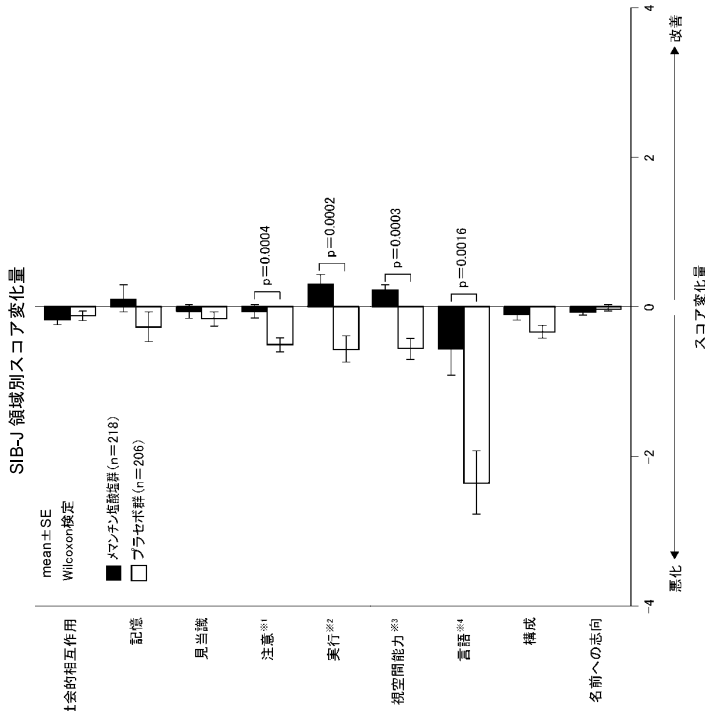
投与 4 週後以降、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対して有意に進行を抑制した。すなわち、投与 24 週後評価のプラセボ群とメマンチン塩酸塩群のスコア変化量の差は 4.53 点であり、両群間に有意差が認められた（解析対象：368 例、 $p=0.0001$ 、Wilcoxon 検定）。また最終時*においても SIB-J スコアの変化量は、メマンチン塩酸塩群が-0.42 点、プラセボ群が-4.87 点であり両群間に有意差が認められた（解析対象：424 例、 $p<0.0001$ 、Wilcoxon 検定）。（*最終時：中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。以降の項も同様）

SIB-J スコア変化量の推移



ii) 認知機能評価領域別スコア変化量

最終時の SIB-J 領域別スコア変化量の注意、実行、視空間能力及び言語の領域において、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対して有意差が認められた。



（国内第Ⅲ相試験の SIB-J で有意差が認められた領域の解説）

※1 注意：桁数範囲、聴力範囲、視覚範囲で評価

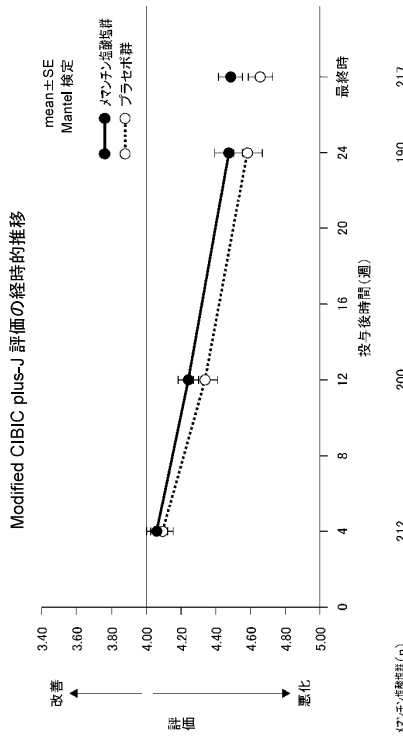
※2 実行：湯飲み茶碗の使い方や箸の使い方等で評価

※3 視空間能力：色合わせ、色の区別、形合わせ及び形の区別で評価

※4 言語：名前を書く、曜日、文章理解、会話理解、物品呼称及び自由会話など 24 項目で評価

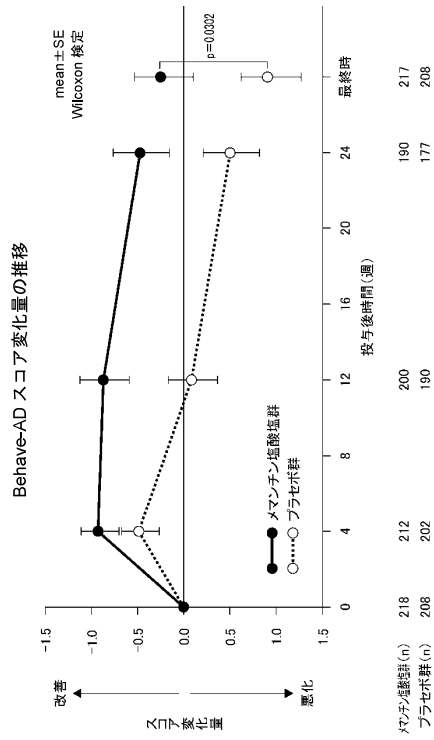
iii) 全般的臨床症状評価の推移

投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J の評価は、メマンチン塩酸塩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)。最終時の評価でも、メマンチン塩酸塩群 4.48、プラセボ群 4.65 であり、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群を上回ったが、有意差は認められなかった (解析対象：425 例、 $p=0.1083$, Mantel 検定)。



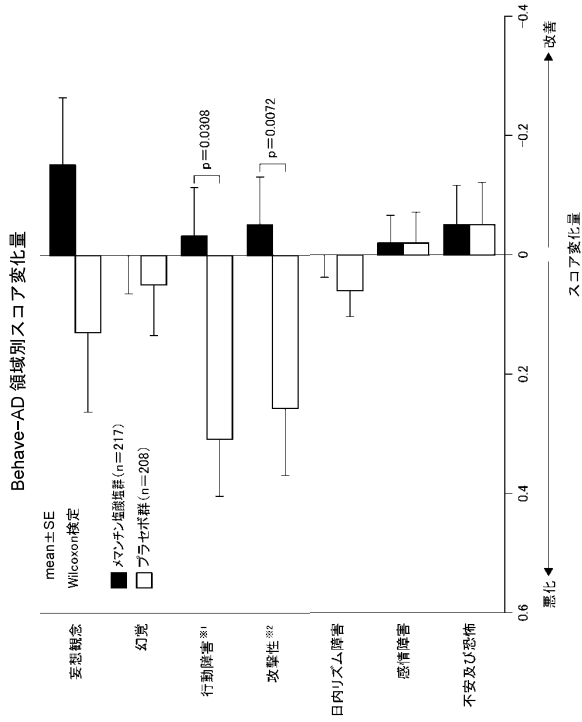
iv) 行動・心理症状評価スコア変化量の推移

最終時の Behave-AD スコア変化量は、メマンチン塩酸塩群 -0.25 点、プラセボ群 0.91 点で、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対し有意差が認められた。



v) 行動・心理症状評価領域別スコア変化量

最終時の Behave-AD 領域別スコア変化量の行動障害及び攻撃性において、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対し有意差が認められた。



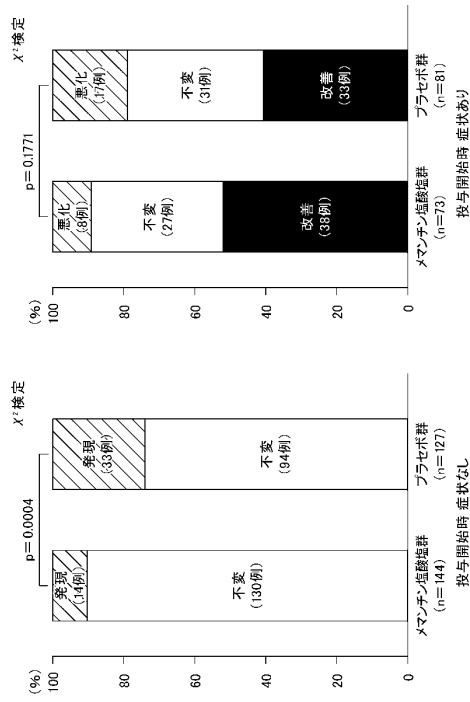
〈国内第III相試験の Behave-AD で有意差が認められた領域の解説〉

※1 行動障害：徘徊、無目的な行動及び不適切な行動で評価

※2 攻撃性：暴言、威嚇や暴力及び不穏で評価

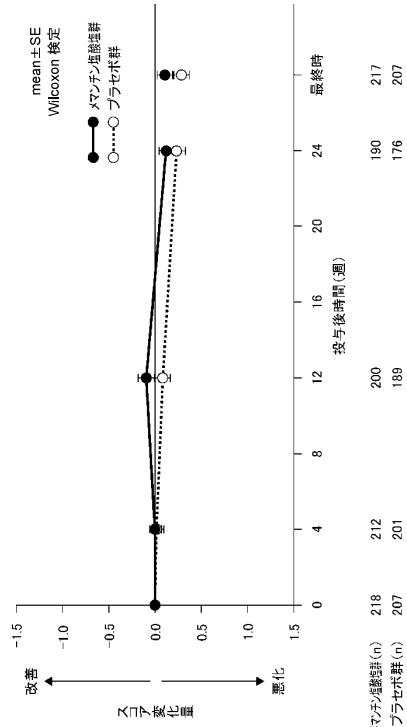
v) 行動・心理症状評価面の攻撃性スコア変化の開始時症状の有無による層別解析
 最終時の Behave-AD における攻撃性のスコアでは、投与開始時に症状がみられない症例において、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群に対して有意に症状の発現抑制が認められた。

Behave-AD 攻撃性スコアの層別解析



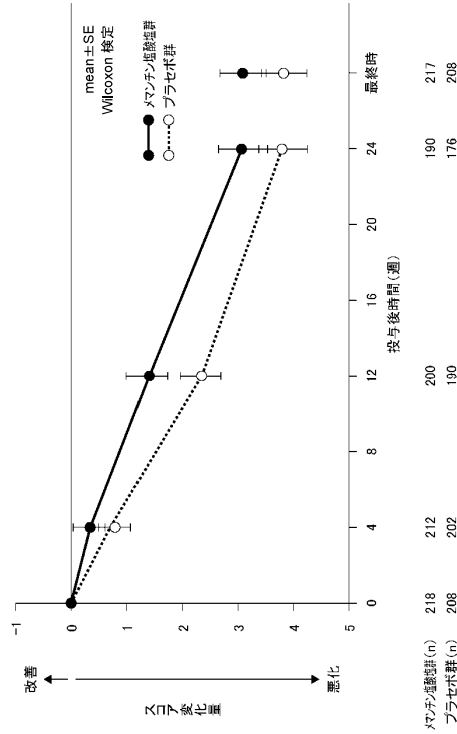
vii) 日常生活活動スコア変化量の推移
 最終時の FAST スコア変化量は、メマンチン塩酸塩群 0.10 点、プラセボ群 0.28 点であり、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群を上回ったが、有意差は認められなかった。

FAST スコア変化量の推移



viii) 中核症状スコア変化量の推移
 最終時の MENFIS スコア変化量は、メマンチン塩酸塩群 3.08 点、プラセボ群 3.82 点であり、メマンチン塩酸塩群はプラセボ群を上回ったが、有意差は認められなかった。

MENFIS スコア変化量の推移



d. 安全性

i) 副作用発現率

メマンチン塩酸塩群では 63/221 例 (28.5%) に副作用が認められた。主な副作用は便秘 7 例 (3.2%)、血圧上昇 5 例 (2.3%) であった。プラセボ群では 49/211 例 (23.2%) に副作用が認められた。主な副作用は便秘 5 例 (2.4%) であった。

副作用発現率

副作用	プラセボ群		メマンチン塩酸塩群		p 値 ^{a)}
	例数	(%)	例数	(%)	
あり	49	23.2	63	28.5	0.2280
なし	162	76.8	158	71.5	
計	211		221		

a) Fisher の直接確率法

b. 患者背景

ブラセボ群、メマンチン塩酸塩群でそれぞれ63%、72%を女性が占めた。平均年齢はそれぞれ76.33歳、75.94歳であった。

患者背景		ブラセボ群 (n=126)	メマンチン塩酸塩群 (n=126)
ベースライン時の年齢	mean±SD	76.33±7.76	75.94±8.40
性別	男性	47 (37%)	35 (28%)
	女性	79 (63%)	91 (72%)
改訂版 HHS ^{注1)}	mean±SD	0.57±0.79	0.48±0.72
MMSE	mean	8.05	7.72
FAST ^{注2)}	mean	2.83	2.79
SIB	mean	68.33	65.86

注1) HHS (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。

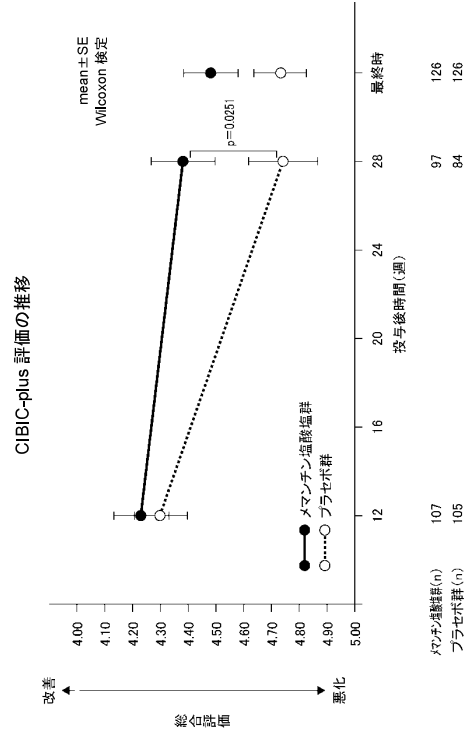
注2) FAST ステージについては、下記のとおり FAST スコアに読み替えて集計を行った。

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 7a : 6, ステージ 7b : 7, ステージ 7c : 8, ステージ 7d : 9, ステージ 7e : 10, ステージ 7f : 11

c. 有効性に関する臨床成績

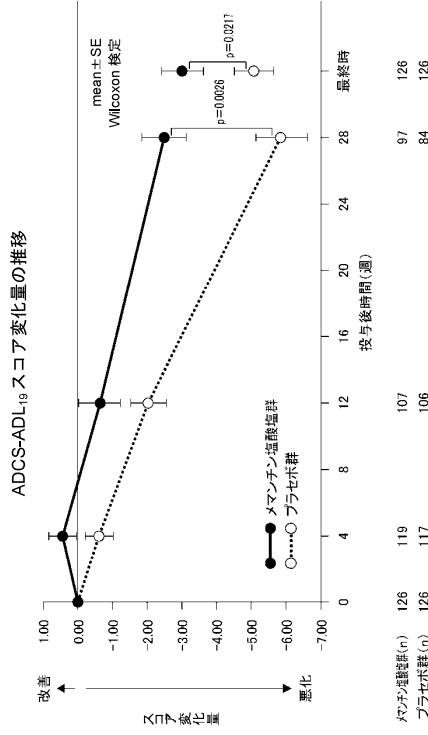
i) 全般的臨床症状評価の推移

投与28週後のCIBIC-plusの評価は、メマンチン塩酸塩群4.38、ブラセボ群4.74であり、メマンチン塩酸塩群はブラセボ群に対し有意差が認められた。最終時^{*}は、メマンチン塩酸塩群4.48、ブラセボ群4.73であり、メマンチン塩酸塩はブラセボ群を上回ったが有意差は認められなかった(*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)。



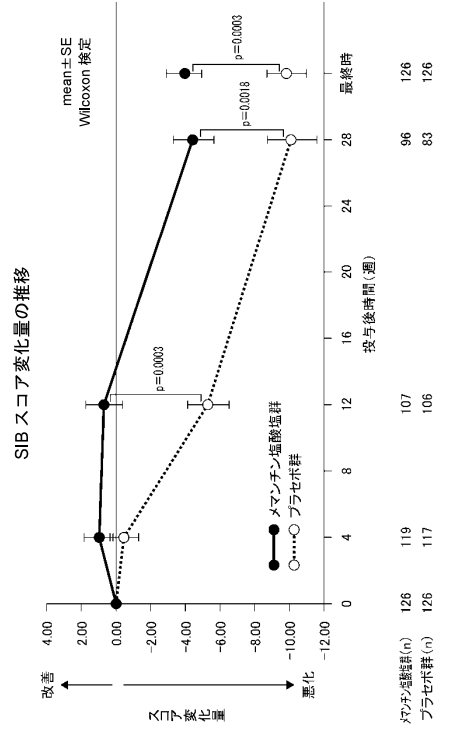
ii) 日常生活動作評価スコア変化量の推移

投与28週後のADCS-ADL₁₉スコア変化量はメマンチン塩酸塩群-2.49点、ブラセボ群-5.86点で、メマンチン塩酸塩群はブラセボ群に対し有意に進行を抑制した。また最終時においてもメマンチン塩酸塩群-3.02点、ブラセボ群-5.08点で有意差が認められた。



iii) 認知機能評価スコア変化量の推移

投与12週以降のSIBスコア変化量において、メマンチン塩酸塩群はブラセボ群に対し有意に進行を抑制した。投与28週後は、メマンチン塩酸塩群-4.46点、ブラセボ群-10.16点で、最終時においても、メマンチン塩酸塩群-3.93点、ブラセボ群-9.84点で有意差が認められた。



i) その他の副次的評価項目のスコア変化量

MMSE (認知機能)、FAST (日常生活動作)、GDS (認知機能・機能の程度)、NPI (行動・心理症状) について評価した。投与 28 週後及び最終時のスコア変化量において、FAST で有意差が認められた。

その他の副次的評価項目のスコア変化量の推移

評価項目	プラセボ群 (n=126)	メマンチン塩酸塩群 (n=126)	p 値 ^{a)}	
MMSE スコア	28 週後	n=82 -0.94±3.09	n=97 -0.57±2.61	0.676
	最終時	n=126 -1.14±3.00	n=126 -0.52±2.38	0.192
FAST	28 週後	n=84 0.51±1.38	n=97 0.10±1.24	0.007
	最終時	n=126 0.52±1.35	n=126 0.20±1.22	0.020
GDS	28 週後	n=84 0.19±0.48	n=97 0.08±0.49	0.162
	最終時	n=126 0.19±0.47	n=126 0.10±0.46	0.124
NPI (患者評価)	28 週後	n=84 2.89±16.13	n=97 0.09±15.92	0.598
	最終時	n=126 3.63±15.62	n=126 0.44±15.38	0.371
NPI (介護者評価)	28 週後	n=76 -1.13±8.58	n=90 1.69±8.10	0.020
	最終時	n=126 0.00±8.33	n=126 0.52±8.03	0.116

mean ±SD

a) Wilcoxon 検定

d. 安全性

i) 副作用発現率

プラセボ群の 38 例 (30%)、メマンチン塩酸塩群の 38 例 (30%) に副作用が認められた。最も多く報告された副作用は両群ともに激越であった (プラセボ群 13%、メマンチン塩酸塩群 8%)。

副作用の種類	プラセボ群 (n=126)		メマンチン塩酸塩群 (n=126)	
	例数	(%)	例数	(%)
副作用発現例数	38	30	38	30
一般的全身障害	1	1	4	3
疲労	0		3	2
中核及び末梢神経系障害	8	6	9	7
便秘	3	2	1	1
歩行障害	1	1	3	2
振戦	3	2	0	
浮動性めまい	1	1	3	2
胃腸障害	5	4	5	4
下痢	5	4	2	2
嘔吐	0		4	3
精神障害	23	18	21	17
激越	16	13	10	8
錯乱	3	2	3	2
妄想	3	2	0	
不眠症	3	2	5	4
幻覚	2	2	4	3
食欲不振	1	1	3	2

ii) 臨床検査値異常変動

臨床検査値がベースライン時には正常範囲内であったが、終了時には正常範囲から外れていた患者数を治療群別にまとめた臨床検査値異常変動を表に示す。

検査項目	プラセボ群		メマンチン塩酸塩群			
	例数	低	高	例数	低	高
ヘモグロビン	116	7 (6)	0	120	3 (2)	0
ヘマトクリット	118	6 (5)	0	121	2 (2)	2 (2)
赤血球	116	8 (7)	0	115	5 (4)	0
白血球	123	3 (2)	1 (1)	123	2 (2)	1 (1)
クレアチニン	122	0	3 (2)	122	0	2 (2)
BUN (尿素窒素)	108	0	13 (12)	117	0	10 (9)
グルコース	124	4 (3)	3 (2)	124	2 (2)	3 (2)
AST (SGOT)	124	0	3 (2)	124	0	3 (2)
ALT (SGPT)	123	0	3 (2)	121	0	3 (2)
γ-GTP	122	0	2 (2)	122	0	6 (5)
アルカリホスファターゼ	109	0	4 (4)	111	0	10 (9)
総ビリルビン	124	0	1 (1)	125	1 (1)	4 (3)

低：正常範囲の下部よりも低い方へ外れた場合

高：正常範囲の上限よりも高い方へ外れた場合

iii) 投与中止率

プラセボ群、メマンチン塩酸塩群の投与中止率及び中止理由を下記に示す。

投与中止率	プラセボ群 (n=126)		メマンチン塩酸塩群 (n=126)	
	例数	(%)	例数	(%)
中止例数	42	33	29	23
中止理由				
有害事象発現	22	17	13	10
死亡	4	3	1	1
同意撤回	14	11	12	10
プロトコール違反	3	2	3	2
介護者の変更	2	2	0	0
追跡不能	1	1	3	2
その他	12	10	4	3

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

e. 結論

ADCS-ADL₁₉及びFASTで評価した日常生活動作、CIBIC-plusで評価した全般的臨床症状評価（OC解析）、及びSIBで評価した認知機能において統計学的有意差が認められ、中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者に対するメマンチン塩酸塩の有効性が検証された。メマンチン塩酸塩を中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者に投与したとき、安全性上の問題は認められず、良好な忍容性が認められた。

7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験

注) 本邦における本剤の承認用法・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。

③ ドネペジル塩酸塩との併用試験（外国人データ：米国）（MEM-MD-02）^(6,8)

a. 試験概要

目的	ドネペジル塩酸塩の治療を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を対象にメマンチン塩酸塩 20mg（10mg/回、1日2回）を投与したときの安全性及び有効性について、プラセボを対照として比較検討する。
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 <ul style="list-style-type: none"> ・ NINCDS-ADRD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5点以上14点以下を満たす ・ ドネペジル塩酸塩の治療を6ヵ月以上受けている ・ 50歳以上
投与例数	403例（メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 202例、ドネペジル塩酸塩単独群 201例）
有効性解析対象例数	395例（メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 198例、ドネペジル塩酸塩単独群 197例）
安全性解析対象例数	403例（メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群 202例、ドネペジル塩酸塩単独群 201例）
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 除外基準（抜粋） 改訂版HISスコアが4点以上の患者やDSM-IV基準で定義されたせん妄又は妄想を伴う認知症を有する患者など、アルツハイマー型認知症以外の認知症を合併する患者とドネペジル塩酸塩による治療を試験中に中断又は終了する可能性のある患者 その他、試験に影響を与える可能性のある患者や治験医師が不適当と判断した患者。

投与群	投与時	二重盲検期間			
		第1週	第2週	第3週	第4～24週
		午前	プラセボ		
		午後	プラセボ		
ドネペジル塩酸塩単独群					
メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群	午前	5mg	5mg	10mg	10mg
	午後	プラセボ	5mg	5mg	10mg

無作為化二重盲検試験
 ドネペジル塩酸塩（5～10mg）の治療を継続し、二重盲検下でメマンチン塩酸塩又はプラセボを以下の用法・用量で24週間、反復経口投与した。

投与群と投与量及び試験薬の服薬方法

投与群	投与時	第1週	第2週	第3週	第4～24週
ドネペジル塩酸塩単独群	午前		プラセボ		
	午後		プラセボ		
メマンチン塩酸塩＋ドネペジル塩酸塩併用群	午前	5mg	5mg	10mg	10mg
	午後	プラセボ	5mg	5mg	10mg

評価項目
 (1) 主要評価項目
 ・ SIB（認知機能の評価スケール）
 ・ ADCS-ADL₁₉（日常生活動作の評価スケール）
 (2) 副次評価項目
 ・ CIBIC-plus（全般的臨床症状の評価）
 ・ NPI（行動・心理症状を評価するスケール）
 ・ BGP（介護者依存度評価サブスケールスコア（介護の必要性の増加と関連のある認知機能を反映））

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。
 (注) 本邦における本剤の承認用法・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。

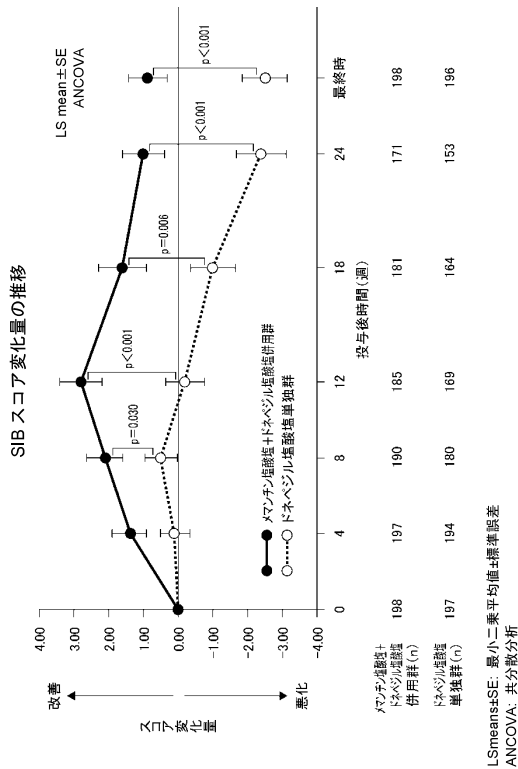
b. 患者背景

	ドネペジル塩酸塩単独群 (n=201)	メマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群 (n=202)
性別		
男性	67 (33.3%)	74 (36.6%)
女性	134 (66.7%)	128 (63.4%)
年齢 (歳)	mean ± SD 75.5 ± 8.73	75.5 ± 8.45
体重 (kg)	mean ± SD 66.4 ± 14.12	70.7 ± 14.31
ドネペジル塩酸塩治療期間 (週)	mean ± SD 128.63 ± 70.27	125.65 ± 64.85
ドネペジル塩酸塩投与量 (mg)	mean ± SD 9.49 ± 1.88	9.25 ± 1.79
ドネペジル塩酸塩以外の併用薬あり	mean ± SD 197 (98.0%)	197 (97.5%)
MMSE	mean ± SD 10.2 ± 2.98	9.9 ± 3.13
SIB	症例数 197	198
	mean ± SD 79.8 ± 14.18	77.8 ± 15.46
ADCS-ADL ₁₉	症例数 197	198
	mean ± SD 36.2 ± 9.32	35.9 ± 9.75
BGPの介護者依存度評価サブスケール	症例数 197	198
	mean ± SD 9.2 ± 5.99	8.9 ± 5.83

c. 有効性に関する臨床成績

i) 認知機能評価スコア変化量の推移

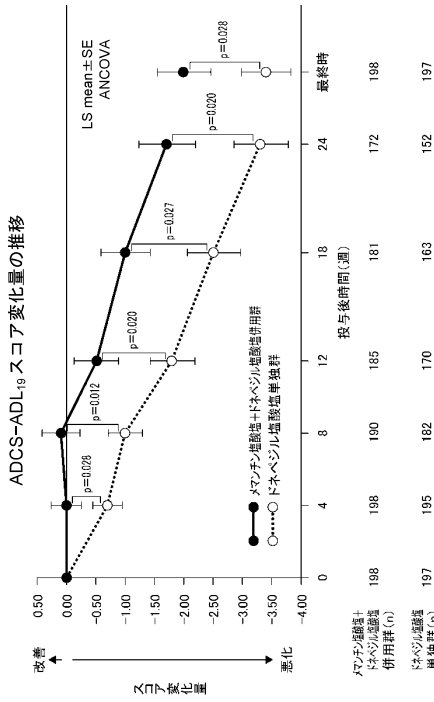
投与8週間以降のSIBスコア変化量において、メマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群はドネペジル塩酸塩単独群に対し有意に進行を抑制した。投与24週後は、メマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群1.0点、ドネペジル塩酸塩単独群-2.4点で、最終時*においてもメマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群0.9点、ドネペジル塩酸塩単独群-2.5点で有意差が認められた。(*最終時：中止、脱落例については、その時点での評価を最終データとして評価した。以降の項も同様)



LSmeans±SE: 最小二乗平均値±標準偏差
ANCOVA: 共分散分析

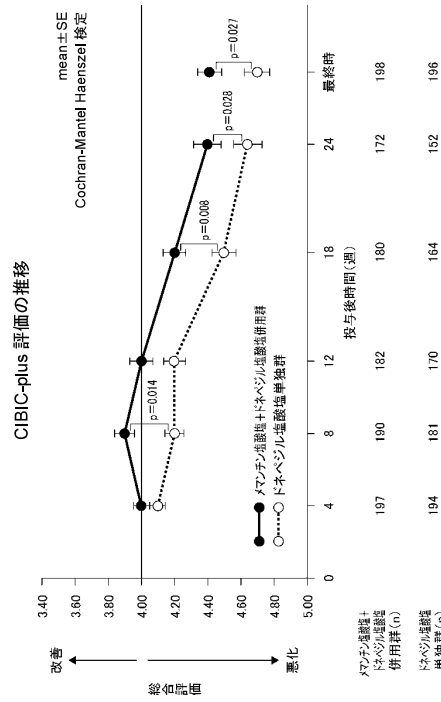
ii) 日常生活動作スコア変化量の推移

投与4週間以降のADCS-ADL₁₉スコア変化量において、メマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群はドネペジル塩酸塩単独群に対し有意に進行を抑制した。投与24週後はメマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群-1.7点、ドネペジル塩酸塩単独群-3.3点、最終時においてもメマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群-2.0点、ドネペジル塩酸塩単独群-3.4点で有意差が認められた。



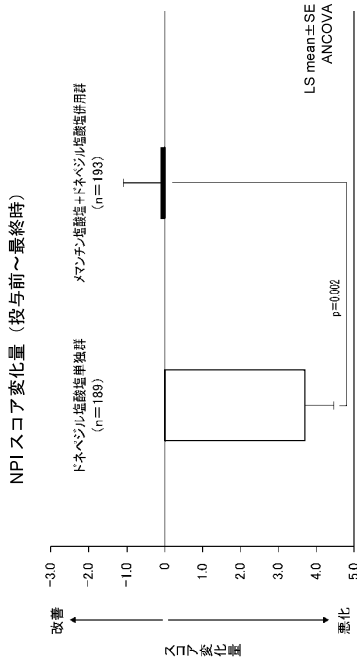
iii) 全般的臨床症状評価の推移

投与24週後のCIBIC-plusの評価において、メマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群はドネペジル塩酸塩単独群に対し有意に進行を抑制した。投与24週後はメマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群4.38、ドネペジル塩酸塩単独群4.64で、最終時においてもメマンチン塩酸塩+ドネペジル塩酸塩併用群4.41、ドネペジル塩酸塩単独群4.66で有意差が認められた。



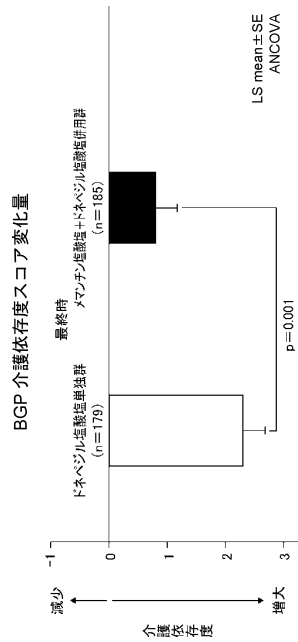
i) 行動・心理症状スコア変化量

最終時の NPI スコア変化量は、メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群 -0.1 点、ドネペジル塩酸塩単独群 3.7 点で、有意差が認められた。



v) BGP 介護依存度評価サブスケールスコア

最終時の BGP (介護依存度) スコア変化量において、メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群は、ドネペジル塩酸塩単独群に対して、有意差が認められた。



d. 安全性

i) 副作用発現率

ドネペジル塩酸塩単独群の 60 例 (29.9%)、メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群の 68 例 (33.7%) に副作用が認められた。

副作用発現率

副作用発現率	ドネペジル塩酸塩単独群 (n=201)	メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群 (n=202)
副作用合計例数	60 (29.9)	68 (33.7)
自律神経系障害	1 (0.5)	1 (0.5)
発汗量増加	1 (0.5)	1 (0.5)
一般の全身障害	16 (8.0)	17 (8.4)
転倒	7 (3.5)	5 (2.5)
傷害	2 (1.0)	2 (1.0)
末梢性浮腫	1 (0.5)	3 (1.5)
疲労	4 (2.0)	4 (2.0)
無力症	4 (2.0)	4 (2.0)
失神	2 (1.0)	2 (1.0)
発熱	0 (0.0)	1 (0.5)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.5)
状態悪化	0 (0.0)	1 (0.5)
心血管障害	1 (0.5)	3 (1.5)
高血圧症	1 (0.5)	3 (1.5)
中枢・末梢神経系障害	21 (10.4)	26 (12.9)
浮動性めまい	13 (6.5)	12 (5.9)
頭痛	3 (1.5)	9 (4.5)
振戦	4 (2.0)	2 (1.0)
歩行障害	0 (0.0)	3 (1.5)
運動失調	1 (0.5)	0 (0.0)
運動機能低下	0 (0.0)	1 (0.5)
失語症	0 (0.0)	1 (0.5)
脳血管障害	1 (0.5)	0 (0.0)
痙攣	1 (0.5)	0 (0.0)
協調運動障害	1 (0.5)	0 (0.0)
筋緊張亢進症	0 (0.0)	1 (0.5)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	15 (7.5)	15 (7.4)
下痢	6 (3.0)	5 (2.5)
便失禁	3 (1.5)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.5)	4 (2.0)
便秘	1 (0.5)	2 (1.0)
腹痛	1 (0.5)	2 (1.0)
悪心	4 (2.0)	0 (0.0)
ディスベグリア	1 (0.5)	2 (1.0)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.5)
鼓腸 (膨満)	1 (0.5)	1 (0.5)
排便習慣の変化	0 (0.0)	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)
胃食道逆流症	0 (0.0)	1 (0.5)
消化器モロリア症	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	4 (2.0)	1 (0.5)
徐脈	2 (1.0)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.5)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.5)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)
肝・胆道系障害	2 (1.0)	0 (0.0)
肝酵素増加	1 (0.5)	0 (0.0)
AST (GOT) 増加	1 (0.5)	0 (0.0)
ALT (GPT) 増加	1 (0.5)	0 (0.0)
代謝・栄養障害	5 (2.5)	6 (3.0)
脱水症	0 (0.0)	2 (1.0)
体重減少	2 (1.0)	0 (0.0)
体重増加	0 (0.0)	3 (1.5)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.5)
NPN 増加	1 (0.5)	1 (0.5)
BUN 増加	0 (0.0)	1 (0.5)
高血糖症	1 (0.5)	0 (0.0)
低蛋白血症	0 (0.0)	1 (0.5)
口渇	1 (0.5)	0 (0.0)
筋骨格系障害	3 (1.5)	4 (2.0)
関節痛	0 (0.0)	2 (1.0)
背骨痛	1 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.5)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.5)	0 (0.0)
関節症	0 (0.0)	1 (0.5)
腱障害	0 (0.0)	1 (0.5)
新生物	0 (0.0)	1 (0.5)
乳房悪性新生物 (女性)	0 (0.0)	1 (0.5)
血小板・出血・凝固障害	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻出血	1 (0.5)	1 (0.5)
精神障害	29 (14.4)	28 (13.9)
激越	13 (6.5)	8 (4.0)
錯乱状態	1 (0.5)	8 (4.0)
うつ病	3 (1.5)	1 (0.5)
傾眠	4 (2.0)	5 (2.5)
食欲不振	2 (1.0)	1 (0.5)
不安	4 (2.0)	0 (0.0)
妄想	4 (2.0)	2 (1.0)
幻覚	1 (0.5)	1 (0.5)
不眠症	2 (1.0)	3 (1.5)
神経過敏	1 (0.5)	1 (0.5)
人格障害	2 (1.0)	1 (0.5)

副作用発現率

	ドネペジル塩酸塩単独群 (n=201)		メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群 (n=202)	
	例数	(%)	例数	(%)
認知障害	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
情緒不安定	2	1.0 (1.0)	1	0.5 (0.5)
攻撃的反応	1	0.5 (0.5)	1	0.5 (0.5)
無関心	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
アルツハイマー型認知症	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
神経症	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
食欲増進	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
譫妄	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
異常な夢	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
精神病	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
赤血球障害	0	0 (0.0)	3	1.5 (1.5)
貧血	0	0 (0.0)	3	1.5 (1.5)
生殖器障害 (男性)	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
不能	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
呼吸器系障害	3	1.5 (1.5)	3	1.5 (1.5)
上気道感染症	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
咳嗽	0	0 (0.0)	2	1.0 (1.0)

	ドネペジル塩酸塩単独群 (n=201)		メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群 (n=202)	
	例数	(%)	例数	(%)
鼻炎	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
副鼻腔炎	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
無気肺	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
皮膚・皮膚付属器障害	2	1.0 (1.0)	1	0.5 (0.5)
発疹	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
帯状疱疹	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
掻痒	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
泌尿器系障害	4	2.0 (2.0)	7	3.5 (3.5)
尿路感染症	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
尿失禁	3	1.5 (1.5)	5	2.5 (2.5)
頻尿	1	0.5 (0.5)	1	0.5 (0.5)
腎機能異常	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
血管障害 (心臓以外)	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
深部血栓性静脈炎	0	0 (0.0)	1	0.5 (0.5)
視覚障害	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)
結膜炎	1	0.5 (0.5)	0	0 (0.0)

ii) 投与中止率

ドネペジル塩酸塩単独群、メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群の投与中止率及び中止理由を下記に示す。

投与中止率

	ドネペジル塩酸塩単独群 (n=201)		メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群 (n=202)	
	例数	(%)	例数	(%)
中止例数	51	25.4	30	14.9
中止理由				
有害事象発現	25	12.4	15	7.4
効果不十分	3	1.5	1	0.5
プロトコル違反	5	2.5	1	0.5
同意撤回	16	8.0	8	4.0
追跡不能	0	0	1	0.5
その他	2	1.0	4	2.0

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

e. 結論

有効性について、主要評価項目である SIB 及び ADCS-AD_レ、並びに副次評価項目の CIBIC-plus において、メマンチン塩酸塩 + ドネペジル塩酸塩併用群とドネペジル塩酸塩単独群の間に有意差が認められ、メマンチン塩酸塩をドネペジル塩酸塩治療中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者に対して併

用した場合、ドネペジル塩酸塩単独の治療と比較して有効であることが検証された。安全性について、メマンチン塩酸塩とドネペジル塩酸塩との併用において、安全性上の問題は認められず、良好な忍容性が認められた。

- 6) Tariot PN, et al.: JAMA 2004;291(3):317-324
- 8) 社内資料：海外第III相試験（ドネペジル塩酸塩併用）

(注) 本項における本剤の承認用法・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。

3) 安全性試験 (IE2301)

① 試験概要

目的	メマンチン塩酸塩の臨床試験に参加し、適切な代替治療法がない等の理由から、患者本人/家族並びに本治療の治験責任医師又は治験分担医師より使用継続の要望がある中等度から高度アルツハイマー型認知症患者に対し、本試験薬剤を継続提供する。併せて、本試験薬剤長期使用時の安全性を評価する。
対象	・ 選択基準 (抜粋) 過去にメマンチン塩酸塩の臨床試験 (IE2201) に参加したアルツハイマー型認知症患者 ・ 除外基準 (抜粋) 過去にメマンチン塩酸塩の臨床試験に参加後、同意撤回により中止となった患者、前観察期中に中止となった患者、副作用により中止となった患者、並びに後期第II相試験 (IE2101 二重検期) で非盲検拡張期への参加意思がなかった患者
用法・用量	薬剤は1日2錠、1日1回朝食後 (朝食後に服薬しなかった場合には遅くとも14時まで) に経口投与した。メマンチン塩酸塩は1日5mgより開始して1週間ごとに5mg/日ずつ増量し、維持用量は20mg/日とした。なお、本治療の前に参加した臨床試験 (前試験) において、副作用により10mg/日に減量となった被験者は、試験薬剤投与第2週より10mg/日 (維持用量) とした (使用薬剤: プラセボ 5mg 錠、メマンチン塩酸塩 5mg 錠、メマンチン塩酸塩 10mg 錠)。
評価項目	安全性、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、MMSE

(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

症例数	188
前試験 (過去に参加した試験)	1 (0.5%)
IE2901	155 (82.4%)
IE2101 非盲検拡張期	32 (17.0%)
IE2201	508.1±216.6
mean±SD	516.5
中央値	7, 902
最小値、最大値	54 (28.7%)
投与期間 ^{a)} (日)	52 週未満
52 週以上 104 週未満	99 (52.7%)
104 週以上	35 (18.6%)
性別	男性
59 (31.4%)	女性
129 (68.6%)	mean±SD
73.3±8.8	中央値
74.0	最小値、最大値
53, 95	65 歳未満
33 (17.6%)	65 歳以上 75 歳未満
63 (33.5%)	75 歳以上 85 歳未満
76 (40.4%)	85 歳以上
16 (8.5%)	在宅
177 (94.1%)	介護施設
10 (5.3%)	その他
1 (0.5%)	あり
165 (87.8%)	なし
23 (12.2%)	あり
156 (83.0%)	なし
32 (17.0%)	あり
170 (90.4%)	なし
18 (9.6%)	あり
66 (35.1%)	なし
122 (64.9%)	mean±SD
9.0±5.3	中央値
8.5	最小値、最大値
0, 24	9 以下
105 (55.9%)	10 以上 14 以下
51 (27.1%)	15 以上
32 (17.0%)	

a) 本治療においてメマンチン塩酸塩を投与した期間を示す

③有効性に関する臨床成績

該当しない

④安全性

a) 副作用発現率

副作用 (有害事象のうち、試験薬剤との因果関係が否定できないもの) の発現は 188 例中 32 例 (17.0%) 62 件に認められた。主な副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、脳梗塞各 4 例 (2.1%) 4 件であった。重篤な副作用は 188 例中 5 例 (2.7%) 7 件に認められ、脳梗塞 3 例 (1.6%) 3 件、心不全、胆管炎、胆嚢炎、胆石症各 1 例 (0.5%) 1 件であった。投与中止を必要とした非重篤な副作用は活動性低下、失禁、意識消失、低血圧、尿閉、全身性蕁麻疹、胃潰瘍各 1 例 (0.5%) 1 件であった。

b) 投与中止率

投与中止率及び中止理由を以下に示す。

投与中止率

中止理由	メマンチン塩酸塩投与例 (n=188)	
	例数	(%)
同意撤回	20	10.6
副作用による治験継続困難	9	4.8
中止基準抵触 (1 週間を越える休薬)	6	3.2
その他 (介護施設への入所、来院困難等)	31	16.5

中止理由が複数含まれる症例も重複して集計

⑤結論

メマンチン塩酸塩の長期投与により発現率の高い有害事象や副作用、重篤な有害事象や副作用が認められたが、それらの事象に臨床的に重要なもの (死亡の原因となる副作用、生命を脅かす副作用、障害をきたす副作用等) はなかった。以上ことから、本治療で発現した有害事象に安全性上問題となるようなものはないと考えられた。

前試験 (IE2101 二重盲検期、IE2101 非盲検拡張期、IE2201) も含めてメマンチン塩酸塩投与時に発現した有害事象については、投与期間が長くなるにつれて発現率が高くなるものが認められた。しかしながら、それらの事象に重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はなかった。以上ことから、前試験も含むメマンチン塩酸塩投与時に発現した有害事象に安全性上問題となるようなものはないと考えられた。以上、メマンチン塩酸塩は 20mg/日の長期投与においても安全性に問題がないと判断された。

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) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

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)

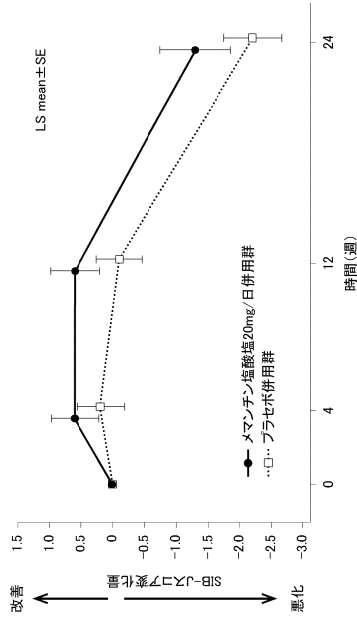
製造販売後臨床試験^{9, 10)}

ドネペジル塩酸塩を服用中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 (MMSE スコア: 1 点以上 14 点以下) 546 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 週間投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

認知機能評価する SIB-J のスコア変化量の結果を以下に示す。SIB-J において、主たる解析である最終評価時点のメマンチン塩酸塩 20mg/日併用群のスコア変化量はプラセボ併用群を上回ったが、両群間に有意差は認められなかった (解析対象: 527 例、p=0.2437、0 週時の SIB-J スコア及びドネペジル塩酸塩の 1 日量を共変量とした共分散分析)。

*: 一次登録 (登録時 MMSE スコア 1 点以上 14 点以下) 後、12 週間の観察期中 SIB-J スコアが安定していないなどの除外基準に該当する患者を除いた二次登録例数

SIB-Jスコア変化量の推移



最終評価時点の SIB-J のスコア変化量

投与群	0 週からの変化量 ^{a)}		変化量の差 ^{b)} 最小二乗平均値 [95%信頼区間]
	n	最小二乗平均値 [95%信頼区間]	
メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群	261	-1.34 [-2.33, -0.35]	0.81 [-0.56, 2.19]
プラセボ併用群	266	-2.15 [-3.13, -1.18]	-

a) [最終評価時点の値] - [0 週の値]

b) [メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値] - [プラセボ併用群の 0 週からの変化量の最小二乗平均値]

その他の解析として行った Wilcoxon 順位和検定においても、両群間に有意差は認められなかった (p=0.0563)。

< 参考：追加解析 >

ドネペジル塩酸塩を服用中の中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 546 例のうち、承認時までに実施した臨床試験 (IE3501、MEM-MD-02 等) の選択基準である二次登録時の MMSE スコアが 5 点以上 14 点以下の患者 429 例を対象として追加のサブグループ解析を行った。SIB-J において、最終評価時点のスコア変化量 (平均値±標準偏差) は、メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群 -0.72±8.46、プラセボ併用群 -2.28±7.47 であり、両群間に有意差が認められた (解析対象：419 例、p=0.0165、Wilcoxon 順位和検定)。

9) 中村 祐ほか：Geniatr.Med. 2016;54(11):1147-1158

10) 社内資料：メマンチン塩酸塩のドネペジル塩酸塩併用時における中等度及び高度アルツハイマー型認知症に対する製造販売後臨床試験

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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

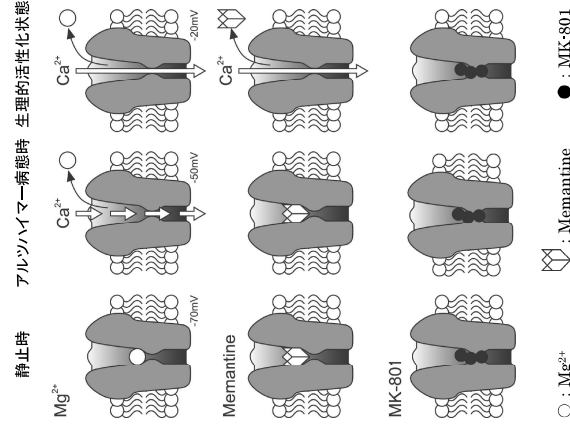
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アルツハイマー型認知症ではグルタミン酸神経系の機能異常が関与しており、グルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA 受容体チャネルの過剰な活性化が原因の一つと考えられている。メマンチンは NMDA 受容体チャネル阻害作用により、その機能異常を抑制する。

以下に NMDA 受容体チャネルにおける病態時のメマンチン塩酸塩の阻害様式を MK-801# と比較しながら模式的に示す。

NMDA 受容体の病態及び生理的活性化状態におけるメマンチン、Mg²⁺及び MK-801 の受容体拮抗様式の違い



NMDA 受容体の選択的アンタゴニストであり、NMDA 受容体の存在を探すなどの研究目的に使用される薬

静止時：

シナプス後膜電位が -70mV 程度の状態で、Mg²⁺、メマンチン塩酸塩及び MK-801 は、NMDA 受容体に結合し、Ca²⁺ の流入は起きていない。

アルツハイマー病態時：

シナプス間隙の過剰なグルタミン酸により、シナプス後膜電位は-50mVに上昇する。この条件では、Mg²⁺がNMDA 受容体から解離し、細胞内への Ca²⁺流入が起こり、記憶・学習障害に関わる細胞傷害やシナプティックノイズの増大が惹起されるが、メマンチン及びMK-801はNMDA 受容体から解離することなく、Ca²⁺流入を抑え、グルタミン酸による細胞傷害やシナプティックノイズを抑制する。

生理的活性化状態：

生理的な神経興奮により一過性に高濃度のグルタミン酸が遊離し、シナプス後膜電位が-20mV程度まで上昇する。この強い脱分極条件では、メマンチン塩酸塩は受容体から速やかに解離しCa²⁺流入が起こる。

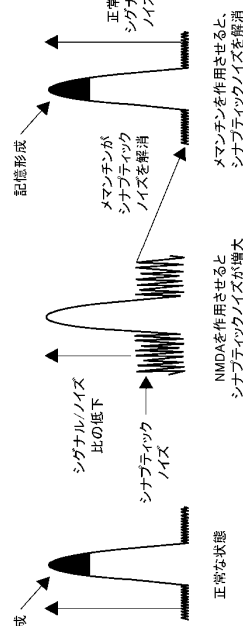
このとき、神経伝達の長期増強 (long-term potentiation : LTP) 形成にはNMDA 受容体の活性化が必要であるが、メマンチン塩酸塩は解離しているため影響を及ぼさない。

一方、MK-801はNMDA 受容体から解離しないため、LTP 形成を妨げる。

以上のように、メマンチン塩酸塩のNMDA 受容体拮抗作用における膜電位依存性の強さ及び受容体からの解離速度は、Mg²⁺とMK-801の間にあり、この性質によりメマンチン塩酸塩は、病態特異的なNMDA 受容体拮抗作用を示すと考えられる。

また、特異的なNMDA 受容体の活性化により、シナプティックノイズが増大した状態では、LTPのようなシナプス可塑性変化を誘導する伝達シグナルがノイズに隠れ、情報が伝わりにくくなる(シグナル/ノイズ比の低下)。メマンチン塩酸塩はそのシナプティックノイズを解消し、正常なシナプス可塑性変化の誘導を回復することによって、認知機能改善作用を示すと考えられている(シグナル/ノイズ仮説)。

<シナプティックノイズの上昇時におけるNMDA 受容体に対するメマンチン塩酸塩の作用様式(仮説)>¹⁰⁾



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) NMDA 受容体に対する作用

① NMDA 受容体親和性と選択性 (in vitro)

ラット大脳皮質神経細胞膜画分のNMDA 受容体チャネルのフェニシクリジン (phenylcycidine) 結合部位に対して、選択的に低親和性の結合を示した¹²⁾。

50%抑制濃度 IC ₅₀ (μmol/L)	阻害定数 Ki (μmol/L)
メマンチン塩酸塩	1.47
mean	0.67

メマンチン塩酸塩の結合活性を61種類の受容体に対して検討したところ、NMDA 受容体のPCP結合部位に対しては、10μmol/Lの濃度において91.08%の結合活性を示したが、それ以外の60種類の受容体*に対しては、10μmol/Lの濃度でも50%以上の結合活性を示さなかった。

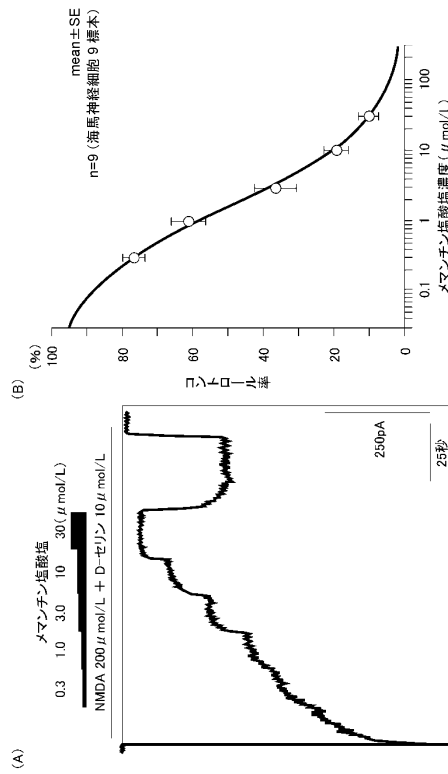
* NMDA 受容体のPCP結合部位以外のリガンド結合部位、AMPA 受容体、カイン酸受容体、及び各種のドパミン受容体、エストロゲン受容体、GABA 受容体、アンジオテンシン受容体、ヒスタミン受容体、ムスカリン受容体、セロトニン受容体など、計60種類の受容体

② NMDA 受容体拮抗作用 (in vitro)

a.濃度依存性

ラット初代培養海馬神経細胞において、NMDA 受容体チャネルの活性化によって生じる電流に対してメマンチン塩酸塩は濃度依存性の阻害作用を示し (IC₅₀=1.56±0.09μmol/L)、その作用の発現及び消失は速やかであった¹³⁾。

ラット培養海馬神経細胞のNMDA 誘発電流に対する
メマンチン塩酸塩の抑制作用

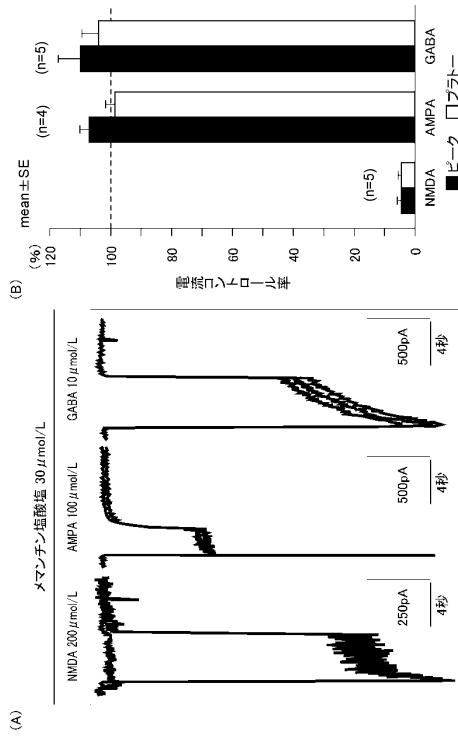


なお、ラット海馬スライスのシナプス伝達の長期増強(記憶・学習の基本モデル)の形成に対して濃度依存的な抑制作用を示すが、NMDA 受容体チャネル阻害作用のIC₅₀値付近ではほとんど影響しなかった¹⁴⁾。

b. 各種アゴニストによる誘発電流に対する作用

メマンチン塩酸塩は、AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) (100 μ mol/L) 及びGABA (γ -aminobutyric acid) (10 μ mol/L) 誘発電流に対し、30 μ mol/L を添加しても抑制作用を示さなかった。

ラット培養海馬神経細胞のNMDA、AMPA、GABA 誘発電流に対するメマンチン塩酸塩の作用

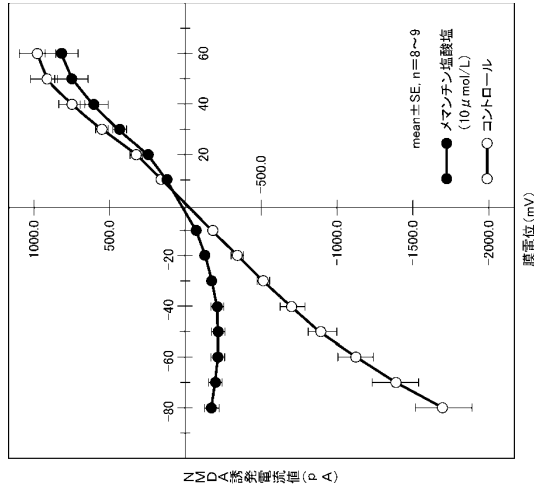


メマンチン塩酸塩を添加前、添加時及びその後の除去時における各電流を重ねて図示した。

c. 膜電位依存性

メマンチン塩酸塩によるNMDA 受容体拮抗作用は、膜電位が浅くなるほど抑制率が小さくなる膜電位依存性を示した。

ラット培養海馬神経細胞におけるNMDA 誘発電流に対するメマンチン塩酸塩の抑制作用



メマンチン塩酸塩添加時のNMDA 誘発電流値 (●) は、メマンチン塩酸塩添加10~11 秒後に記録された電流値の平均を示す。対照電流値 (○) は、メマンチン塩酸塩の添加前と除去と共に+70mV で5 秒間脱分極を与えたのちにそれぞれ記録されるNMDA 誘発電流値の平均を示す。

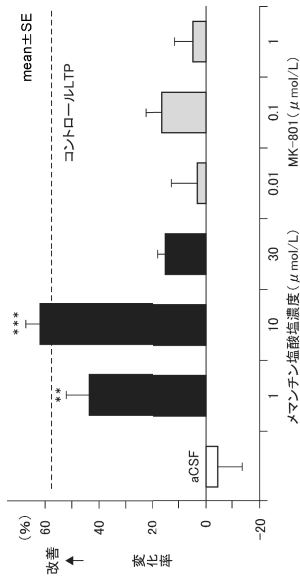
2) シナプス可塑性障害に対する作用

①長期増強 (long-term potentiation : LTP) 形成障害抑制作用 (in vitro)

細胞外 Mg²⁺濃度を低下させることによって内因性グルタミン酸を介してNMDA 受容体を持続的に活性化すると LTP 形成が障害されるが、メマンチン塩酸塩は 1 及び 10µmol/L の濃度でこれを抑制することが示された。LTP の大きさは、テタヌス刺激 30～60 分後の集合興奮性シナプス後電位 (field excitatory postsynaptic potential : fEPSP) スローブを定常値の fEPSP スローブに対する変化率で表示した¹⁹⁾。

ラット海馬スライスにおける低濃度 Mg²⁺に誘発された LTP 形成障害に対する

メマンチン塩酸塩と MK-801 の作用



aCSF : 人工脳脊髄液 (溶液対照)

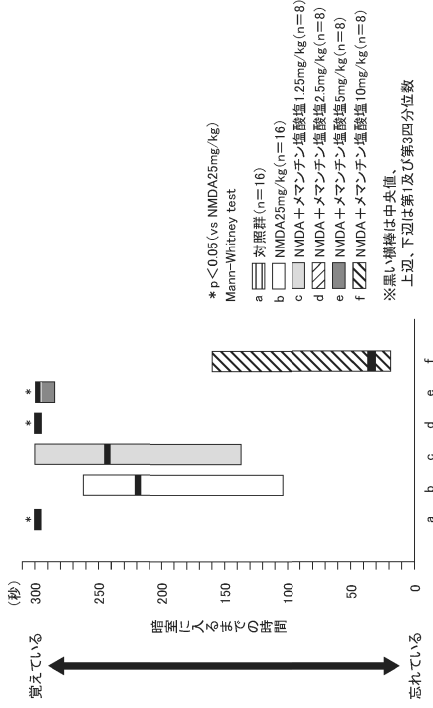
用いたスライスの数 : aCSF 群 (n=6) ; メマンチン塩酸塩群 1µmol/L (n=6) 、 10µmol/L (n=6) 、 30µmol/L (n=7) MK-801 群 0.01µmol/L (n=6) 、 0.1µmol/L (n=6) 、 1µmol/L (n=7) 。

** p < 0.005, *** p < 0.001 vs aCSF 群 (Student-Newman-Keuls test)

② NMDA 誘発学習障害抑制作用

ラット腹腔内への NMDA の投与により惹起された、神経細胞傷害に基づかない受動的回避学習障害を抑制した¹⁶⁾。

NMDA 誘発受動的回避学習障害に対するメマンチン塩酸塩の作用



* p < 0.05 (vs NMDA 25mg/kg)
Mann-Whitney test

※黒い横線は中央値、
上辺、下辺は第1及び第3四分位数

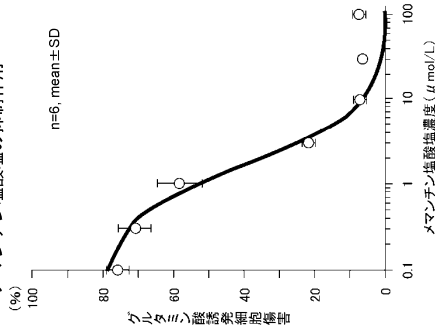
なお、正常ラットにメマンチン塩酸塩の高用量 (腹腔内 10mg/kg) を投与した場合、受動的回避学習を障害したとの報告がある¹⁷⁾。

3) 神経細胞傷害に対する作用

①グルタミン酸誘発神経細胞傷害に対する作用 (in vitro)

ラット初代培養大脳皮質神経細胞において、メマンチン塩酸塩 (0.1～100µmol/L ; グルタミン酸添加時に同時添加) はグルタミン酸誘発神経細胞傷害を濃度依存的に抑制した (IC₅₀ = 1.66 ± 0.36µmol/L)。メマンチン塩酸塩はグルタミン酸による細胞傷害に対して保護作用を有することが示された。

ラット培養大脳皮質神経細胞のグルタミン酸誘発神経細胞傷害に対する
メマンチン塩酸塩の抑制作用



② Aβ₂₅₋₃₅とグルタミン酸の併用により誘発される神経細胞傷害に対する作用 (in vitro)

ラット初代培養大脳皮質神経細胞において、Aβ₂₅₋₃₅ (1μmol/L) 及びグルタミン酸 (50μmol/L) はそれぞれ単独では神経細胞傷害を惹起することはなかったが、Aβ₂₅₋₃₅ 添加 2 日後にグルタミン酸を添加すると、グルタミン酸添加の 1 日後に顕著な傷害が惹起された。この神経細胞傷害に対して、メマンチン塩酸塩 (0.1~3μmol/L) は、グルタミン酸添加直前に添加することで濃度依存的な抑制作用を示し (IC₅₀=0.13μmol/L)、0.3μmol/L 以上の濃度において有意な保護作用が認められた。

Aβ₂₅₋₃₅ 及びグルタミン酸添加によって惹起される大脳皮質神経細胞傷害に対する
メマンチン塩酸塩の作用

添加物質	濃度 (μmol/L)	吸光度の差 (OD570nm-OD650nm) 平均値±標準誤差	生存率 (%)
溶媒	-	0.48±0.03	100
Aβ ₂₅₋₃₅ (1μmol/L)	-	0.46±0.04	94
グルタミン酸 (50μmol/L)	-	0.43±0.03	83
Aβ ₂₅₋₃₅ +グルタミン酸	-	0.20±0.01**	0
Aβ ₂₅₋₃₅ +グルタミン酸 +メマンチン塩酸塩	0.1	0.32±0.03	41
	0.3	0.40±0.02*	71
	1.0	0.51±0.03**	111
	3.0	0.47±0.01**	99

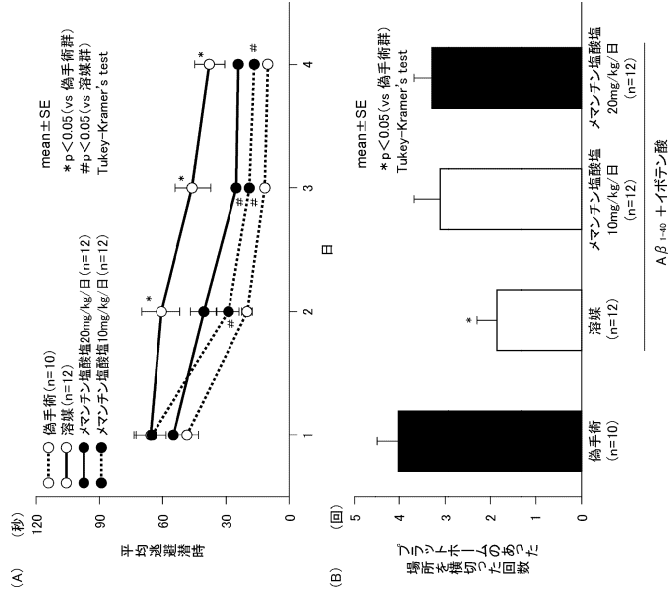
*p<0.05 及び**p<0.01 vs Aβ₂₅₋₃₅+グルタミン酸処置群、
#p<0.01 vs 溶媒群 (non-parametric Dunnett's test)

③ Aβ₁₋₄₀ 及びヒポテン酸の両側海馬内注入ラットモデルにおける学習障害抑制作用

ラット海馬への Aβ₁₋₄₀ 及びヒポテン酸 (NMDA 受容体作動薬) の注入により惹起された神経細胞傷害及び空間認知機能障害をメマンチン塩酸塩は抑制した。
すなわち、メマンチン塩酸塩 10 及び 20mg/kg/日 を Aβ₁₋₄₀ 注入 24 時間前から 6 週間持続皮下投与する

ことにより、溶媒投与群でみられた、獲得試行における逃避潜時の延長を短縮し (以下 A 図)、探索試行における回数の減少を抑制する傾向を示した (以下 B 図)。また神経細胞傷害のマーカーである PTBBS (peripheral type benzodiazepine binding site) レベルの増加に対しては抑制作用を示した (以下 C 表)。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった¹⁸⁾。

Aβ₁₋₄₀ 及びヒポテン酸海馬内注入ラットの
水迷路学習障害に及ぼすメマンチン塩酸塩の作用



Aβ₁₋₄₀ 及びヒポテン酸海馬内注入によって惹起される
神経細胞傷害 (PTBBS レベルの増加) に対するメマンチン塩酸塩の作用

群	例数	PTBBS レベル (% (偽手術群))
偽手術	10	100
溶媒 (生理食塩液)	12	312.9±19.9*
メマンチン塩酸塩 (10mg/kg/日)	12	215.7±21.4*#
メマンチン塩酸塩 (20mg/kg/日)	12	196.5±21.1*#

mean±SE (偽手術群の絶対値: 64.4±2.9fmol/mg タンパク質)。
*p<0.05 (vs 偽手術群)、#p<0.05 (vs 溶媒群)、Tukey-Kramer's test

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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
「Ⅶ.1.(3)2」 反復投与」参照
- (2) 最高血中濃度到達時間
下記「Ⅶ.1.(3)1」 単回投与」参照
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度

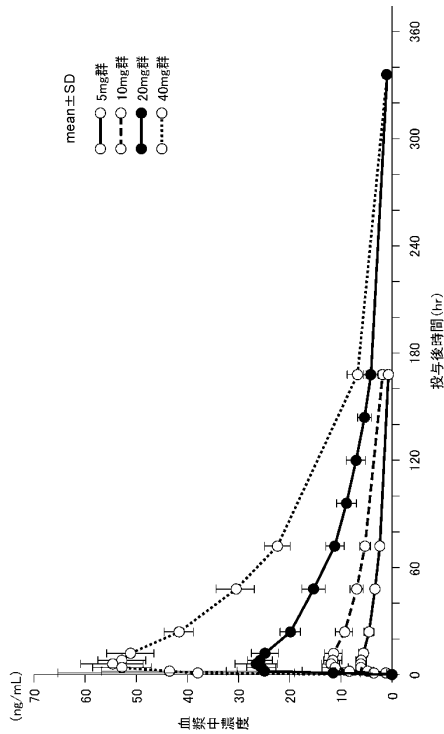
1) 単回投与

① 健康成人

a) メマンチン塩酸塩錠¹⁹⁾

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩錠 5、10、20 及び 40mg を空腹痛時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度 (C_{max}) と血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_∞) は投与量にほぼ比例して増加した。消失半減期 (t_{1/2}) は 55.3~71.3 時間であり、投与量による変化はみられなかった。

メマンチン塩酸塩錠単回経口投与時の血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩錠単回経口投与時の薬物動態パラメータ

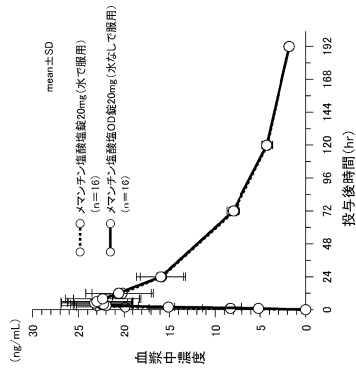
投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
5mg	6	6.86 ± 0.66	5.3 ± 2.1	489.4 ± 51.0	55.3 ± 6.4
10mg	6	12.18 ± 1.68	5.3 ± 1.6	1,091.7 ± 172.7	63.1 ± 11.8
20mg	6	28.98 ± 3.65	6.0 ± 3.8	2,497.6 ± 482.8	71.3 ± 12.6
40mg	6	60.11 ± 13.08	4.5 ± 2.3	4,794.0 ± 572.3	57.3 ± 8.0

注) 本剤の承認用量は「通常、成人にはメマンチン塩酸塩錠として 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。

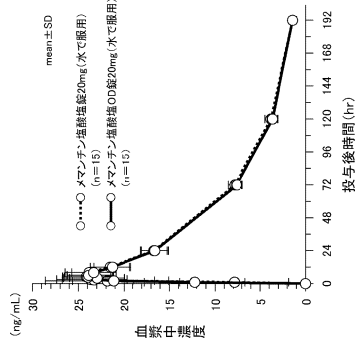
b) メマンチン塩酸塩 OD 錠²⁰⁾

健康成人男性にメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg (水なしで服用又は水で服用) 又はメマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) を空腹時単回経口投与したとき、いずれの場合も両製剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であった。メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg は水なしで服用又は水で服用した場合のいずれも、メマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) と生物学的に同等であることが確認された^{*1)}。

単回経口投与時の血漿中濃度推移 (メマンチン塩酸塩 OD 錠を水なしで服用したとき)



単回経口投与時の血漿中濃度推移 (メマンチン塩酸塩 OD 錠を水で服用したとき)



メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg (水なしで服用) 又はメマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-192h} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD 錠 20mg (水なしで服用)	16	24.3 ± 3.72	4.19 ± 1.42	1,540 ± 154	53.6 ± 5.75
錠 20mg (水で服用)	16	24.3 ± 4.53	3.50 ± 1.55	1,530 ± 157	55.4 ± 8.14

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg (水で服用) 又はメマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

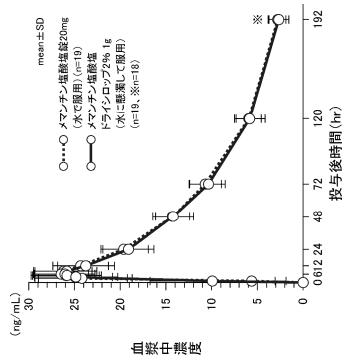
投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-192h} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
OD 錠 20mg (水で服用)	15	24.9 ± 2.37	4.80 ± 2.11	1,510 ± 114	47.8 ± 6.96
錠 20mg (水で服用)	15	25.8 ± 3.07	4.40 ± 2.29	1,540 ± 140	48.0 ± 7.63

*1 本生物学的同等性試験は、「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 13 年 5 月 31 日医薬審発第 783 号)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 9 年 12 月 22 日医薬審第 487 号)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日薬食査発第 1124004 号)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 18 年 11 月 24 日薬食査発第 1124004 号) 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン』及び『「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」(平成 24 年 2 月 29 日薬食査発第 9259 第 10 号) に準じて実施した。

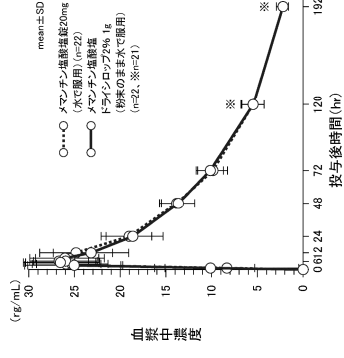
c) メマンチン塩酸塩ドライシロップ²⁾

健康成人男性にメマンチン塩酸塩ドライシロップ 1g (1g 中にメマンチン塩酸塩を 20mg 含有、水に懸濁して服用又は粉末のまま水で服用) 又はメマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) を空腹時単回経口投与したとき、いずれの服用方法でも同剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは同様であった。メマンチン塩酸塩ドライシロップは水に懸濁して服用又は粉末のまま水で服用した場合のいずれも、メマンチン塩酸塩 20mg (水で服用) と生物学的に同等であることが確認された^{*2)}。

単回経口投与時の血漿中濃度推移
(メマンチン塩酸塩ドライシロップを
水に懸濁して服用したとき)



単回経口投与時の血漿中濃度推移
(メマンチン塩酸塩ドライシロップを
粉末のまま水で服用したとき)



メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 1g (水に懸濁して服用) 又はメマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-192h} (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ 2% 1g (水に懸濁して服用)	19	27.3 ± 3.89	5.16 ± 1.89	1,890 ± 315 ^{*)}	60.6 ± 12.5
錠 20mg (水で服用)	19	27.9 ± 3.81	5.74 ± 1.85	1,950 ± 288	60.3 ± 10.1

注) n = 18

メマンチン塩酸塩ドライシロップ 2% 1g (粉末のまま水で服用) 又はメマンチン塩酸塩錠 20mg (水で服用) を単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-192h} (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
ドライシロップ 2% 1g (粉末のまま水で服用)	22	27.7 ± 3.94	4.68 ± 1.76	1,890 ± 266 ^{*)}	57.1 ± 7.68 ^{*)}
錠 20mg (水で服用)	22	28.5 ± 3.70	4.95 ± 2.17	1,880 ± 271	57.3 ± 8.07

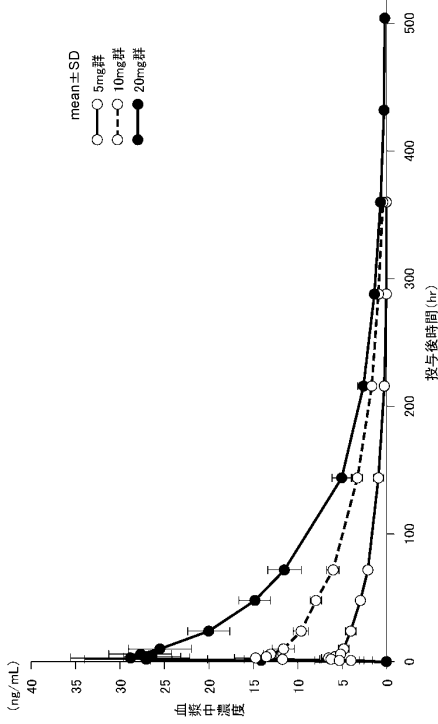
注) n = 21

*2) 本生物学的同等性試験は、『(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について) (平成 24 年 2 月 29 日薬食査査発 0229 第 10 号)別紙 4 相形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン』に準じて実施した。

② 高齢者

健康高齢男性にメマンチン塩酸塩錠 5、10 及び 20mg を単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC₀₋₅₀₀ は投与量にほぼ比例して増加した。また、t_{1/2} は 61.50 ~ 82.15 時間であり、投与量によらずほぼ同程度であった。

健康高齢男性の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ	5mg 群 (n=6)	10mg 群 (n=6)	20mg 群 (n=11)
C _{max} (ng/mL)	6.777 ± 0.799	15.207 ± 2.153	31.730 ± 4.514
T _{max} (hr)	2.5 ± 0.5	3.5 ± 1.4	3.4 ± 1.8
AUC ₀₋₅₀₀ (ng · hr/mL)	462.2 ± 85.9	1,370.7 ± 115.7	2,490.4 ± 334.6
t _{1/2} (hr)	61.50 ± 15.44	82.15 ± 11.03	75.42 ± 17.53
CL/F* (mL/min)	154.50 ± 30.99	101.40 ± 7.58	113.15 ± 15.52

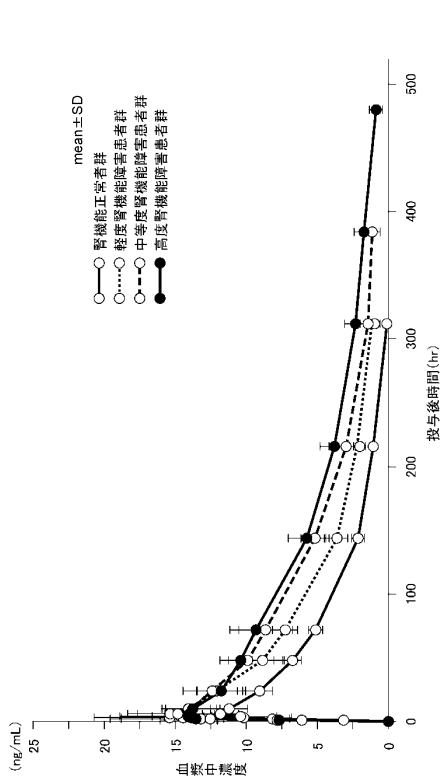
(mean ± SD)

*: 全身クリアランス

③ 腎機能障害患者³⁾

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 の増大が認められた。

メマンチン塩酸塩 10mg 単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者における平均血漿中濃度の推移



メマンチン塩酸塩 10mg 単回経口投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

腎機能 (C _{cr})	n	平均 C _{cr} (推定値) (mL/min)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	累積尿中排泄率 (%) ^{*1)}	CLF ^{*2)} (mL/min)	V _d (L) ^{*3)}
正常者 (C _{cr} >80)	6	91.1	12.66 ± 2.14	1,046 ± 82	61.2 ± 7.5	33.68 ± 8.30	82.2 ± 19.8	703.8 ± 99.3
軽度障害患者 (50 ≤ C _{cr} ≤ 80)	6	62.7	17.25 ± 3.94	1,640 ± 180	83.0 ± 17.0	33.47 ± 3.40	62.1 ± 10.9	609.3 ± 127.2
中等度障害患者 (30 ≤ C _{cr} < 50)	6	40.9	15.76 ± 3.70	2,071 ± 531	100.1 ± 16.3	23.60 ± 2.86	42.1 ± 9.0	592.5 ± 71.6
高度障害患者 (5 ≤ C _{cr} < 30)	7	19.1	15.83 ± 0.62	2,437 ± 451	124.3 ± 21.0	16.17 ± 6.05	28.5 ± 12.2	617.4 ± 89.4

*1) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

*2) 腎クリアランス

*3) 分布容積

(参考) Cockcroft & Gault の式によるクレアチニンクリアランス (C_{cr}) 推定値の算出方法:

男性: C_{cr} = (140 - 年齢) × 体重 (kg) / [72 × 血清クレアチニン (mg/dL)]

女性: C_{cr} = 0.85 × (140 - 年齢) × 体重 (kg) / [72 × 血清クレアチニン (mg/dL)]

④ 肝機能障害患者

該当資料なし

<参考> 外国人データ²⁾

中等度の肝機能障害はメマンチン塩酸塩の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	肝機能正常者群 (n=8)	中等度肝機能障害患者群 (n=8)
C _{max} (ng/mL)	21.82 ± 5.35	21.06 ± 5.42
T _{max} (hr)	8.38 ± 2.26	6.00 ± 3.46
AUC _∞ (ng·hr/mL)	2,018.87 ± 332.75	2,031.64 ± 759.00
t _{1/2} (hr)	70.80 ± 18.66	81.91 ± 29.78
CL/F (mL/min)	140.43 ± 22.57	151.10 ± 45.77
CL _r (mL/min)	86.70 ± 17.93	86.53 ± 30.65
V _d /F (L)	855.44 ± 235.92	975.56 ± 111.72
累積尿中排泄率* (%)	58.82 ± 8.81	53.38 ± 9.97

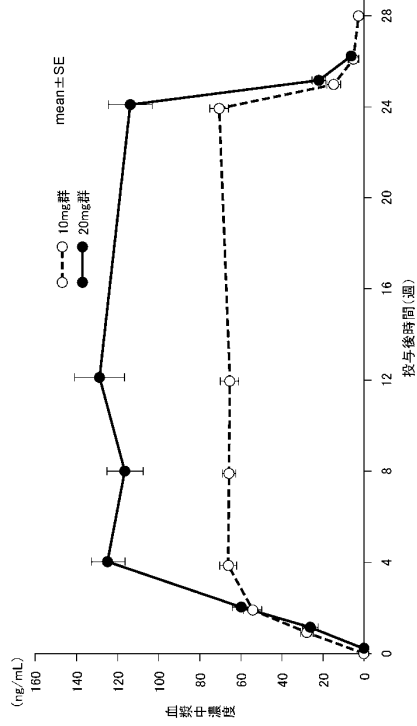
(mean ± SD)

*1) 投与 336 時間後までの累積尿中排泄率

2) 反復投与²⁾

アルツハイマー型認知症患者 (10mg/日: 11 例, 20mg/日: 12 例) を対象に、メマンチン塩酸塩 1 日 1 回 (朝食後) 5mg から開始し、1 週間ごとに 5mg ずつ漸増し 10mg 又は 20mg を維持用量として 24 週間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与 4 週後ではほぼ定常状態に達しており、その時の血漿中濃度は 10mg/日群で 64.8~69.8ng/mL、20mg/日群で 112.9~127.8ng/mL であった。

メマンチン塩酸塩反復経口投与時の血漿中濃度推移



前観察期 (初回)	投与 1週後	投与 2週後	投与 4週後	投与 8週後	投与 12週後	投与 24週後	投与終了又は中止後	
							1週	2週
10mg/日 群	n=11	n=10	n=11	n=11	n=11	n=11	n=11	n=1
	0.00 ±0.00	27.88 ±8.14	54.44 ±12.73	65.87 ±13.55	65.54 ±11.96	64.77 ±15.00	69.76 ±17.56	14.54 ±6.76
20mg/日 群	n=12	n=12	n=11	n=11	n=10	n=10	n=8	n=10
	0.00 ±0.00	26.13 ±6.16	58.84 ±16.89	124.35 ±28.63	116.46 ±28.47	127.83 ±41.75	112.94 ±34.50	21.54 ±9.71

単位：ng/mL
(mean±SD)

(4)中毒域

該当資料なし

<参考：外国人データ>

「Ⅶ.13.過量投与」参照

(5)食事・併用薬の影響

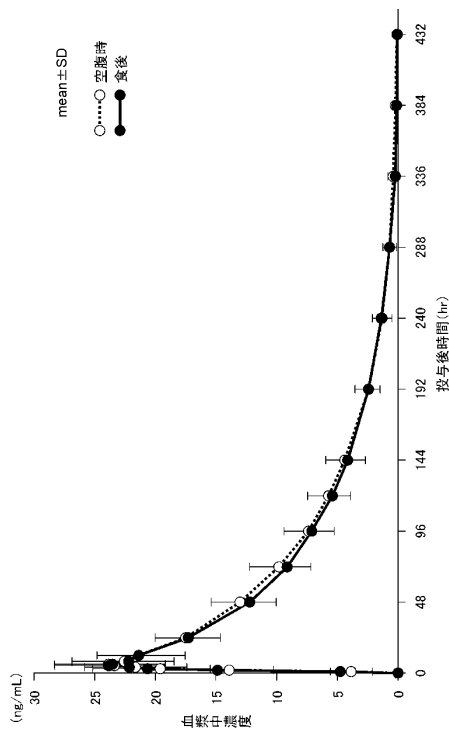
1) 食事の影響

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 23 例にメマンチン塩酸塩 20mg を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、C_{max} はそれぞれ 24.4ng/mL 及び 24.7ng/mL、AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 1,939.7ng・hr/mL 及び 1,898.9ng・hr/mL であり、同群間に有意差は認められず、メマンチン塩酸塩の体内動態は食事の影響を受けないことが示された。

空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ	空腹時投与 (n=23)	食後投与 (n=23)	90%信頼区間
C _{max} (ng/mL)	24.4 ± 4.4	24.7 ± 4.4	0.98-1.05
T _{max} (hr)	5.6 ± 0.8	5.0 ± 2.0	—
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	1,939.7 ± 472.1	1,898.9 ± 444.3	0.95-1.02

(mean±SD)

2) 併用薬の影響

該当資料なし

<参考：外国人データ>

①ドネペジル塩酸塩

健康成人 24 例にメマンチン塩酸塩とドネペジル塩酸塩を併用したとき、メマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ及びドネペジル塩酸塩の薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

メマンチン塩酸塩単独及びドネペジル塩酸塩併用時のメマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ドネペジル塩酸塩併用無 (n=19)	ドネペジル塩酸塩併用有 (n=19)
C _{max} (ng/mL)	12.8 ± 2.4	13.0 ± 2.0
T _{max} (hr)	6.5 ± 2.1	6.5 ± 1.3
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	1,124.5 ± 211.3	1,188.2 ± 222.6
t _{1/2} (hr)	70.9 ± 24.1	72.3 ± 16.3

(mean±SD)

ドネペジル塩酸塩単独及びメマンチン塩酸塩併用時のドネペジル塩酸塩の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 (n=19)	メマンチン塩酸塩併用有 (n=19)
C _{max} (ng/mL)	49.1 ± 14.5	55.4 ± 18.0
T _{max} (hr)	3.4 ± 1.5	3.3 ± 1.7
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	857.6 ± 246.5	894.4 ± 249.5

(mean±SD)

②ヒドロクロロチアジド・トリアムレレン (HCT/TA) 配合剤*

健康成人 21 例にメマンチン塩酸塩とヒドロクロロチアジド・トリアムレレン配合剤を併用したとき、ヒドロクロロチアジドの血漿中濃度が低下することが示された。

*HCT/TA 配合剤は国内未発売

メマンチン塩酸塩単独、HCT/TA 配合剤単独、及びメマンチン塩酸塩並びに HCT/TA 配合剤併用時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	メマンチン 塩酸塩 単独投与 (期間 2) (n=20)		HCT/TA 配合剤単独投与 (期間 1)		メマンチン塩酸塩及び HCT/TA 配合剤併用投与 (期間 3)	
	TA/OH・TA ^{a)} (n=20)	HCT (n=20)	TA/OH・TA ^{a)} (n=20)	HCT (n=20)	メマンチン (n=20)	HCT (n=20)
C _{max} ²⁴ (ng/mL)	100.67 ±21.30	246.04 ±71.02	88.37 ± 54.11	787.65 ±281.89	106.15 ±24.55	199.30 ±52.52
T _{max} ²⁴ (hr)	4.45 ±2.57	2.18 ±0.64	1.28 ± 0.65	1.48 ± 0.67	3.78 ± 1.57	1.93 ±0.52
AUC ₀₋₂₄ ²⁴ (ng・hr/mL)	2,056.94 ±478.84	1,522.45 ±314.66	358.34 ±214.96	3,400.10 ±679.69	2,104.04 ±496.14	1,219.57 ±271.61

(mean±SD)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

a) TAのパラメータ (上欄) 及びOH-TA (トリアムテレンの水酸化代謝物) のパラメータ (下欄)

- 期間 1 (1~4日目) : HCT25mg/TA50mg 配合剤を投与
- 期間 2 (5~25日目) : メマンチン塩酸塩 5mg を 5~7 日、10mg を 8~11 日、20mg を 12~25 日に投与
- 期間 3 (26~32日目) : メマンチン塩酸塩 20mg 及び HCT25mg/TA50mg 配合剤を投与
- *1) 定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血薬中濃度
- *2) 定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血薬中濃度到達時間
- *3) 定常状態における時間 0 から投与 24 時間後までの最高血薬中濃度—時間曲線下面積

③グリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤*

健康成人 24 例にメマンチン塩酸塩とグリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤を併用したとき、メマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ及びグリベンクラミドとメトホルミン塩酸塩の薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

* : グリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤は国内未発売

メマンチン塩酸塩単独及びグリベンクラミド・メトホルミン塩酸塩配合剤と併用時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	配合剤併用無 (n=21)	配合剤併用有 (n=21)
C _{max} (ng/mL)	29.3 ± 5.4	27.9 ± 5.9
T _{max} (hr)	4.8 ± 1.7	6.0 ± 2.2
AUC _∞ (ng · hr/mL)	2,170.2 ± 443.8	2,063.1 ± 478.9
t _{1/2} (hr)	59.2 ± 12.2	56.4 ± 12.2

(mean ± SD)

グリベンクラミドの薬物動態パラメータ (メマンチン塩酸塩併用有無別)

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 (n=21)	メマンチン塩酸塩併用有 (n=21)
C _{max} (ng/mL)	64.6 ± 20.9	66.4 ± 23.4
T _{max} (hr)	2.9 ± 0.8	2.7 ± 0.9
AUC ₁₂ (ng · hr/mL)	289.9 ± 90.0	284.2 ± 77.3

(mean ± SD)

メトホルミン塩酸塩の薬物動態パラメータ (メマンチン塩酸塩併用有無別)

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩併用無 (n=21)	メマンチン塩酸塩併用有 (n=21)
C _{max} (ng/mL)	640.5 ± 100.5	662.6 ± 129.2
T _{max} (hr)	3.3 ± 0.7	3.3 ± 1.1
AUC ₁₂ (ng · hr/mL)	4,153.0 ± 725.1	4,433.2 ± 757.6

(mean ± SD)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

④ワルファリン

健康成人男性 20 例にメマンチン塩酸塩とワルファリンを併用したとき、メマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ及びワルファリンの薬物動態パラメータに影響は認められなかった。

R-及びS-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	R-ワルファリン		S-ワルファリン	
	メマンチン塩酸塩 + ワルファリン (n=16)	プラセボ + ワルファリン (n=16)	メマンチン塩酸塩 + ワルファリン (n=16)	プラセボ + ワルファリン (n=16)
C _{max} (ng/mL) ^{a)}	1,474	1,486	1,487	1,494
T _{max} (hr) ^{b)}	2.48	2.04	1.51	2.04
AUC _∞ (ng · hr/mL) ^{a)}	83,134	83,799	59,272	59,915
t _{1/2} (hr) ^{a)}	46.1	47.1	36.1	36.0

a) mean
b) 中央値

定常状態におけるメマンチン塩酸塩の薬物動態パラメータ (ワルファリン併用有無別)

薬物動態パラメータ	メマンチン塩酸塩 + ワルファリン (19 日目) (n=16)	メマンチン塩酸塩単独 (18 日目) (n=16)
C _{max, ss} (ng/mL) ^{a)}	106	104
T _{max, ss} (hr) ^{b)}	2.51	3.01
AUC _{24, ss} (ng · hr/mL) ^{a)}	2,112	2,045

a) mean
b) 中央値

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

母集団薬物動態解析の結果、腎機能 (Cr_{cl}) が臨床的に意義のある共変量として検出された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

薬物動態成績の解析 : ノンコンパートメントモデル

血漿中濃度シミュレーション及び母集団薬物動態解析 : 1-又は2-コンパートメントモデル

(2)吸収速度定数

K_a(hr⁻¹)=1.22 (母集団薬物動態解析による推定値)

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考> 外国人データ>

メマンチン塩酸塩 40mg 単回投与時の絶対バイオアベイラビリティ : 97%

(4)消失速度定数

メマンチン塩酸塩 (5mg 錠) : 0.01238 ± 0.00237hr⁻¹ (n=18) (mean ± SD) (健康成人単回投与)

メマンチン塩酸塩 (10mg 錠) : 0.01222 ± 0.00220hr⁻¹ (n=18) (mean ± SD) (健康成人単回投与)

(5) クリアランス

〔VII.1.(3) 1〕 ③腎機能障害患者〕 参照

(6) 分布容積

〔VII.1.(3) 1〕 ③腎機能障害患者〕 参照

(7) 血漿蛋白結合率

in vitro における ^{14}C -標識体とヒト血漿蛋白との結合率を例外ろ過法にて検討した結果、血漿蛋白結合率は41.9%～45.3%であり、濃度によらず同程度であった。

ヒト血漿蛋白結合率

	メマンチン濃度 (μmol/L)		
	0.5	2	5
結合率 (%)	43.7	43.5	42.3
			41.9

3. 吸収

(1) 吸収部位

消化管

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考>：外国人データ>

〔VII.2.(3) バイオアベイラビリティ〕 参照

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>：動物データ>

SD系の雌雄のラットにメマンチン塩酸塩の30mg/kg/日を29日間混餌投与し、最終投与日に24時間にわたって脳内及び血漿中メマンチン濃度を測定した。脳内メマンチンのAUCは血漿中メマンチンのAUCに対して雄で18倍、雌で25倍であり、メマンチンは脳に分布した。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>：動物データ>

妊娠中のウサギに ^{14}C -標識体の10mg/kgを単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>：動物データ>

授乳期のSD系のラットに ^{14}C -標識体の7.22mg/kgを単回経口投与し、血漿及び乳汁中の放射能濃度を測定したところ、投与後1～48時間の乳汁中の放射能濃度は血漿中放射能濃度の約3～4倍であった²⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

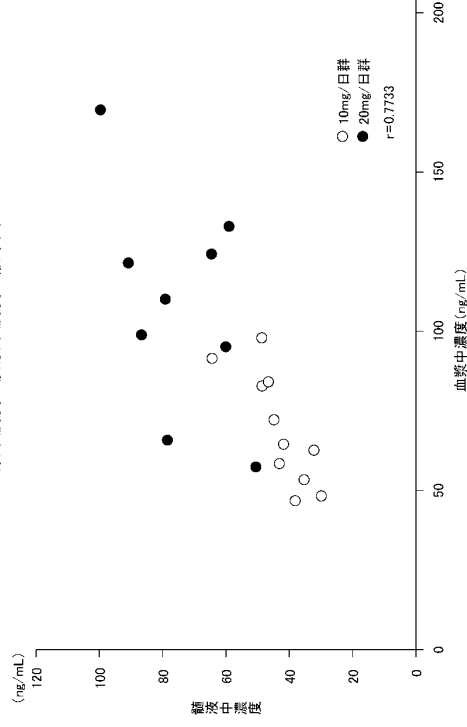
アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を維持用量として10mg又は20mg朝食後反復経口投与したとき、20～24週後の髄液中濃度はそれぞれ血漿中濃度の0.63、0.72倍であり、投与量によらず一定の比率で髄液への移行を示した。

投与20～24週後の髄液中濃度

	10mg/日群	20mg/日群
例数	11	9
mean±SD	43.26±9.35	74.00±16.61

(単位：ng/mL)

血漿中濃度と髄液中濃度の散布図



(5) その他の組織への移行性

健康成人男性にメマンチン塩酸塩 5、10、20 及び 40mg を空腹時に単回経口投与した場合、涙液中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。また、涙液中濃度は血漿中濃度の 2.17~2.76 倍で、投与量によらず一定の比率であった。

単回経口投与時の涙液中及び血漿中濃度

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

(mean ± SD)

a) 血漿中メマンチン濃度は 48 時間の値を用いて濃度比を算出

b) 5 例で算出

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。

<参考：動物データ>

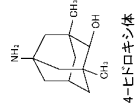
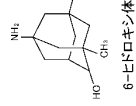
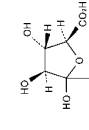
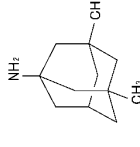
ラットに ¹⁴C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は主として消化管内容物、陰茎、腎臓、尿路、肝臓、肺、副腎、涙腺、ハーダー氏腺、唾液腺及び脾臓に分布した。ラットにメマンチン塩酸塩を混餌投与したとき、脳内メマンチンの AUC は血漿中メマンチンの AUC の 18 倍以上高かった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 単回投与

健康高齢者男性 11 例にメマンチン塩酸塩 20mg を単回経口投与したとき、投与後 72 時間までの累積尿中排泄率は、未変化体、代謝物であるフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体 (グルダタン体)、6-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体がそれぞれ 34.1%、2.2%、1.1%、0.4%であった。



注) グルダタン体：アミノ基にフラノース型グルクロン酸が結合した抱合体

2) 反復投与

該当資料なし

<参考：外国人データ>

メマンチン塩酸塩の 15mg (1 回 5mg、1 日 3 回) を 19 日間外国人健康成人男性に反復経口投与し、最終投与日の 1 回目投与後から 24 時間までに排泄された尿中代謝物を測定した。メマンチン及び代謝物を合わせた総濃度に対するメマンチン濃度の比率は 68.7%であり、メマンチン塩酸塩はヒトでは代謝されにくいと考えられた。なお、主な代謝物はグルダタン体 (12.9%) であり、次いで 6-ヒドロキシ体及び 4-ヒドロキシ体であった。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

1) ヒトのチトクローム P450 発現ヒト肝細胞を用いた代謝

メマンチン塩酸塩は、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種を発現した細胞を用いた検討で、ヒトの P450 で代謝されにくいことが示された。

インキュベーション後の培地中メマンチン濃度の減少率 (%)

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

(CYP 発現細胞：n=1, CYP 非発現細胞：n=2 の平均値)

メマンチン塩酸塩濃度：CYP 非発現細胞、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6 では 10µmol/L

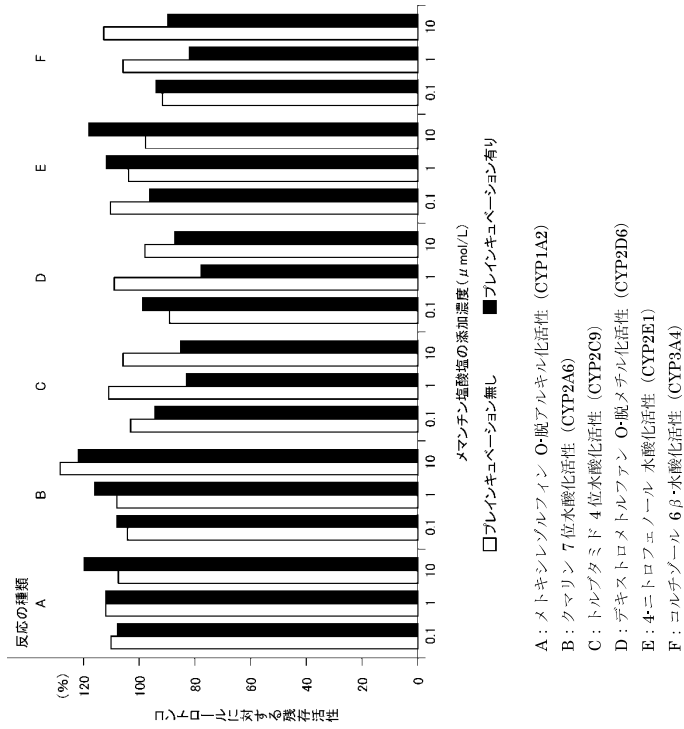
その他の CYP 分子種では 100µmol/L

2) ヒトの肝細胞を用いた酵素誘導

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

3) ヒトの肝ミクロソームを用いた酵素阻害

臨床用量における血漿中濃度付近 (1µmol/L) で、ヒト肝ミクロソームにおける各 P450 活性 (次図)、エポキシド加水分解酵素 (EH) 活性、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 活性、グルクロン酸転移酵素 (UGT) 活性及び硫酸転移酵素 (SULT) 活性を阻害しなかった。



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考> 外国人データ、動物データ

ラット、ヒヒ及びヒトに [14C]-メマンチン塩酸塩又はメマンチン塩酸塩を経口投与したときの、血漿又は血液中の放射能濃度及びメマンチン濃度を比較して初回通過効果を検討した。ラット及びヒトでは、投与直後から放射能濃度 (メマンチンと代謝物) はメマンチン濃度よりも C_{max} で 3~11 倍高く、代謝物が投与直後から生成することが示された。一方、ヒトでは投与直後の放射能濃度はメマンチン濃度とほぼ等しかった。これらの結果から、メマンチンはラット及びヒトで初回通過効果を受けやすく、ヒトでは初回通過効果を受けにくいと推察された。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

メマンチンの代謝物の代謝物について、NMDA 受容体チャネル結合置換活性及び NMDA 受容体チャネル阻害活性を測定した。代謝物の中で 4-ヒドロキシ体が最も強い NMDA 受容体チャネル結合置換活性を示した (IC₅₀=19.95µmol/L, Ki=9.07µmol/L) が、その強さはメマンチン塩酸塩の 1/10 以下であった。また、4-ヒドロキシ体を含む 4 化合物 (4-ヒドロキシ体、7-ヒドロキシ体、3-ヒドロキシメチル体及び N-ヒドロキシ体) の NMDA 誘発電流抑制作用はいずれも弱いものであった (IC₅₀>30µmol/L)。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

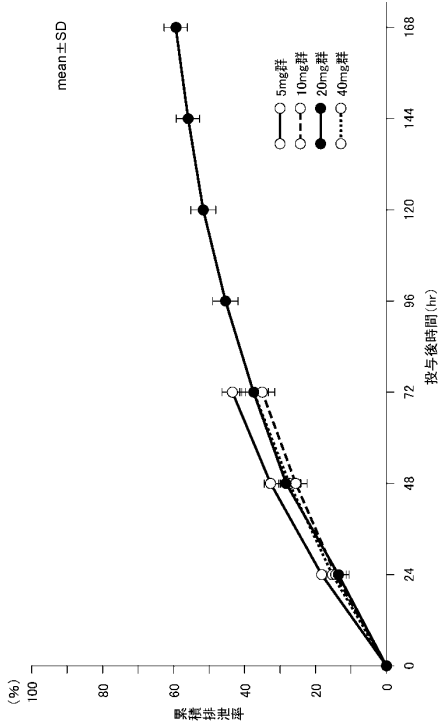
1) 健康成人男性

① 単回投与

健康成人男性にメマンチン塩酸塩 5、10、20mg 及び 40mg を空腹時単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は 34.8~43.4% であり、投与量によらず同程度であった。

なお、20mg の投与における 168 時間までの累積尿中排泄率は 59.21% であった。

単回投与時の累積尿中排泄率推移



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反復投与

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩 5mg を 1 日 3 回経口投与し、定常状態に到達した 13 日目の初回投与時に ¹⁴C-標識体 5mg を経口投与したところ、総放射能の尿中への累積排泄率は投与 20 日後までに 83.2 ± 11.7% であり、糞中への累積排泄率は 7 日後までに 0.54 ± 0.41% であった。

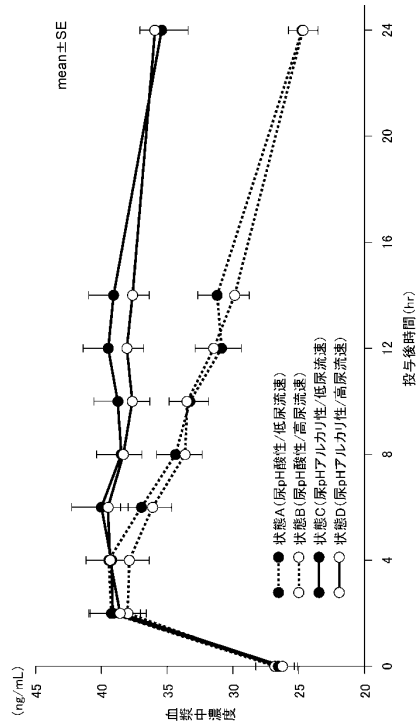
③尿 pH の影響²⁾

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人男性に炭酸水素ナトリウムを併用し、尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランス (CL/F) は単独投与時と比べて大きく低下した。なお、尿 pH を酸性状態にするためには塩化アンモニウムを併用し、尿流速は水分摂取量により変動させた。

尿 pH 及び尿流速別の血漿中濃度推移 (海外データ)



	状態 A (尿 pH 酸性/ 低尿流速)	状態 B (尿 pH 酸性/ 高尿流速)	状態 C (尿 pH アルカリ性/ 低尿流速)	状態 D (尿 pH アルカリ性/ 高尿流速)
C _{max,ss} (ng/mL)	39.01	38.53	41.39	40.74
T _{max,ss} (hr)	4.0	4.0	8.0	6.0
AUC _{24,ss} (ng · hr/mL)	776.0	748.6	915.0	891.3
CL/F (mL/min)	223.3	234.3	42.0	51.7
CL _r (mL/min)	210.2	218.7	19.4	30.5
累積尿中排泄量 (mg) *	9.43	9.77	1.29	1.71

中央値、*：投与 24 時間後までの累積尿中排泄量

2) 腎機能障害患者

「Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者」参照

3) 肝機能障害患者

「Ⅶ.1.(3) 1) ④肝機能障害患者」参照

(2)排泄率

「Ⅶ.6.(1) 1) ①単回投与」、「Ⅶ.6.(1) 1) ②反復投与」参照

(3)排泄速度

「Ⅶ.6.(1) 1) 健康成人男性」、「Ⅶ.1.(3) 1) ③腎機能障害患者」参照

7. トランスポーターに関する情報

メマンチン塩酸塩は一部が尿管分泌 (有機カチオン輸送体 OCT2) により非排泄される^{2b)}。

「Ⅶ.7.相互作用」参照

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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
該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

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（有効成分又は添加物）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な副作用が発現するおそれがあるので、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

5. 慎重投与と内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) てんかん又は痙攣の既往のある患者 [発作を誘発又は悪化させることがある。]
- (2) 腎機能障害のある患者 [本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能障害のある患者では排泄が遅延する（「用法・用量」に関連する使用上の注意）及び「薬物動態」の項参照。]
- (3) 尿 pH を上昇させる因子（尿細管性アシドーシス、重症の尿路感染症等）を有する患者 [尿のアルカリ化により本剤の尿中排泄率が低下し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (4) 高度の肝機能障害のある患者 [使用経験がなく、安全性が確立していない。]

解説：(1) メマリー錠の、国内臨床試験において、痙攣の発現が報告された。また、海外市販後自発報告においても痙攣の報告が集積されている。てんかん又は痙攣の既往のある患者では、発作を誘発又は悪化させる可能性が考えられるので、本剤を慎重に投与すること。

(2) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能の低下に応じて、本剤の $t_{1/2}$ の延長と AUC の増大が認められている。腎機能障害のある患者では、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

(3) 炭酸水素ナトリウムの併用により尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランスは単独投与時の値と比べて大きく低下した²⁴⁾。尿細管性アシドーシス、重度の尿路感染症等を有する患者では、尿 pH の上昇により、本剤の血漿中濃度が高くなり、安全性に影響する可能性が考えられるので、本剤を慎重に投与すること（「VII.6.(1)1) ③尿 pH の影響」参照）。

(4) メマリー錠の臨床試験では高度の肝機能障害のある患者は除外された。
また、海外で中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh B）を対象とした臨床薬理試験が実施された。中等度の肝機能障害患者群のそれぞれのパラメータは、肝機能正常者群に比べ差は認められず、中等度までの肝機能障害はメマンチンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された（「VII.1.(3)1) ④肝機能障害患者」参照）。

なお、高度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）に対する薬物動態の評価は行われていない。

本剤は腎排泄型の薬剤であり、肝代謝はほとんど受けけないことから、肝機能の影響は受けにくいと考えられるが、高度の肝機能障害のある患者では、使用経験がなく安全性が確立されていないため、本剤を慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与開始初期においてめまい、傾眠が認められることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、これらの症状により転倒等を伴うことがあるため、十分に注意すること。
- (2) 通常、中等度及び高度アルツハイマー型認知症では、自動車の運転等危険を伴う機械の操作能力が低下することがある。また、本剤により、めまい、傾眠等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (3) 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。
- (4) 本剤投与により効果が認められない場合、漫然と投与しないこと。

解説：(1) めまいは、本剤において最も発現率が高く、本剤の特徴的な副作用である。

国内におけるメマリー錠承認時までの臨床試験において本剤を投与された患者 1,115 例のうち、めまいは 52 例に認められた。そのうち、浮動性めまいは 46 例（4.1%）、回転性めまいは 4 例（0.4%）、体位性めまいは 2 例（0.2%）であった。重篤例（入院）は浮動性めまいの 1 例にのみ認められた。

浮動性めまいについては、46 例中 25 例は投与開始初期（投与開始から 1 ヶ月以内）に発現し、浮動性めまいに対する処置として投与中止に至った症例は、投与開始初期に発現した 9 例を含む 10 例であったが、投与中止により消失又は軽快した。投与中止例を除く 36 例については、無処置 24 例のほか、休薬・減量・治療薬投与等の処置が必要な症例は認められたが、いずれも投与継続が可能で、浮動性めまいは消失又は軽快した。

市販直後調査期間中（2011 年 6 月 8 日～2011 年 12 月 7 日）に収集した副作用は、1,096 例 1,585 件であった。主な副作用は、傾眠 283 例、浮動性めまい 266 例、食欲減退 95 例、悪心 48 例、頭痛 36 例、嘔吐 35 例、攻撃性 33 例等であった。

本剤の投与開始初期にめまい（特に浮動性めまい）、傾眠が認められることがあるので、患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、浮動性めまい発現後に転倒を伴った症例が報告されたため、「めまい等による転倒」の発現に注意すること。

(2) 自動車の運転等危険を伴う機械の操作については、アルツハイマー型認知症の病態自体が影響を及ぼすことに加え、本剤の副作用に傾眠、浮動性めまい等の神経系障害が認められており、これらの操作に影響を及ぼす可能性があるため、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないようにすること。

(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・安全性は確認されていないので、鑑別診断に留意し、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。

(4) 本剤の対象疾患であるアルツハイマー型認知症は進行性の疾患である。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ため、アルツハイマー型認知症が、明らかに本剤の効果が期待できない状態まで悪化した場合等に、漫然と投与を継続しないこと。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		機序・危険因子
薬剤名等 ドパミン作動薬 レボドパ等	臨床症状・措置方法 ドパミン作動薬の作用を増強させるおそれがある。	本剤のNMDA (N・メチル-D-アスパラギン酸) 受容体拮抗作用が、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。
ヒドロクロロチアジド	ヒドロクロロチアジドの血中濃度を低下させる。	機序は不明である。
腎臓管分泌（カチオン輸送系）により排泄される薬剤 シメチジン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤は一部が尿細管分泌（カチオン輸送系）により排泄されるため、同じ輸送系を介する薬剤と競合する可能性がある。
尿アルカリ化を起す薬剤 ²⁰ アゼタゾンナド等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	尿のアルカリ化により、本剤の尿中排泄率が低下するため。
NMDA 受容体拮抗作用を有する薬剤 アマンタジン塩酸塩、 デキストロメトロールファンファン 水素酸塩水和物等	相互に作用を増強させるおそれがある。	両薬剤とも NMDA 受容体拮抗作用を有するため。

解説：ドパミン作動薬

本剤のNMDA 受容体拮抗作用は、ドパミン遊離を促進させる可能性がある。そのため、ドパミン作動薬（レボドパ等）の作用を増強させるおそれがあるので、本剤との併用には注意が必要である。

ヒドロクロロチアジド

本剤とヒドロクロロチアジド/トリアムテレン配合剤の併用に関する臨床薬理試験で、本剤及びトリアムテレンの薬物動態に影響は認められなかったものの、本剤を併用したときのヒドロクロロチアジドの血漿中濃度は単独投与時の約 80% に低下した。機序は不明であるが、本剤との併用により、ヒドロクロロチアジドの効果を影響する可能性がある。本剤との併用には注意が必要である。

腎尿細管分泌（カチオン輸送系）により排泄される薬剤

本剤は一部が尿細管分泌（有機カチオン輸送体 OCT2）により排泄されるため²⁰、同じ輸送系を介するシメチジン等の薬剤と競合する可能性がある。そのため、シメチジン等との併用により血漿中メマンチン濃度が高くなり、安全性に影響する可能性がある。併用には注意が必要である。

尿アルカリ化を起す薬剤

炭酸水素ナトリウムの併用により尿 pH をアルカリ性状態にした場合には、メマンチンの全身クリアランスは単独投与時の値と比べて大きく低下した²⁰（Ⅶ.6.(1) ③尿 pH の影響）参照）。尿アルカリ化作用を有する薬剤（例えば、アゼタゾンナド等）の影響から、血漿中メマンチン濃度が高くなり、安全性に影響する可能性がある。併用には注意が必要である。

NMDA 受容体拮抗作用を有する薬剤

アマンタジン塩酸塩、デキストロメトロールファンファン臭化水素酸塩水和物等の NMDA 受容体拮抗作用を有する薬剤では、相互に作用を増強させるおそれがあるので、併用には注意が必要である。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用
国内におけるメモリ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〕

(2)重大な副作用と初期症状

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣 (0.3%)：痙攣があらわら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。
- 2) 失神 (頻度不明²⁰)、意識消失 (頻度不明²⁰)：失神、意識消失があらわら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。
- 3) 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²⁰)：精神症状 (激越、幻覚、錯乱等) があらわら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) 肝機能障害 (頻度不明²⁰)、黄疸 (頻度不明²⁰)：AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわら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し、適切な処置を行うこと。
- 5) 横紋筋融解症 (頻度不明²⁰)：横紋筋融解症があらわら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られた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

〔副作用発現頻度は国内におけるメモリー錠承認時までの臨床試験成績に基づく〕

注) 自発報告又は海外においては認められている副作用のため頻度不明。

解説：国内外の臨床試験成績及び国内外の市販後自発報告に基づき記載した。

1) 痙攣 (0.3%)

メモリー錠の承認時までの国内臨床試験では、3 例に重篤な痙攣の報告があった。そのうち 2 例は投与中止により消失した。1 例は投与終了後 17 日目に発現したが、すみやかに消失した。

痙攣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（Ⅳ.5.慎重投与内容とその理由）参照。

2) 失神 (頻度不明)、意識消失 (頻度不明)

メモリー錠の承認時までの国内臨床試験では、失神の報告はない。また、意識消失は非重篤な副作用として 6 例に認められた。発現機序は不明であるが、失神・意識消失は、海外市販後自発報告において多く認められたため、重大な副作用として設定した。

失神、意識消失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。

3) 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)

メモリー錠の承認時までの国内臨床試験では、重篤な副作用として、激越 2 例 (0.2%)、攻撃性 1 例 (0.1%)、妄想 1 例 (0.1%) の報告がある。幻覚、錯乱、せん妄の重篤例の報告はなかったが、海外市販後自発報告において多く認められたため、重大な副作用として設定した。

これらの精神症状は、原疾患の随伴症状として発現する場合もあるが、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。

Ⅶ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

本剤との関連性が否定できない重篤な「肝機能障害、黄疸」関連の報告が国内において集積されたことから設定した。

5) 横紋筋融解症（頻度不明）

本剤との関連性が否定できない重篤な「横紋筋融解症」関連の報告が国内において集積されたことから設定した。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症		発疹	顔面浮腫、眼瞼浮腫
精神神経系	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易怒性、不安	歩行障害、不随意運動（振戦、チルク、ジスキネジー等）、活動性低下、鎮静
腎臓		頻尿、尿失禁、尿潜血、BUN上昇	
肝臓	肝機能異常		
消化器	便秘、食欲不振	消化管潰瘍、悪心、嘔吐、下痢、便秘	
循環器	血圧上昇	血圧低下、上室性期外収縮	腕力感
その他	血糖値上昇、転倒、浮腫、体重減少、CK（CPK）上昇	貧血、倦怠感、発熱、コレステロール上昇、トリグリセリド上昇	

【副作用発現頻度は国内におけるメマリ一錠承認時までの臨床試験成績に基づく】

注）自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

Ⅶ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

メマリ一錠の承認時までの臨床試験における副作用発現状況

評価対象例数	例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
副作用発現例数 (発現率)	408 (36.6)		
血液及びリンパ系障害	5 (0.4)	胃腸障害	77 (6.9)
貧血	4 (0.4)	腹痛	1 (0.1)
リンパ節腫大	1 (0.1)	胸痛	4 (0.4)
心臓障害	19 (1.7)	上腕痛	2 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	結腸炎	1 (0.1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.1)	便秘	35 (3.1)
心房細動	3 (0.3)	下痢	6 (0.5)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	十二指腸潰瘍	2 (0.2)
右脚ブロック	1 (0.1)	消化不良	1 (0.1)
心不全	1 (0.1)	おくび	1 (0.1)
急性心不全	1 (0.1)	便秘	3 (0.3)
慢性心不全	1 (0.1)	大腸ヘルニア	1 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.1)	胃潰瘍	3 (0.3)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.1)	痔瘻	2 (0.2)
心膜炎	1 (0.1)	過敏性腸症候群	1 (0.1)
上室性期外収縮	4 (0.4)	メレナ	1 (0.1)
上室性頻脈	1 (0.1)	悪心	7 (0.6)
心室性不整脈	1 (0.1)	食道潰瘍	1 (0.1)
心室性期外収縮	2 (0.2)	急性肺炎	1 (0.1)
左室肥大	1 (0.1)	歯周炎	1 (0.1)
耳及び迷路障害	5 (0.4)	逆流性食道炎	2 (0.2)
メニエール病	1 (0.1)	口内炎	1 (0.1)
回転性めまい	4 (0.4)	歯痛	1 (0.1)
眼障害	18 (1.6)	嘔吐	8 (0.7)
白内障	5 (0.4)	肛門出血	1 (0.1)
結膜炎	1 (0.1)	大腸出血	1 (0.1)
角膜びらん	1 (0.1)	全身障害及び投与局所様態	28 (2.5)
緑内障	3 (0.3)	無力症	2 (0.2)
涙液分泌低下	1 (0.1)	胸痛	1 (0.1)
鞏膜出血	1 (0.1)	顔面浮腫	1 (0.1)
網膜静脈閉塞	2 (0.2)	顔面痛	1 (0.1)
網膜静脈血栓症	1 (0.1)	異常感	3 (0.3)
ブドウ膜炎	1 (0.1)	歩行障害	2 (0.2)
結膜充血	1 (0.1)	易刺激性	3 (0.3)
角膜障害	1 (0.1)	倦怠感	3 (0.3)
眼球運動失調	1 (0.1)	浮腫	1 (0.1)
結膜弛緩症	1 (0.1)	末梢性浮腫	11 (1.0)
		発熱	3 (0.3)

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)
肝胆系障害	11 (1.0)
胆管炎	1 (0.1)
胆嚢炎	1 (0.1)
急性胆炎	1 (0.1)
胆石症	2 (0.2)
肝機能異常	8 (0.7)
脂肪肝	1 (0.1)
感染症及び寄生虫	14 (1.3)
気管支炎	1 (0.1)
膀胱炎	2 (0.2)
胃腸炎	1 (0.1)
腎臓炎	2 (0.2)
肝臓炎	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)
肺炎	2 (0.2)
足部白癬	1 (0.1)
尿路感染	2 (0.2)
細菌性髄膜炎	1 (0.1)
傷害、中毒及び処置併症	18 (1.6)
転倒・転落	11 (1.0)
大腿骨折	2 (0.2)
損傷	2 (0.2)
肋骨骨折	4 (0.4)
擦過傷	3 (0.3)
挫傷	4 (0.4)
皮膚裂傷	1 (0.1)
歯牙破折	1 (0.1)
臨床検査	160 (14.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.5)
血中アミラーゼ減少	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	3 (0.3)
血中コレステロール増加	3 (0.3)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	12 (1.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)
血中ブドウ糖減少	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	10 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (0.4)
血圧低下	2 (0.2)
血圧上昇	15 (1.3)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)
血中ナトリウム増加	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	9 (0.8)
血中尿酸増加	6 (0.5)
血中尿酸減少	5 (0.4)

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)
四肢痛	1 (0.1)
姿勢異常	1 (0.1)
変形性脊椎炎	1 (0.1)
四肢不快感	1 (0.1)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢腫及びポリープを含む)	1 (0.1)
胃癌	1 (0.1)
神経系障害	97 (8.7)
自律神経失調	1 (0.1)
手根管症候群	1 (0.1)
脳硬塞	6 (0.5)
痙攣	3 (0.3)
アルツハイマー型認知症	5 (0.4)
意識レベルの低下	2 (0.2)
浮動性めまい	46 (4.1)
体位性めまい	2 (0.2)
構音障害	1 (0.1)
麻痺	1 (0.1)
頭痛	23 (2.1)
運動過多	2 (0.2)
過眠症	1 (0.1)
意識消失	6 (0.5)
記憶障害	1 (0.1)
パーキンソンズム	1 (0.1)
傾眠	4 (0.4)
失神	1 (0.1)
過性脳虚血発作	2 (0.2)
椎骨脳脊動脈不全	1 (0.1)
嗅覚減退	1 (0.1)
認知障害	3 (0.3)
精神障害	61 (5.5)
攻撃性	5 (0.4)
激越	10 (0.9)
怒り	5 (0.4)
不安	3 (0.3)
活動性低下	2 (0.2)
譫妄	7 (0.6)
妄想	7 (0.6)
摂食障害	1 (0.1)
幻覚	8 (0.7)
幻聴	1 (0.1)
幻視	3 (0.3)
錯覚	1 (0.1)
不眠症	11 (1.0)
リビドー亢進	1 (0.1)
気力低下	2 (0.2)
気力変化	1 (0.1)
体温上昇	1 (0.1)
C-反応性蛋白増加	1 (0.1)
心電図異常	1 (0.1)
心電図 ST 部分上昇	1 (0.1)
顔面異常	1 (0.1)
ツェンゲルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (1.0)
尿中プロテイン陽性	8 (0.7)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)
隅角鏡検査異常	2 (0.2)
ヘマトクリット増加	1 (0.1)
尿中血陽性	4 (0.4)
ヘモグロビン減少	2 (0.2)
ヘモグロビン増加	1 (0.1)
肝機能検査異常	2 (0.2)
血小板数減少	5 (0.4)
赤血球数増加	1 (0.1)
体重減少	24 (2.2)
体重増加	6 (0.5)
白血球数減少	3 (0.3)
白血球数増加	2 (0.2)
心電図 ST-T 部分異常	2 (0.2)
尿中蛋白陽性	7 (0.6)
尿中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.2)
尿量減少	1 (0.1)
便潜血	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.1)
代謝及び栄養障害	37 (3.3)
食欲不振	12 (1.1)
脱水	3 (0.3)
糖尿病	7 (0.6)
痛風	1 (0.1)
高アンモニウム血症	1 (0.1)
高コレステロール血症	3 (0.3)
過食	1 (0.1)
高尿酸血症	2 (0.2)
低コレステロール血症	1 (0.1)
低カリウム血症	1 (0.1)
食欲減退	8 (0.7)
高脂血症	1 (0.1)
2 型糖尿病	1 (0.1)
筋骨格系及び結合組織障害	9 (0.8)
関節痛	1 (0.1)
関節炎	2 (0.2)
頸部脊柱管狭窄症	1 (0.1)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.1)
外骨腫	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)

副作用の種類: 「ICH 国際薬用語集日本語版 (MedDRA Ver.11.1)」に基づき、器別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

(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
二重盲検試験 (IE2101 二重盲検期、IE2201、IE3501、MA3301) における
背景因子別副作用発現状況 (メマリール錠申請時)

背景因子	ブラッセボ群		メマンチン塩酸塩 10mg+20mg 群	
	被験者数	発現例数 (%)	被験者数	発現例数 (%)
性別				
男	181	56(30.9)	270	90(33.3)
女	336	90(26.8)	559	170(30.4)
年齢 (歳)				
50 以上 65 未満	89	26(29.2)	133	37(27.8)
65 以上 75 未満	154	51(33.1)	250	81(32.4)
75 以上 85 未満	228	63(27.6)	379	121(31.9)
85 以上	46	6(13.0)	67	21(31.3)
体重 (kg)				
45 未満	154	40(26.0)	239	73(30.5)
45 以上 60 未満	282	78(27.7)	447	146(32.7)
60 以上 75 未満	72	26(36.1)	134	39(29.1)
75 以上	9	2(22.2)	9	2(22.2)
30 未満	18	9(50.0)	27	9(33.3)
30 以上 50 未満	145	33(22.8)	243	84(34.6)
50 以上 80 未満 (mL/min)	282	79(28.0)	445	137(30.8)
80 以上	71	24(33.8)	114	30(26.3)
合併症				
あり	458	132(28.8)	739	236(31.9)
なし	59	14(23.7)	90	24(26.7)

a : Cor は Cockcroft and Gault 式を用いて算出

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

4. 副作用
(2) その他の副作用
下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

過敏症	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
	発疹		顔面浮腫、眼瞼浮腫

【副作用発現頻度は国内におけるメマリール錠承認時までの臨床試験成績に基づく】
注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

9. 高齢者への投与
該当資料なし

10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

5. 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にのみ投与すること。〔動物実験 (ウサギ) で胎児への移行が認められている。また、動物実験 (ラット) で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。〕
(2)授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験 (ラット) で、乳汁中への移行が認められている。〕

解説：妊婦、産婦、授乳婦等に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人について
動物実験で胎児への移行 (ウサギ) 、また、胎児及び出生児の体重増加抑制 (ラット) が認められている。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては、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使用すること。
(2)授乳婦に投与する場合
動物実験 (ラット) ²³⁾で、乳汁中への移行が認められている。授乳婦に投与する場合には授乳を避けるよう指導すること。

11.小児等への投与

6. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

解説：アルツハイマー型認知症において小児等で本剤の臨床使用例はない。小児等に対する安全性は確立していないことから設定した。

12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13.過量投与

7. 過量投与
(1)症状 (外国人における報告)
メマンチン塩酸塩 400mg 服用患者において、不穏、幻視、痙攣、傾眠、昏迷、意識消失等があらわれ、また、メマンチン塩酸塩 2,000mg 服用患者において、昏睡、複視及び激越があらわれ、それぞれ回復したとの報告がある。
(2)処置
過量投与に対する特異的な中和剤は知られていない。過量投与と考えられる症状がみられた場合には、投与を中止し、適切な対症療法等を行うこと。なお、尿の酸性化により、わずかに排泄が促進したとの報告がある。

解説：(1)過量投与例について

メマリール錠の承認時までの国内臨床試験では過量投与例はなかったが、海外市販後での例に基づいて記載した。

(2) 処置について

本剤の中毒や過量投与に対する特定の中和剤はなく、標準的な医療処置を適切に行うことが重要と考えられる。中枢神経系の刺激過剰の症状がみられた場合は、その症状に応じて慎重に治療を検討すること。

なお、臨床薬理試験における検討で、塩化アンモニウムの併用により尿 pH を酸性状態にした場合には、本剤のクリアランスは単独投与時の値よりやや大きく、本剤の排泄に寄与する可能性がある。

14. 適用上の注意

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

8. 適用上の注意

(1) 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの脱飲により、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。）

(2) 服用時：

- 1) OD 錠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) OD 錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

メマリードライシロップ 2%

8. 適用上の注意

服用時：

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。

15. その他の注意

9. その他の注意

ラットの高用量投与実験（メマンチン塩酸塩 100mg/kg 単回経口投与、25mg/kg/日以上 14 日間反復経口投与、又は 100mg/kg/日 14 日間経口投与）において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められた。

解説：ラットの高用量投与実験において、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に神経細胞の空胞化又は壊死が認められていることが報告されている。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般症状、行動及び中枢神経系に及ぼす影響（マウス、ラット）、呼吸・循環器系に及ぼす影響（イス、*in vitro*）、自律神経系・平滑筋に及ぼす影響（モルモット）、消化器系に及ぼす影響（ラット）、尿量・尿中電解質排泄に及ぼす影響（ラット）について検討した結果、薬効用量で臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

投与量は、メマンチン塩酸塩基準で表記している。

(1) 単回投与毒性試験（マウス、ラット、イス）

マウス、ラット、イスに単回経口投与した場合、LD₅₀値はマウスで 420mg/kg、ラットで 300mg/kg、イスでは雄で 50mg/kg、雌で 75mg/kg であった。

(2) 反復投与毒性試験

1) 13 週間投与（ラット、ヒビ）

ラット及びヒビに 13 週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを検討した。

ラットを用いて検討した結果、40（雌）/30（雄）mg/kg/日以上に体重増加の抑制、脾臓重量の低下が、90（雄）/75（雌）mg/kg/日以上にリンパ球比率の低下、肺に泡状マクロファージが、135（雄）/120（雌）mg/kg/日以上に死亡/切迫症例、眼病変が認められた。

（無毒性量：40（雌）/30（雄）mg/kg/日未満）

ヒビを用いて検討した結果、2mg/kg/日以上の雌雄に行動性の低下などが、4mg/kg/日以上の雌雄で投与初期に軽度の体重減少などが認められた。

（無毒性量：2mg/kg/日未満）

2) 26 週間投与（ラット、イス）

ラット及びヒビに 26 週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを検討した。

ラットを用いて検討した結果、20mg/kg/日以上の雄及び 40mg/kg/日の雌で脾臓重量の低下が認められた。

（無毒性量：10（雄）/20（雌）mg/kg/日）

イスを用いて検討した結果、18mg/kg/日の雄で痙攣、協調性障害及び頻呼吸、脱力などの症状を呈し、切迫殺若しくは死亡が認められた。

（無毒性量：9mg/kg/日）

3) 52週間投与（ラット、ヒビ）

ラット及びヒビに52週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを検討した。

ラットを用いて検討した結果、20（雄）/15（雌）mg/kg/日以上で間質性腎炎及び腎乳頭の石灰化が高頻度で認められた。

ヒビを用いて検討した結果、2mg/kg/日以上雌雄に行動性の低下などが、4mg/kg/日以上雌雄で投与初期に軽度の体重減少が、8mg/kg/日以上雌雄にうすくまくなりなどが認められた。
（無毒性量：10mg/kg/日 [推定*]）

* 認められた変化が軽度であったこと、及びラットががん原性試験の10mg/kg/日で腎臓にママンチン由来の器質的変化が認められなかったことから、無毒性量は10mg/kg/日と推定した。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期（ラット）

ラットの経口投与では、18mg/kg/日で親動物に体重増加の抑制及び摂餌量の低下が、第1世代（F1）胎児及び出生児に体重増加抑制が認められた。ただし、親動物の生殖能力に影響は認められなかった。

（無毒性量：親動物の一般毒性6mg/kg/日、親動物の生殖能力18mg/kg/日、次世代6mg/kg/日）

2) 胎児器官形成期（ラット、ウサギ）

ラットの経口投与では、6mg/kg/日以上で母動物に体重減少及び摂餌量の低下が認められたが、6mg/kg/日の変化は軽度であった。ただし、18mg/kg/日でも胎児の発育に影響は認められなかった。

（無毒性量：母動物6mg/kg/日、胚・胎児18mg/kg/日）

ウサギの経口投与では、30mg/kg/日で母動物に不安定姿勢、跛行、円背位、嗜眠、摂餌量の低下及び体重減少が認められた。ただし、30mg/kg/日でも胎児の発育に影響は認められなかった。

（無毒性量：母動物10mg/kg/日、胚・胎児30mg/kg/日）

3) 周産期・授乳期（ラット）

ラットの経口投与では、18mg/kg/日で母動物に体重減少が増加抑制及び摂餌量低下が、出生児に体重増加抑制が認められた。ただし、出生児の発育分化に影響は認められなかった。

（無毒性量：母動物6mg/kg/日、出生児6mg/kg/日）

(4)その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性（*in vitro*、マウス）

in vitro における、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性（マウス、ラット）

マウス及びラットで検討した結果、2年間以上経口投与してもがん原性は認められなかった。

3) 眼毒性（ラット、イヌ）

アルビノ及び有色ラットに6週間経口投与し検討した結果、120mg/kg/日以上で角膜の形成異常、角膜炎及び水晶体の局所混濁が認められた。なお、角膜の病変は有色ラットに、水晶体の病変はアルビノラットに高頻度で認められた。さらに追加検討のため、6週間経口投与した結果、160mg/kg/日で阿系統ともに組織学的な異常を伴わない眼の軽度混濁が認められた。また、イヌに18mg/kg/日を52週間経口投与した結果、角膜の白濁が認められたが、投与期間中に消失した。

4) 腎毒性（ラット）

ラットに52週間経口投与し検討した結果、20/15（雄/雌）mg/kg/日以上で間質性腎炎及び腎乳頭の石灰化の増加が、40/30（雄/雌）mg/kg/日以上で腎乳頭の出血及びうっ血の増加が認められた。また、ラット

に2年間以上経口投与した結果、40（投与第71週から20に減量）mg/kg/日以上で腎臓髓質の石灰化の増加が認められた。

5) 神経毒性（ラット、ヒビ）

ラットに100mg/kgを単回経口投与、25mg/kg/日以上を14日間反復経口投与、並びに100mg/kgを単回及び14日間経口投与し検討した結果、脳梁膨大皮質及び帯状回皮質の神経細胞の空胞化/壊死が認められた。また、ラットに7.82mg/kg/hrを6時間以上で持続静脈内投与した結果、同様の変化が観察された。しかし、ヒビに8mg/kg/日を14日間経口投与した結果、帯状回皮質の神経細胞に対する影響は認められなかった。

6) 身体依存性（ラット、サル）

アルビノ及び有色ラットに6週間経口投与した後の休業期間において、40及び80mg/kg/日で阿系統の休業第1週に体重減少及び摂餌量の減少が、160mg/kg/日で有色ラットに退薬症候によるものと考えられる自咬行為が認められた。また、アカナザルを用いて検討した結果、退薬症候の発現が示唆された。

7) リン脂質代謝異常（ラット）

ラットに13週間経口投与、及び52週間経口投与し検討した結果、それぞれ90/75（雄/雌）mg/kg/日以上、40/30（雄/雌）mg/kg/日で肺に泡沫状マクロファージの出現が認められた。また、ラットに6週間経口投与した結果、160mg/kg/日で腎尿管上皮細胞の空胞化が認められた。いずれの変化も休業により速やかに回復した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分
製 剤：劇薬
処方箋医薬品；注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：劇薬
2. 有効期間又は使用期限
使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）
3. 貯法・保存条件
メマリ—錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg
室温保存
OD錠は湿気を避けて保存すること。
メマリ—ドライシロップ 2%
室温保存
湿気を避けて保存すること。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

メマリ—錠 5mg・錠 10mg・錠 20mg・OD錠 5mg・OD錠 10mg・OD錠 20mg
【取扱い上の注意】

<OD錠>

1. 製剤の特性上、吸湿により錠剤表面がざつこくことがある。
2. 5mg錠、10mg錠は、それぞれ錠剤表面に使用色素による赤色、黄色の斑点がみられることがある。

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」及び「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

メマリ—錠 5mg	(プラスチックボトル)	100錠
	(PTP) 14錠 (14錠×1)	56錠 (14錠×4)
メマリ—錠 10mg	(プラスチックボトル)	100錠
	(PTP) 14錠 (14錠×1)	56錠 (14錠×4)
メマリ—錠 20mg	(プラスチックボトル)	100錠
	(PTP) 56錠 (14錠×4)	112錠 (14錠×8)
メマリ—OD錠 5mg	(プラスチックボトル)	100錠
	(PTP) 14錠 (14錠×1)	56錠 (14錠×4)
メマリ—OD錠 10mg	(プラスチックボトル)	100錠
	(PTP) 14錠 (14錠×1)	56錠 (14錠×4)
メマリ—OD錠 20mg	(プラスチックボトル)	100錠
	(PTP) 56錠 (14錠×4)	112錠 (14錠×8)
メマリ—ドライシロップ 2%	(H.S.)	0.25g×14 0.5g×14 1g×56 100g
	(プラスチックボトル)	

7. 容器の材質

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

PTP：ポリプロピレン、アルミニウム箔

プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリエチレンキャップ

メマリ—ドライシロップ 2%

H.S.：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

プラスチックボトル：ポリエチレンボトル、ポリプロピレン・ポリエチレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：トネペジル塩酸塩、ガラントミン臭化水素酸塩、リバスチグミン

9. 国際誕生年月日

2002年5月15日（ドイツ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

メマリール錠
 製造販売承認年月日：2011年1月21日
 承認番号：メマリール錠5mg：22300AMX00423
 メマリール錠10mg：22300AMX00424
 メマリール錠20mg：22300AMX00425
 メマリールOD錠
 製造販売承認年月日：2013年12月16日
 承認番号：メマリールOD錠5mg：22500AMX01942
 メマリールOD錠10mg：22500AMX01943
 メマリールOD錠20mg：22500AMX01944
 メマリールOD錠20mg：22500AMX01944
 メマリールOD錠20mg：22500AMX01944
 メマリールOD錠20mg：22500AMX01944
 メマリールOD錠20mg：22500AMX01944
 製造販売承認年月日：2018年2月26日
 承認番号：メマリールOD錠20mg：23000AMX00438

11. 薬価基準収載年月日

メマリール錠5mg・錠10mg・錠20mg：2011年3月11日
 メマリールOD錠5mg・OD錠10mg・OD錠20mg：2014年5月30日
 メマリールOD錠20mg：2018年5月30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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

メマリール錠5mg・錠10mg・錠20mg：8年（2011年1月21日～2019年1月20日）
 メマリールOD錠5mg・OD錠10mg・OD錠20mg：
 メマリール錠5mg・錠10mg・錠20mgの残余期間（2013年12月16日～2019年1月20日）
 メマリールOD錠20mg：
 メマリール錠5mg・錠10mg・錠20mgの残余期間（2018年2月26日～2019年1月20日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
メマリール錠5mg	1204711010201 (プラスチックボトル100錠) 1204711010102 (PTP 14錠) 1204711010101 (PTP 56錠)	1190018F1023	622047101
メマリール錠10mg	1204728010201 (プラスチックボトル100錠) 1204728010102 (PTP 14錠) 1204728010101 (PTP 56錠)	1190018F2020	622047201
メマリール錠20mg	1204735010201 (プラスチックボトル100錠) 1204735010101 (PTP 56錠) 1204735010102 (PTP 112錠)	1190018F3026	622047301
メマリールOD錠5mg	1230604010201 (プラスチックボトル100錠) 1230604010101 (PTP 14錠) 1230604010102 (PTP 56錠)	1190018F4022	622306001
メマリールOD錠10mg	1230611010201 (プラスチックボトル100錠) 1230611010101 (PTP 14錠) 1230611010102 (PTP 56錠)	1190018F5029	622306101
メマリールOD錠20mg	1230628010401 (プラスチックボトル100錠) 1230628010301 (PTP 56錠) 1230628010302 (PTP 112錠)	1190018F6025	622306201
メマリールドライシロップ2%	1263930010101 (H.S. 0.25g×14) 1263930010201 (H.S. 0.5g×14) 1263930010301 (H.S. 1g×56) 1263930010401 (プラスチックボトル100g)	1190018R1020	622639301

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Ditzler K : Arzneimittelforschung 1991;41(8):773-780
- 2) Goertelmeyer R and Ebler H : Arzneimittelforschung 1992;42(7):904-913
- 3) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討
- 4) 北村 伸ほか：老年精神医学雑誌 2011;22(4):453-463
- 5) 中村 祐ほか：老年精神医学雑誌 2011;22(4):464-473
- 6) Tariot PN, et al. : JAMA 2004;291(3):317-324
- 7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（ドネペジル塩酸塩併用）
- 9) 中村 祐ほか：Geriatr Med. 2016;54(11):1147-1158
- 10) 社内資料：メマンチン塩酸塩のドネペジル塩酸塩併用時における中等度及び高度アルツハイマー型認知症に対する製造販売後臨床試験
- 11) Parsons CG, et al. : Neuropharmacology 1999;38(6):735-767
- 12) 社内資料：NMDA 受容体チャネル親和性の検討
- 13) Parsons CG, et al. : Neuropharmacology 1993;32(12):1337-1350
- 14) Frankiewicz T, et al. : Br J Pharmacol 1996;117(4):689-697
- 15) Frankiewicz T and Parsons CG : Neuropharmacology 1999;38(9):1253-1259
- 16) Zajackowski W, et al. : Neuropharmacology 1997;36(7):961-971
- 17) Misztal M, et al. : Behav Pharmacol 1995;6(5 and 6):550-561
- 18) Nakamura S, et al. : Eur J Pharmacol 2006;548(1-3):115-122
- 19) 社内資料：健康成人男性における単回経口投与時の薬物動態の検討
- 20) 社内資料：健康成人男性を対象としたフィルムコート錠及び口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
- 21) 社内資料：健康成人男性を対象としたフィルムコート錠及び口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
- 22) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者における反復経口投与時の薬物動態の検討
- 23) 社内資料：ラットにおける ¹⁴C-標識体を用いた乳汁中への移行
- 24) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol 1998;46(6):541-546
- 25) Busch AE, et al. : Mol Pharmacol 1998;54(2):342-352

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

欧州各国及び米国を含む世界 89 の国や地域で主に「中等度から高度のアルツハイマー型認知症」を適応として承認されている（販売名：Axura, Ebixa*, NAMENDA**等）。

OD 錠及びドライシロップ剤は、海外で販売されていない。（2017 年 9 月現在）

* : Lundbeck 社の販売名

** : 米国では NAMENDA の名前で Allergan USA 社が販売

国名	米国	欧州
会社名	Allergan USA, Inc.	Merz Pharmaceuticals GmbH
販売名	NAMENDA	Axura
改訂年月	2016 年 8 月	2015 年 4 月
剤形・規格	5mg 錠；カプセル形、フィルムコート錠 10mg 錠；カプセル形、フィルムコート錠	5mg 錠、10mg 錠、15mg 錠、20mg 錠；フィルムコート錠
液剤・規格	液剤：2mg/mL	液剤：1g 溶液にメマンチン塩酸塩 10mg を含む
発売年月	2004 年 1 月	2002 年 8 月
効果・効果	中等度から高度アルツハイマー型認知症の治療 (錠剤) NAMENDA の投与開始時の推奨用量は 1 日 1 回 5mg である。用量は 5mg ずつ 10mg/日 (5mg を 1 日 2 回)、15mg/日 (5mg 及び 10mg を各 1 回)、20mg/日 (10mg を 1 日 2 回) と漸増する。増量するまで 1 週間以上の間隔をとる。 対照試験で認められた NAMENDA (メマンチン塩酸塩) の有効投与量は 20mg/日投与である。 NAMENDA は食前食後どちらでも服用しても良い。1 回服用を忘れた場合、次の投与時に 2 回服用してはならない。予定された投与量を服用する。数日間おたり服用できない場合、再度低用量から開始し上述のように調節する必要がある。 (液剤) 液剤は他の錠剤と混合してはいけない。薬剤に添付された容器を用いて服用する。これはシリンジ、リンジアアブタターキーキャップ、チューブ及び薬剤服用に必要な付属容器からなる。 シリンジは溶液の正確な液量を測るのに使用し、患者の口の端に注入する。 液剤に関する推奨用量は錠剤と同様である。	中等度から高度アルツハイマー型認知症患者の治療 (錠剤) Axura は 1 日 1 回、毎日同じ時間に服用すること。フィルムコート錠は食事の摂取に関係なく服用可能である。 成人： 用量漸増 通常、成人における最大一日投与量は 20mg とする。有害事象のリスクを軽減すべく、下記のように投与開始後 3 週間は 5mg/週ずつ漸増し、維持用量に到達すること。 1 週目 (1~7 日)：1 日 5mg フィルムコート錠 1 錠 (5mg) を 7 日間投与する。 2 週目 (8~14 日)：1 日 10mg フィルムコート錠 1 錠 (10mg) を 7 日間投与する。 3 週目 (15~21 日)：1 日 15mg フィルムコート錠 1 錠 (15mg) を 7 日間投与する。 4 週目から：1 日 20mg フィルムコート錠 1 錠 (20mg) を投与する。 維持用量：推奨維持用量は 1 日 20mg である。 高齢者への投与： 臨床試験に基づき 65 歳以上の高齢者に対する推奨維持用量は、上述のとおり 1 日 20mg (1 日 1 回 20mg 錠を 1 錠) である。 (液剤) 1 週目 (1~7 日)：1 日 0.5mL (5mg) を 7 日間投与する。 2 週目 (8~14 日)：1 日 1mL (10mg) を 7 日間投与する。 3 週目 (15~21 日)：1 日 1.5mL (15mg) を 7 日間投与する。 4 週目から：1 日 2mL (20mg) を 7 日間投与する。 維持用量：推奨維持用量は 1 日 20mg である。
用法・用量		

なお、本剤における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【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。

【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。

<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。

メマリ—ドライシロップ 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。

2. 海外における臨床支援情報
妊婦に関する海外情報（FDA分類、オーストラリア分類）

FDA: Pregnancy Category	分類	参考：分類の概要
B	(NAMENDA (memantine HCl) tablets, for oral use, NAMENDA (memantine HCl) solution, for oral use, Allergan USA, Inc., 2016年8月)	1. Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women 2. Animal reproduction studies have shown an adverse effect (other than decrease in fertility) but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus during the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of a risk in later trimesters)
オーストラリア分類基準	B2 EBIXA FILM-COATED TABLETS Lundbeck Australia Pty Ltd (2013年2月)	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 are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 [NAMENDA (memantine HCl) tablets, for oral use, NAMENDA (memantine HCl) solution, for oral use, Allergan USA, Inc., 2016年8月]	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy Pregnancy Category B There are no adequate and well-controlled studies of memantine in pregnant women. NAMENDA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Memantine given orally to pregnant rats and pregnant rabbits during the period of organogenesis was not teratogenic up to the highest doses tested (18 mg/kg/day in rats and 30 mg/kg/day in rabbits, which are 9 and 30 times, respectively, the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m ² basis). Slight maternal toxicity, decreased pup weights and an increased incidence of non-ossified cervical vertebrae were seen at an oral dose of 18 mg/kg/day in a study in which rats were given oral memantine beginning pre-mating and continuing through the postpartum period. Slight maternal toxicity and decreased pup weights were also seen at this dose in a study in which rats were treated from day 15 of gestation through the postpartum period. The no-effect dose for these effects was 6 mg/kg, which is 3 times the MRHD on a mg/m ² basis.

小児等に関する記載	記載内容
出典	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
米国の添付文書	8.4 Pediatric Use
INAMENDA (memantine HCl) tablets, for oral use, NAMENDA (memantine HCl) solution, for oral use, Allergan USA, Inc., 2016年8月]	Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国のSPC	4. Clinical particulars
[Ebixa Treatment Initiation Pack 5, 10, 15 and 20mg Tablets, Lundbeck Limited, 2014年9月]	4.2 Posology and method of administration
	<i>Paediatric population</i>
	No data available.

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8.3 Nursing Mothers	It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when NAMENDA is administered to a nursing mother.
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY	
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility	No impairment of fertility or reproductive performance was seen in rats administered up to 18 mg/kg/day (9 times the MRHD on a mg/m ² basis) orally from 14 days prior to mating through gestation and lactation in females, or for 60 days prior to mating in males.
4. Clinical particulars	
4.6 Fertility, pregnancy and lactation	
<i>Pregnancy</i>	There are no or limited amount of data from the use of memantine in pregnant women. Animal studies indicate a potential for reducing intrauterine growth at exposure levels, which are identical or slightly higher than at human exposure (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Memantine should not be used during pregnancy unless clearly necessary.
<i>Breast-feeding</i>	It is not known whether memantine is excreted in human breast milk but, taking into consideration the lipophilicity of the substance, this probably occurs. Women taking memantine should not breast-feed.
<i>Fertility</i>	No adverse reactions of memantine were noted on male and female fertility.
5. Pharmacological properties	
5.3 Preclinical safety data	Memantine was not teratogenic in rats and rabbits, even at maternally toxic doses, and no adverse effects of memantine were noted on fertility. In rats, foetal growth reduction was noted at exposure levels, which are identical or slightly higher than at human exposure.

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にのみ投与すること。〔動物実験（ウサギ）で胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）で胎児及び出生児の体重増加抑制が認められている。〕

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。〕

XIII. 備考

その他の関連資料

＜有効性評価項目＞

国内・海外の臨床試験で認知機能評価、全般的臨床症状評価及び日常生活動作評価に使用した有効性評価項目は以下のとおりである。

1. 認知機能評価

(1) SIB (The severe impairment battery) 、SIB-J (SIB の日本語版)

SIB は高度に障害された患者の認知機能を評価することを目的に作成された評価スケールである。評価項目は40項目からなり、得点範囲は0～100点で、得点が低いほど認知機能障害の程度が高度であることを示す。

なお、SIB-J は、SIB の日本語版 (Japanese version) で SIB と同様、40 の質問項目からなる9つの下位領域 (1. 社会的相互行為、2. 記憶、3. 見当識、4. 注意、5. 実行、6. 視空間能力、7. 言語、8. 構成、9. 名前への志向) によって構成されている。

(2) MENFIS (Mental function impairment scale)

認知症患者の中核症状を評価する目的で作成された評価スケールである。

評価項目は13項目からなり、得点範囲は0～78点で、得点が高いほど障害の程度が高度であることを示す。

CIBIC plus-J の下位尺度としても使用される。

(3) MMSE (Mini-mental state examination)

簡易認知機能検査で、1975年にFolsteinらによって作成された。見当識、記憶、計算、注意、言語機能等について評価する。合計スコアは30点であり、得点が低いほど、認知機能の障害の程度が高度であることを示す。認知症及び重症度の診断、スクリーニングを目的として、国際的に広く使用されているだけでなく、臨床試験における患者の選択基準 (重症度の規定) としても広く使用される。信頼性及び妥当性が確認されている。

2. 全般的臨床症状評価

(1) CIBIC-plus (Clinician's interview-based impression of change plus) 、CIBIC plus-J

主治医とは別の医師が患者及び介護者から情報収集を行い、認知症の全般的臨床症状を評価する方法である。CIBIC plus-J は CIBIC-plus の日本語版で認知症患者の症状領域を中核症状、日常生活動作及び行動・心理症状の3領域に仮定し、それぞれ MENFIS、DAD 及び Behave-AD の下位尺度を用いて評価する。全般的臨床症状は、患者の評価時点の状態を初回評価時の状態と比較し、下位尺度の評価を勘案して臨床的な判断 (印象) により7段階 (1: 大幅な改善、2: 中程度の改善、3: 若干の改善、4: 症状の変化なし、5: 若干の悪化、6: 中程度の悪化、7: 大幅な悪化) で評価する。

(2) Modified CIBIC plus-J

中等度から高度アルツハイマー型認知症患者を評価する場合に CIBIC plus-J の日常生活動作を評価する下位尺度を DAD から FAST に変更したものである。評価の手順は、CIBIC plus-J と同一である。

3. 日常生活動作評価

(1) ADCS-ADL₁₉ (The Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living inventory 19 items) ADCS

ADL-J (ADCS-ADL₁₉ の日本語版)

ADCS-ADL は日常生活動作を評価するスケールで、45項目から構成されている。ADCS-ADL₁₉ は中等度から高度の認知症患者の特徴に合うように19項目に組み換えて構成されている。臨床医等が介護者への問診により評価する。19項目、合計点54点で評価するが、得点が低いほど、日常生活動作の障害が高度であることを示す。なお、ADCS-ADL_{sev} は、ADCS-ADL₁₉ と同じものである。

(2) FAST (Functional assessment staging)

認知症患者の日常生活動作から認知症の重症度を評価するスケールである。認知症の病期を7段階 (FAST ステージ1～7) に分類し、高度の認知症に分類されるステージ6、7についてはさらに6a～6e、7a～7f のサブステージに分類している。

(3) GDS (Global deterioration scale)

正常高齢者及び認知症患者に対して、認知機能及び機能の程度を評価するスケールである。記憶や能力の低下の自覚症状及び問診による機能評価により7項目の評価を行う。

4. 行動・心理症状

(1) Behave-AD (Behavioral pathology in Alzheimer's disease)

アルツハイマー型認知症患者にみられる行動・心理症状を評価するスケールで、介護者との面接から得られる情報によって症状又は行動の重症度を評価する25項目と、それらを総合した全般評価項目を加えた26項目から構成され、得点が高いほど行動・心理症状が強いことを示す。

CIBIC plus-J の下位尺度としても使用される。

(2) NPI (The neuropsychiatric inventory)

認知症患者の行動・心理症状を評価するスケールである。妄想、幻覚、興奮、うつ・不快、不安、多幸、無為・無関心、脱抑制、易刺激性・不安定性、異常行動、睡眠及び食事の12項目の頻度と重症度を評価し、NPI 全体の評価を算出する。得点が高いほど行動・心理症状が強いことを示す。

なお日本では、睡眠と食事を除いた10項目で評価されている。

(3) BGP (Behavioural rating scale for geriatric patients)

介護者が判定する高齢患者の行動評価のための評価スケールである。4つのサブスケール (介護依存度、攻撃性、身体障害・抑うつ性行動・精神障害、不活動性) からなり、特定の観察期間における行動についての35項目より構成されている。患者の介護依存度判定に用いることができ、薬効評価にも使用可能である。得点が高いほど、行動・心理症状が強いことを示す。

<配合変化試験成績>

メマリードライシロップ2%と他剤との配合変化試験

1. 試験方法

メマリードライシロップ 2% (1g 分包品) と配合薬剤とを配合して一包化した分包品 (材質: セロハン/ポリエチレンラミネートフィルム) を作製し、25℃/75%RH の条件下で2、及び4週間保存した。保存後、外観及びメマリードライシロップ2%の含量を評価した。

配合薬剤の販売名、製造販売会社名は配合変化試験実施時のものである。

2. 結果

ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) において、経時で外観の顕著な変化が認められたが、含量の変化は認められなかった。その他の製剤については、外観及び含量の変化は認められなかった。

配合薬剤 販売名 (製造販売元)	配合量*	試験項目**	保存期間		
			開始時	2 週間	4 週間
アスピリン「バイエル」 (バイエル薬品)	1.5g	外観 残存率 (%)	白色の結晶性の粉末、 並びに白色の粒及び 粉末の混合物	白色の結晶性の粉末、 並びに白色の粒及び 粉末の混合物	白色の結晶性の粉末、 並びに白色の粒及び 粉末の混合物
アリセプト (エーザイ)	2g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
アリセプト ドライシロップ 1% (エーザイ)	1g	外観 残存率 (%)	淡黄色の粒及び粉末、 並びに白色の粒及び 粉末	淡黄色の粒及び粉末、 並びに白色の粒及び 粉末	淡黄色の粒及び粉末、 並びに白色の粒及び 粉末
アルダクトンA 細粒 10% (ファイザー)	0.5g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
エピリファイ散 1% (大塚製薬)	3g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ガスター散 10% (アステラス製薬)	0.4g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
グラマール細粒 10% (アステラス製薬)	0.5g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
サアミオン散 1% (田辺三菱製薬)	0.5g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
酸化マグネシウム「NP」 原末 (ニプロ)	0.5g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ジブレキサ細粒 1% (日本イーライリリー)	2g	外観 残存率 (%)	微黄色の粒、並びに白 色の粒及び粉末の混 合物 (団状)	微黄色の粒、並びに白 色の粒及び粉末の混 合物 (団状)	微黄色の粒、並びに白 色の粒及び粉末の混 合物 (団状)

配合薬剤 販売名 (製造販売元)	配合量*	試験項目**	保存期間		
			開始時	2 週間	4 週間
セロクエル細粒 50% (アステラス製薬)	0.75g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) (ツムラ)	5g	外観 残存率 (%)	淡灰褐色の粒、並びに 白色の粒及び粉末	灰褐色の粒、並びに白 色の粒及び粉末	褐色の粒、並びに白 色の粒及び粉末
デバケン細粒 40% (協和発酵キリン)	1.5g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ナウゼリン細粒 1% (協和発酵キリン)	1g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ナウゼリン ドライシロップ 1% (協和発酵キリン)	2g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
乳糖水和物「ヨシダ」 (吉田製薬)	1g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ピオフェルミン配合散 (ピオフェルミン製薬)	3g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
PL 配合顆粒 (塩野義製薬)	1g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
フレタール散 20% (大塚製薬)	0.5g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ムコスタ顆粒 20% (大塚製薬)	0.5g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ラシックス細粒 4% (サノファイ)	2g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
ラックビー微粒 N (興和)	2g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末
リスバダール細粒 1% (ヤンセンファーマ)	0.6g	外観 残存率 (%)	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末	白色の粒及び粉末

* : メマリードライシロップ 2% 1g に対する配合量

** : 残存率は、保存開始時の含量を 100% として算出