

NMDA受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤
メマンチン塩酸塩OD錠 5mg「フェルゼン」
メマンチン塩酸塩OD錠 10mg「フェルゼン」
メマンチン塩酸塩OD錠 20mg「フェルゼン」
 Memantine Hydrochloride OD Tablets
 メマンチン塩酸塩口腔内崩壊錠

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

貯 法：室温保存
(湿気を避けて保存すること。)

使用期限：外箱に表示

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	錠5mg	錠10mg	錠20mg
承認番号	30200AMX00085000	30200AMX00086000	30200AMX00088000
薬価収載	2020年6月		
販売開始	2020年6月		

【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

【組成・性状】

販売名	メマンチン塩酸塩 OD錠5mg「フェル ゼン」	メマンチン塩酸塩 OD錠10mg「フェ ルゼン」	メマンチン塩酸塩 OD錠20mg「フェ ルゼン」	
成分・含量 (1錠中)	メマンチン塩酸塩 5.0mg	メマンチン塩酸塩 10.0mg	メマンチン塩酸塩 20.0mg	
添加物	D-マンニトール、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、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他3成分	D-マンニトール、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、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他3成分	D-マンニトール、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、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、その他3成分	
性 状	淡赤白色の素錠	淡黄白色の素錠	白色～微黄白色の割線入りの素錠	
外形	表			
	裏			
	側面			
大きさ等	直径 6.1mm 厚さ 3.2mm 質量 77.0mg	直径 7.6mm 厚さ 3.6mm 質量 150.0mg	直径 9.1mm 厚さ 4.9mm 質量 280.0mg	

【効能・効果】

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

〈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・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〉

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」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. 本剤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。

【使用上の注意】

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」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。]
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に注意すること。
 - (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。

3. 相互作用

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
ドパミン作動薬 レボドパ等	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。
腎尿細管分泌(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 ¹⁾ アセタゾラミド等	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र्फアン臭化水素酸塩水和物等	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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 痙攣：痙攣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。
- 失神、意識消失：失神、意識消失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。
- 精神症状(激越、攻撃性、妄想、幻覚、錯乱、せん妄)：精神症状(激越、幻覚、錯乱等)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。
- 肝機能障害、黄疸：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。
- 横紋筋融解症：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。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

※6) 完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈：
完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈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。

(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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
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、チック、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、便失禁
循環器	血圧上昇、血圧低下、上室性期外収縮
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、脱力感

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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。〕

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)。

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。

8. 適用上の注意

- 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。)
- 服用時：
 - 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。
 - 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

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日間混餌投与)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。

【薬物動態】

生物学的同等性試験²⁾

(1) メマンチン塩酸塩OD錠5mg「フェルゼン」

メマンチン塩酸塩OD錠5mg「フェルゼン」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)」に基づき、メマンチン塩酸塩OD錠20mg「フェルゼン」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

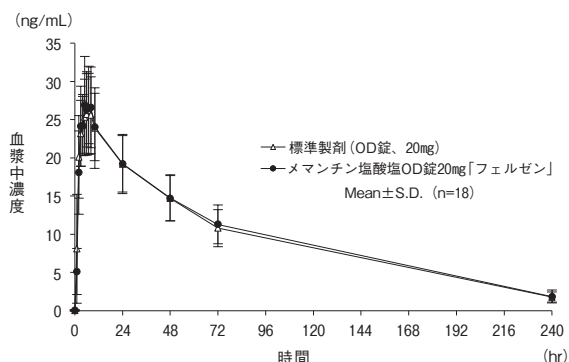
(2) メマンチン塩酸塩OD錠10mg「フェルゼン」

メマンチン塩酸塩OD錠10mg「フェルゼン」は、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)」に基づき、メマンチン塩酸塩OD錠20mg「フェルゼン」を標準剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(3) メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「フェルゼン」

健康成人男子にメマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「フェルゼン」と標準製剤を、クロスオーバー法でそれぞれ1錠(メマンチン塩酸塩として20mg)を絶食時単回経口投与(水なしで服用又は水で服用)して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

1) 水なしで服用

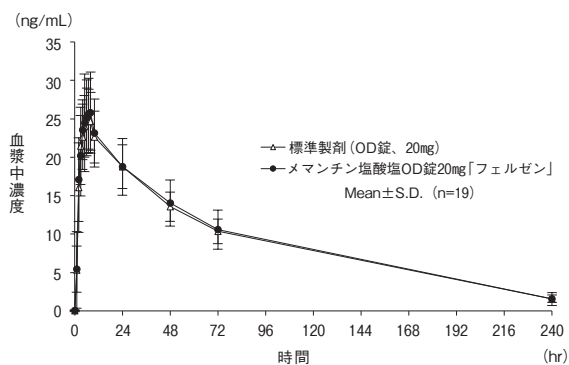


	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
メマンチン塩酸塩OD錠 20mg「フェルゼン」	2345.499 ±476.011	29.151 ±6.478	5.7 ±1.6	64.1 ±11.3
標準製剤 (OD錠, 20mg)	2288.865 ±468.650	27.797 ±5.123	5.7 ±2.4	63.8 ±8.7

平均±標準偏差(n=18)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) 水で服用



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)
メマンチン塩酸塩OD錠 20mg「フェルゼン」	2201.763 ±293.159	26.795 ±4.056	6.4 ±2.0	60.5 ±7.8
標準製剤 (OD錠, 20mg)	2165.192 ±290.650	26.290 ±4.254	5.9 ±1.9	61.8 ±8.1

平均±標準偏差(n=19)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

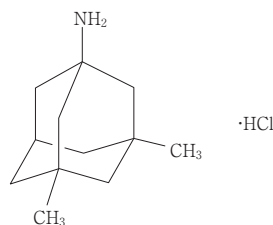
【薬効薬理】

メマンチン塩酸塩はNMDA型グルタミン酸受容体の非競合的拮抗薬である。チャネルのMg²⁺結合部位と相互作用し、正常な機能を保持しつつ、過度の活性化を抑制する。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メマンチン塩酸塩(Memantine Hydrochloride)
化学名：3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine
monohydrochloride

構造式：



分子式：C₁₂H₂₁N · HCl

分子量：215.76

性状：白色の粉末である。

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。

【取扱い上の注意】

1. 製剤の特性上、吸湿により錠剤表面がざらつくことがある。
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。
3. 安定性試験⁴⁾
最終包装品を用いた加速試験(40℃・相対湿度75%、6ヵ月)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「フェルゼン」：

PTP：14錠(14錠×1、乾燥剤入り)

バラ：100錠(乾燥剤入り)

メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「フェルゼン」：

PTP：56錠(14錠×4、乾燥剤入り)

バラ：100錠(乾燥剤入り)

メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「フェルゼン」：

PTP：56錠(14錠×4、乾燥剤入り)

バラ：100錠(乾燥剤入り)

【主要文献】

- 1) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol., 46(6) : 541-546, 1998
- 2) ダイト株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)
- 3) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 786, 廣川書店, 東京, 2013
- 4) ダイト株式会社 社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。
株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-1-18 ヒューリック虎ノ門ビル
TEL : 03-6368-5160 FAX : 03-3580-1522



販売元

株式会社フェルゼンファーマ
札幌市中央区北10条西24丁目3番地

製造販売元

DAITO 株式会社
富山県富山市八日町326番地

