

貯法	室温保存(OD錠については「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限	外箱等に最終年月表示

NMDA受容体拮抗
アルツハイマー型認知症治療剤
劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」
メマンチン塩酸塩錠10mg「明治」
メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」
メマンチン塩酸塩錠
メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」
メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」
メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」
メマンチン塩酸塩口腔内崩壊錠

承認番号	錠5mg: 30200AMX00189000
	錠10mg: 30200AMX00190000
	錠20mg: 30200AMX00191000
	OD錠5mg: 30200AMX00279000
	OD錠10mg: 30200AMX00280000
	OD錠20mg: 30200AMX00281000
薬価収載	2020年 6月
販売開始	2020年 6月

MEMANTINE HYDROCHLORIDE Tablets 5mg・10mg・20mg, OD Tablets 5mg・10mg・20mg/MEIJ.

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】

(1)組成

1錠中にそれぞれ下記の成分を含有する。

販売名	有効成分	添加物
メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」	メマンチン塩酸塩5mg	D-マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、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、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ
メマンチン塩酸塩錠10mg「明治」	メマンチン塩酸塩10mg	D-マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、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、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」	メマンチン塩酸塩20mg	D-マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、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、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ

販売名	有効成分	添加物
メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」	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、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、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスボビドン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、乳糖水和物、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、香料
メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」	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、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、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスボビドン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、乳糖水和物、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、香料
メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」	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、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、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスボビドン、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、香料

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(2)製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」	フィルムコーティング錠	淡赤色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			6.1	2.7	84
メマンチン塩酸塩錠10mg「明治」	割線入りフィルムコーティング錠	淡黄色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			7.1	3.1	130
メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」	割線入りフィルムコーティング錠	白色～帯黄白色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			7.1	3.1	130
メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」	素錠	淡赤白色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			6.1	3.2	85
メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」	割線入り素錠	淡黄白色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			7.6	3.6	140
メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」	割線入り素錠	白色～微黄白色			
			直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
			9.1	4.9	280

【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」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。

【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)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。

(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。
尿アルカリ化を起こす薬剤 ^{1,2)} 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 アマタジン塩酸塩、 デキストロメトルファ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)

- ①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。
- ②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。
- ③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。
- ④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。
- ⑤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。

種類\頻度	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

- 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。
- 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：
 - 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。
 - OD錠は寝たままの状態では、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】

(1)生物学的同等性試験

メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」と標準製剤又はメマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(メマンチン塩酸塩として20mg)健康成人男子に絶食

単回経口投与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、いずれもlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、それぞれ両剤の生物学的同等性が確認された。

なお、メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」は、水あり及び水なしで投与した^{3,4)}。

また、「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」(平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号)に基づき、メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」及びメマンチン塩酸塩錠10mg「明治」はメマンチン塩酸塩錠20mg「明治」を、メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」及びメマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」はメマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた⁵⁻⁸⁾。

1)メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」

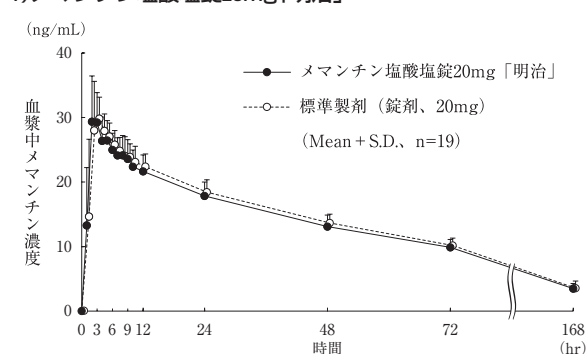


図1 20mg錠投与時の血漿中メマンチン濃度推移

表1 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ			参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	
メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」	19	1801.9 ± 212.3	31.85 ± 5.28	2.5 ± 1.1	63.04 ± 9.09	
標準製剤 (錠剤、20mg)	19	1856.4 ± 179.0	31.71 ± 3.90	2.7 ± 1.0	61.76 ± 13.58	

Mean ± S.D.

2)メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」

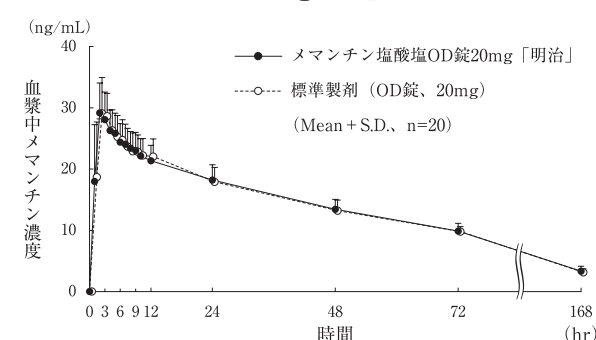


図2 20mgOD錠投与時の血漿中メマンチン濃度推移(水あり服用)

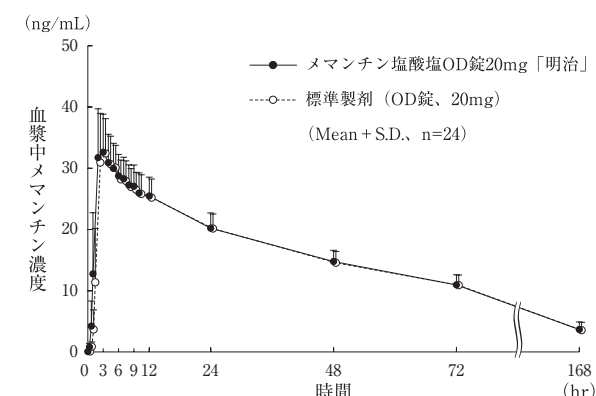


図3 20mgOD錠投与時の血漿中メマンチン濃度推移(水なし服用)

表2 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ		
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	
水あり服用	メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」	20	1809.2 ± 216.1	30.63 ± 4.53	2.7 ± 1.0	60.28 ± 8.68
	標準製剤(OD錠、20mg)	20	1788.2 ± 169.9	30.95 ± 4.34	2.4 ± 0.7	58.68 ± 8.68
水なし服用	メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」	24	2014.7 ± 279.8	34.97 ± 5.52	3.08 ± 1.35	59.36 ± 11.14
	標準製剤(OD錠、20mg)	24	1992.3 ± 279.1	34.71 ± 5.03	2.92 ± 1.18	58.82 ± 12.21

Mean ± S. D.

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)血中濃度

1)単回投与

健康成人男性に、メマンチン塩酸塩5、10及び20mgを空腹時単回経口投与したとき、最高血漿中濃度(Cmax)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²⁾。

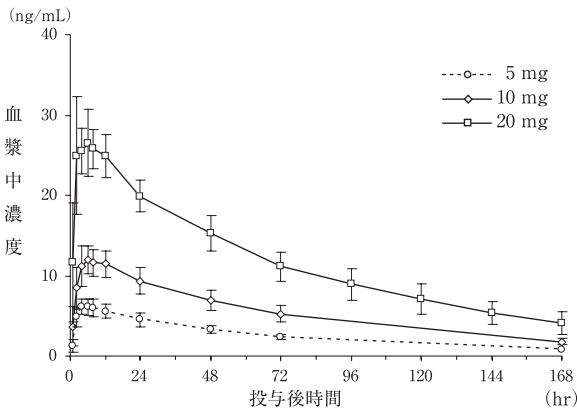


図4 メマンチン塩酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の推移

表3 メマンチン塩酸塩単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
5 mg	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	1091.7 ± 172.7	63.1 ± 11.8
20mg	6	28.98 ± 3.65	6.0 ± 3.8	2497.6 ± 482.8	71.3 ± 12.6

Mean ± S. D.

2)反復投与

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²⁾。

(3)分布

アルツハイマー型認知症患者にメマンチン塩酸塩を1日10mg又は20mgで24週間反復経口投与したとき、脳脊髄液中濃度の血漿中濃度に対する比は10mg/日群で0.63、20mg/日群で0.72であった。また、涙液中への移行が認められた²⁾。

参考(動物実験)

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、ハーダー腺、唾液腺及び脾臓に分布した⁹⁾。

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⁹⁾。

また、妊娠中のウサギに¹⁴C-標識体を単回静脈内投与したとき、放射能は胎児に移行した⁹⁾。授乳期のラットに¹⁴C-標識体を単回経口投与したとき、放射能は乳汁に移行した⁹⁾。

(4)代謝

高齢男性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時間以内に未変化体が34.1%、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が2.2%尿中に排泄された。

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。ヒト肝細胞においてCYP1A2、2C9、2E1、3A4及び3A5を誘導しなかった。臨床用量における血漿中濃度付近(1 μmol/L)で、ヒト肝ミクロソームにおける各P450活性、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²⁾。

(5)排泄(外国人における成績)

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¹⁰⁾。

尿pHの影響

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との報告がある²⁾。

(6)腎機能障害患者での体内動態

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²⁾。

表4 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(Ccr)	n	平均Ccr (推定値) (mL/min)	Cmax (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL/F (mL/min)	CLr (mL/min)
正常者 (Ccr>80)	6	91.1	12.66 ± 2.14	1046 ± 82	61.2 ± 7.5	133.0 ± 9.6	82.2 ± 19.8
軽度障害患者 (50 ≤ Ccr ≤ 80)	6	62.7	17.25 ± 3.94	1640 ± 180	83.0 ± 17.0	85.3 ± 8.8	62.1 ± 10.9
中等度障害患者 (30 ≤ Ccr < 50)	6	40.9	15.76 ± 3.70	2071 ± 531	100.1 ± 16.3	70.4 ± 17.0	42.1 ± 9.0
高度障害患者 (5 ≤ Ccr < 30)	7	19.1	15.83 ± 0.62	2437 ± 451	124.3 ± 21.0	58.6 ± 11.3	28.5 ± 12.2

Mean ± S. D.

【臨床成績】

(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¹¹⁾。

認知機能を評価するSIB-J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)¹¹⁾。

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¹¹⁾。

認知機能を評価するSIB-Jのスコア変化量を表5に示す。SIB-J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)¹¹⁾。また、SIB-J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週間にわたってプラセボ群を上回った¹¹⁾。

表5 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 ^{注2)}	変化量の差 ^{注3)}
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2) [24週後の値]-[0週の値] (Mean±S. D.)

注3) [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6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)¹¹⁾。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)¹¹⁾。

表6 投与24週後のModified CIBIC plus-J

投与群	n	24週後 (Mean±S. D.)	平均値の差 ^{注4)}
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4) [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ヵ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¹¹⁾。

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7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)¹²⁾。

表7 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 ^{注5)}	変化量の差 ^{注6)}
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5) [最終評価時点の値]-[0週の値] (最小二乗平均値±S. E.)

注6) [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8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)¹²⁾。

表8 最終評価時点のCIBIC-plus

投与群	n	最終評価時点 (Mean)	平均値の差 ^{注7)}
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	4.41	-0.25
プラセボ群	196	4.66	—

注7) [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-ADL₁₉の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表9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)¹²⁾。

表9 最終評価時点のADCS-ADL₁₉のスコア変化量

投与群	n	0週からの変化量 ^{注5)}	変化量の差 ^{注6)}
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5) [最終評価時点の値]-[0週の値] (最小二乗平均値±S. E.)

注6) [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]

【薬効薬理】*

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(N-メチル-D-アスパラギン酸)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¹³⁾。

(1)NMDA受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

- 1) ラット大脳皮質神経細胞膜画分のNMDA受容体チャネルに対して、選択的に低親和性の結合を示した¹³⁾。
- 2) 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膜電位依存性の阻害作用を示し、その作用の発現及び消失は速やかであった¹³⁾。
- 3) 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¹³⁾。

(2)学習障害抑制作用

- 1) メマンチン塩酸塩投与により、次の作用が認められた。
 - ① ラット海馬へのアミロイドβ₁₋₄₀及びイボテン酸(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抑制した¹³⁾。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった¹⁴⁾。
 - ② 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¹³⁾。
 - ③ 正常ラットに高用量(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¹⁵⁾。
- *2) メマンチン塩酸塩製剤の経口投与により、アミロイドβ₂₅₋₃₅のマウス脳室内投与により誘発されるアルツハイマー型認知機能障害モデルを用いたY迷路試験と受動回避試験において、マウスの認知機能障害を改善した¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状: メマンチン塩酸塩は白色の粉末である。

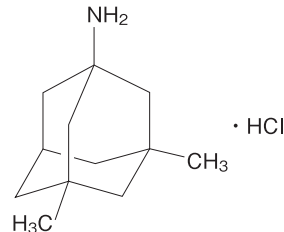
一般名: メマンチン塩酸塩 Memantine Hydrochloride

化学名: 3,5-Dimethyltricyclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式: C₁₂H₂₁N · HCl

分子量: 215.76

構造式:



【取扱い上の注意】

(1)取扱い上の注意

メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」、メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」及びメマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」

- 1) 開封後は湿気を避けて保存すること。
- 2) 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。
- 3) OD錠5mg、OD錠10mg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)安定性試験

包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」、メマンチン塩酸塩錠10mg「明治」、メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」、メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」、メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」及びメマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」は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^{17~22)}。

【包 装】

メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」
 PTP包装 14錠(14錠×1シート) 56錠(14錠×4シート)
 バラ包装(ボトル入) 100錠
 メマンチン塩酸塩錠10mg「明治」
 PTP包装 14錠(14錠×1シート) 56錠(14錠×4シート)
 バラ包装(ボトル入) 100錠
 メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」
 PTP包装 56錠(14錠×4シート) 112錠(14錠×8シート)
 バラ包装(ボトル入) 100錠
 メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」
 PTP包装 14錠(14錠×1シート) 56錠(14錠×4シート)
 バラ包装(ボトル入) 100錠
 メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」
 PTP包装 14錠(14錠×1シート) 56錠(14錠×4シート)
 バラ包装(ボトル入) 100錠
 メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」
 PTP包装 56錠(14錠×4シート) 112錠(14錠×8シート)
 バラ包装(ボトル入) 100錠

【主要文献】*

- 1) Freudenthaler, S., *et al.* : Br. J. Clin. Pharmacol. 1998 ; 46 (6) : 541-546
- 2) メマリー錠 : 2011年1月21日承認、CTD2.7.2
- 3) 社内資料 : メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料
- 4) 社内資料 : メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料

- 5) 社内資料 : メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」の溶出性(生物学的同等性試験)に関する資料
- 6) 社内資料 : メマンチン塩酸塩錠10mg「明治」の溶出性(生物学的同等性試験)に関する資料
- 7) 社内資料 : メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」の溶出性(生物学的同等性試験)に関する資料
- 8) 社内資料 : メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」の溶出性(生物学的同等性試験)に関する資料
- 9) メマリー錠 : 2011年1月21日承認、CTD2.6.4
- 10) メマリー錠 : 2011年1月21日承認、CTD2.7.1
- 11) メマリー錠 : 2011年1月21日承認、CTD2.7.6
- 12) メマリー錠 : 2011年1月21日承認、CTD2.7.3
- 13) メマリー錠 : 2011年1月21日承認、CTD2.6.2
- 14) Nakamura, S., *et al.* : Eur. J. Pharmacol. 2006 ; 548 (1-3) : 115-122
- 15) Misztal, M., *et al.* : Behav. Pharmacol. 1995 ; 6 : 550-561
- *16) 大山昌代ほか : 診療と新薬. 2020 ; 57 (2) : 74-79
- 17) 社内資料 : メマンチン塩酸塩錠5mg「明治」の安定性に関する資料
- 18) 社内資料 : メマンチン塩酸塩錠10mg「明治」の安定性に関する資料
- 19) 社内資料 : メマンチン塩酸塩錠20mg「明治」の安定性に関する資料
- 20) 社内資料 : メマンチン塩酸塩OD錠5mg「明治」の安定性に関する資料
- 21) 社内資料 : メマンチン塩酸塩OD錠10mg「明治」の安定性に関する資料
- 22) 社内資料 : メマンチン塩酸塩OD錠20mg「明治」の安定性に関する資料

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
 〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
 フリーダイヤル (0120) 093-396 電話 (03) 3273-3539
 FAX (03) 3272-2438

製造販売元 **Meiji Seika ファルマ株式会社**
 東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

Manufactured by
 THAI MEIJI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 Thailand