

医薬品インタビューフォーム
日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤
メマンチン塩酸塩製剤

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」
MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS

剤形	素錠（口腔内崩壊錠）			
製剤の規制区分	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）			
規格・含量	メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」： 1 錠中メマンチン塩酸塩 5mg 含有 メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」： 1 錠中メマンチン塩酸塩 10mg 含有 メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」： 1 錠中メマンチン塩酸塩 20mg 含有			
一般名	和 名：メマンチン塩酸塩（JAN） 洋 名：Memantine Hydrochloride（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
	OD 錠 5mg	2020 年 2 月 17 日	2020 年 6 月 19 日	2020 年 6 月 19 日
	OD 錠 10mg	2020 年 2 月 17 日	2020 年 6 月 19 日	2020 年 6 月 19 日
	OD 錠 20mg	2020 年 2 月 17 日	2020 年 6 月 19 日	2020 年 6 月 19 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発 売 元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部  0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://zensei-med.jp/			

本 IF は 2023 年 12 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

(2018年10月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	24
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	24
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	24
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	25
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	25
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	25
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	25
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	26
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	27
5. 化学名(命名法)又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	27
		11. 適用上の注意	28
III. 有効成分に関する項目	3	12. その他の注意	28
1. 物理化学的性質	3		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	29
		2. 毒性試験	29
IV. 製剤に関する項目	4		
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	30
2. 製剤の組成	5	1. 規制区分	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	2. 有効期間	30
4. 力価	5	3. 包装状態での貯法	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	5. 患者向け資材	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	6. 同一成分・同効薬	30
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	7. 国際誕生年月日	30
9. 溶出性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	30
10. 容器・包装	13	9. 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	30
11. 別途提供される資材類	14	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
12. その他	14	11. 再審査期間	30
		12. 投薬期間制限に関する情報	31
V. 治療に関する項目	15	13. 各種コード	31
1. 効能又は効果	15	14. 保険給付上の注意	31
2. 効能又は効果に関連する注意	15		
3. 用法及び用量	15	XI. 文献	32
4. 用法及び用量に関連する注意	15	1. 引用文献	32
5. 臨床成績	15	2. その他の参考文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	19	XII. 参考資料	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	1. 主な外国での発売状況	34
2. 薬理作用	19	2. 海外における臨床支援情報	34
VII. 薬物動態に関する項目	20	XIII. 備考	36
1. 血中濃度の推移	20	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. 薬物速度論的パラメータ	22	2. その他の関連資料	38
3. 母集団(ポピュレーション)解析	22		
4. 吸収	22		
5. 分布	22		
6. 代謝	23		
7. 排泄	23		
8. トランスポーターに関する情報	24		

略 語 表

略語	略語内容
ADCS-ADL ₁₉	Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living (19 items) ADCS-ADL (19 項目)
ADCS ADL-J	Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living inventory Japanese version ADCS-ADL 日本語版
ALP	Alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度-時間曲線下面積
AUC _(0→192)	Area under the concentration-time curve from zero to 192 hr 投与 0 時から 192 時間までの濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen 血中尿素窒素
Ccr	Creatinine clearance クレアチニークリアランス
CIBIC plus	Clinician's interview-based impression of change plus 全般的臨床症状評価
CIBIC plus-J	Clinician's interview-based impression of change plus Japanese version 全般的臨床症状評価日本版
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
CL/F	Total clearance 全身クリアランス
CLr	Renal clearance 腎クリアランス
C _{max}	Maximum blood concentration 最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450 チトクロム P450
EH	Epoxidehydrolase エポキシド加水分解酵素
FAST	Functional assessment staging 認知症の重症度評価尺度
FMO	Flavin containing monooxygenase フラビン含有モノオキシゲナーゼ
IC ₅₀	50% inhibitory concentration 50%抑制濃度
Kel	Elimination rate constant 消失速度定数
MMSE	Mini-mental state examination 簡易認知機能検査

略語	略語内容
NMDA	N-methyl-D-aspartate N-メチル-D-アスパラギン酸
OD	Orally disintegrating 口腔内崩壊
PTP	Press through package
RMP	Risk management plan 医薬品リスク管理計画
SD	Standard deviation 標準偏差
SE	Standard error 標準誤差
SIB	The severe impairment battery 高度認知症患者向けの認知機能評価指標
SIB-J	The severe impairment battery Japanese version 高度認知症患者向けの認知機能評価指標 日本語版
SULT	Sulfotransferase 硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	Elimination half-life 消失半減期
$T_{\max}$	Time to maximum concentration 最高血中濃度到達時間
UGT	Uridindiphosphate-glucuronyl transferase グルクロン酸転移酵素

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メマンチン塩酸塩は、興奮性神経伝達物質のグルタミン酸の受容体サブタイプの1つであるNMDA受容体に対する拮抗作用を有するアルツハイマー型認知症の治療剤である。

メマンチン塩酸塩は、米国、欧州連合諸国を含む世界約89の国と地域（2017年9月時点）で主に中等度から高度アルツハイマー型認知症を適応として承認されている。本邦においても、「中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」の効能・効果で、2011年6月に発売されている。

メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「ZE」・同 OD錠 10mg「ZE」・同 OD錠 20mg「ZE」は、ニプロ株式会社、全星薬品工業株式会社の2社が後発医薬品として共同開発を行い、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2020年2月に承認を取得、同年6月に上市した。

2. 製品の治療学的特性

(1) メマンチンはNMDA受容体拮抗薬で、中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者における認知症症状の進行を抑制する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(2) 「認知症疾患診療ガイドライン 2017」でアルツハイマー型認知症^注に使用が推奨されている^{a)}。
（推奨グレード・エビデンスレベル 1A*）

*強い推奨、強い根拠

注）本剤の適応疾患は中等度及び高度アルツハイマー型認知症である。

(3) 重大な副作用として、痙攣、失神、意識消失、精神症状（激越、攻撃性、妄想、幻覚、錯乱、せん妄）、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

(1) 物理的（微粒子コーティング法）及び官能的（甘味剤添加）マスキングにより苦味を二重にマスキングしたストロベリー風味の製剤である。

(2) 水あり、水なしでも服用可能な、1日1回投与の口腔内崩壊錠である。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

(3) OD錠の両面に略式の販売名を印字している。（「IV. 1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」

(2) 洋名

MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg 「ZE」

MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 10mg 「ZE」

MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 20mg 「ZE」

(3) 名称の由来

医薬発第 935 号（平成 12 年 9 月 19 日）に従う「一般名＋剤形＋含量＋屋号」販売名である

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メマンチン塩酸塩（JAN）

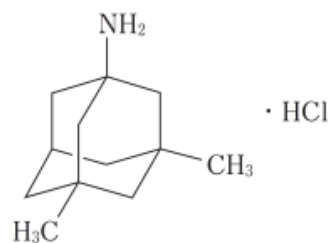
(2) 洋名（命名法）

Memantine Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

アダマンタン誘導体：-mantine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₂₁N · HCl

分子量：215.76

5. 化学名（命名法）又は本質

3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
エタノール (99.5)	溶けやすい
水 ジメチルスルホキシド	やや溶けやすい
酢酸 (100)	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

- ・わずかに吸湿性である。
- ・23℃/25%RH 付近でほとんど吸湿性を認めず、23℃/45%RH 及び 23℃/75%RH 付近で吸湿した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

メマンチン塩酸塩各 3 ロット (①・②) を用いた加速試験を 6 箇月まで実施し、いずれの項目も変化を認めなかった。

メマンチン塩酸塩の安定性試験

試験	保存条件	保存期間	保存形態		結果
加速試験	40℃±2℃、 75%RH±5%RH	6 箇月	①	ポリエチレン袋 (2 層) シリカゲル (アルミ袋)・ファイバードラム	規格内
			②	ポリエチレン袋、アルミラミネート 袋、ファイバードラム	

保存形態① 試験項目：性状、確認試験、乾燥減量、純度試験（類縁物質）、含量

保存形態② 試験項目：外観、乾燥減量、純度試験（類縁物質）、定量法、水分、赤外吸収スペクトル、粉末 X 線回析

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法（塩化カリウム錠剤法）
- (2) 塩化物の定性反応

定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」
性状		淡赤白色～帯黄淡赤白色 の素錠で斑点がある	淡黄白色～黄白色の素錠 で斑点がある	白色～淡黄白色の片面割 線入り素錠で斑点がある
外形		  	  	  
規格	錠径 (mm)	6.1	7.6	9.1
	厚み (mm)	3.2	3.6	4.9
	重量 (mg)	90	145	290
本体表示		メマンチン OD5 ZE	メマンチン OD10 ZE	メマンチン OD20 ZE

(3) 識別コード

		品 名	メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」
		本 体	メマンチン OD5 ZE	メマンチン OD10 ZE	メマンチン OD20 ZE
包材 (PTP)	表	色調	無色透明／銀色	無色透明／銀色	無色透明／銀色
		耳	メマンチン塩酸塩 OD5mg「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD10mg「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD20mg「ZE」
		シート	メマンチン／OD／5mg	メマンチン／OD／10mg	メマンチン／OD／20mg
	裏	色調	銀色	銀色	銀色
		耳	MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg 「ZE」	MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 10mg 「ZE」	MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 20mg 「ZE」
		シート	メマンチン塩酸塩 OD 5mg「ZE」／口腔内崩壊錠 ／プラマーク／取り出し ケアマーク／GS1 コード	メマンチン塩酸塩 OD 10mg「ZE」／口腔内崩壊錠 ／プラマーク／取り出し ケアマーク／GS1 コード	メマンチン塩酸塩 OD 20mg「ZE」／口腔内崩壊錠 ／プラマーク／取り出し ケアマーク／GS1 コード

(4) 製剤の物性

硬度：OD 錠 5mg 平均値 30N 以上
 OD 錠 10mg 平均値 40N 以上
 OD 錠 20mg 平均値 50N 以上

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」
成分・分量 (1 錠中)	メマンチン塩酸塩 5mg	メマンチン塩酸塩 10mg	メマンチン塩酸塩 20mg
添加剤	結晶セルロース (粒)、ヒ プロメロース、エチルセ ルロース、没食子酸プロ ピル、アクリル酸エチ ル・メタクリル酸メチル コポリマー、ポリオキシ エチレンノニルフェニル エーテル、メチルセルロ ース、タルク、含水二酸 化ケイ素、グリシン、D- マンニトール、結晶セル ロース、カルメロース、 クロスポビドン、アスパ ルテーム (L-フェニルア ラニン化合物)、アセスル ファムカリウム、ステア リン酸マグネシウム、三 酸化鉄、香料	結晶セルロース (粒)、ヒ プロメロース、エチルセ ルロース、没食子酸プロ ピル、アクリル酸エチ ル・メタクリル酸メチル コポリマー、ポリオキシ エチレンノニルフェニル エーテル、メチルセルロ ース、タルク、含水二酸 化ケイ素、グリシン、D- マンニトール、結晶セル ロース、カルメロース、 クロスポビドン、アスパ ルテーム (L-フェニルア ラニン化合物)、アセスル ファムカリウム、ステア リン酸マグネシウム、黄 色三酸化鉄、香料	結晶セルロース (粒)、ヒ プロメロース、エチルセ ルロース、没食子酸プロ ピル、アクリル酸エチ ル・メタクリル酸メチル コポリマー、ポリオキシ エチレンノニルフェニル エーテル、メチルセルロ ース、タルク、含水二酸 化ケイ素、グリシン、D- マンニトール、結晶セル ロース、カルメロース、 クロスポビドン、アスパ ルテーム (L-フェニルア ラニン化合物)、アセスル ファムカリウム、ステア リン酸マグネシウム、香 料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

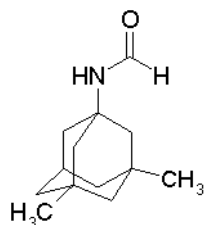
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質名、化学式	構造式
類縁物質 E (米国薬局方) N-(3, 5-ジメチルアダマンタン-1-イル)ホルムアミド	

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「ZE」¹⁾

包装形態：PTP包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）した後、乾燥剤を備えたアルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±2℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（淡赤白色～帯黄淡赤白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、ガスクロマトグラフィー）	適合	-	-	適合
崩壊性（90 秒以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30 分 75%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	98.6～ 99.9	99.9～ 100.5	99.6～ 101.0	98.6～ 99.9

1 ロット n=3 3 ロット

包装形態：バラ包装（乾燥剤を備えたポリエチレン容器に入れ密栓したもの）

試験条件：40±2℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（淡赤白色～帯黄淡赤白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、ガスクロマトグラフィー）	適合	-	-	適合
崩壊性（90 秒以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30 分 75%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	98.6～ 99.9	100.6～ 101.5	99.8～ 101.0	97.7～ 98.2

1 ロット n=3 3 ロット

メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「ZE」²⁾

包装形態：PTP包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）した後、乾燥剤を備えたアルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±2℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（淡黄白色～黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、ガスクロマトグラフィー）	適合	-	-	適合
崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30 分 70%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.5～ 100.8	99.2～ 100.8	99.6～ 101.3	99.7～ 100.9

1 ロット n=3 3 ロット

包装形態：バラ包装（乾燥剤を備えたポリエチレン容器に入れ密栓したもの）

試験条件：40±2℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（淡黄白色～黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、ガスクロマトグラフィー）	適合	-	-	適合
崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30 分 70%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.5～ 100.8	99.4～ 101.4	99.8～ 100.2	99.0～ 100.9

1 ロット n=3 3 ロット

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「ZE」³⁾

包装形態：PTP 包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミニウム箔）した後、乾燥剤を備えたアルミニウム箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±2℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状(白色～淡黄白色の片面割線入り素錠で斑点がある)	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、ガスクロマトグラフィー）	適合	－	－	適合
崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	98.6～ 100.3	98.9～ 100.6	99.0～ 100.6	98.8～ 101.0

1 ロット n=3 3 ロット

包装形態：バラ包装（乾燥剤を備えたポリエチレン容器に入れ密栓したもの）

試験条件：40±2℃/75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状(白色～淡黄白色の片面割線入り素錠で斑点がある)	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、ガスクロマトグラフィー）	適合	－	－	適合
崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	98.6～ 100.3	99.8～ 101.2	98.2～ 99.5	99.0～ 101.2

1 ロット n=3 3 ロット

(2) 無包装安定性試験

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」⁴⁾

保存条件		試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
温度	40±1℃ 遮光・ 気密容器	性状（淡赤白色～帯黄淡赤白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（90 秒以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 75%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.6	100.1	99.0	100.4
		硬度*1（N）（30N 以上）	43	47	52	56
湿度	25±2℃ 75±5%RH 開放	性状（淡赤白色～帯黄淡赤白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（90 秒以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 75%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.6	100.7	98.7	100.5
		硬度*1（N）（30N 以上）	43	24*2	26*2	27*2

保存条件		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	1,000lx 開放	性状（淡赤白色～帯黄淡赤白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（90 秒以内）	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 75%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.6	100.2	100.4
		硬度*1（N）（30N 以上）	43	45	46

*1：参考値

*2：工程管理値である 30N を下回ったが、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成 11 年 8 月 20 日、日本病院薬剤師会）の硬度の評価基準より、硬度変化が 30% 以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合、規格内の変化である

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」⁵⁾

保存条件		試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
温度	40±1℃ 遮光・ 気密容器	性状（淡黄白色～黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 70%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	98.6	98.0	97.2	98.2
		硬度*1（N）（40N 以上）	54	59	61	66
湿度	25±2℃ 75±5%RH 開放	性状（淡黄白色～黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 70%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	98.6	97.6	97.2	98.3
		硬度*1（N）（40N 以上）	54	25*2	28*2	32*2

保存条件		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	1,000lx 開放	性状（淡黄白色～黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 70%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	98.6	97.9	98.4
		硬度*1（N）（40N 以上）	54	56	55

*1：参考値

*2：工程管理値である 40N を下回ったが、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成 11 年 8 月 20 日、日本病院薬剤師会）の硬度の評価基準より、硬度変化が 30% 以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合、規格内の変化である

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「ZE」⁶⁾

保存条件		試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
温度	40±1℃ 遮光・ 気密容器	性状（白色～淡黄白色の片面割線入り素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	102.4	101.5	100.0	101.2
		硬度*1（N）（50N 以上）	71	71	74	81
湿度	25±2℃ 75±5%RH 開放	性状（白色～淡黄白色の片面割線入り素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	102.4	101.5	99.9	102.0
		硬度*1（N）（50N 以上）	71	30*2	37*2	40*2

保存条件		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	1,000lx 開放	性状（白色～淡黄白色の片面割線入り素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	102.4	101.9	102.0
		硬度*1（N）（50N 以上）	71	63	69

*1：参考値

*2：工程管理値である 50N を下回ったが、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成 11 年 8 月 20 日、日本病院薬剤師会）の硬度の評価基準より、硬度変化が 30% 以上で、硬度が 2.0kg 重以上の場合、規格内の変化である

(3) 錠剤分割後の安定性試験

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」⁷⁾

保存条件		試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
温度	40℃ 密栓	性状（白色～淡黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.6	98.9	100.6	102.1
湿度	25℃ 75%RH 開放	性状（白色～淡黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.6	99.6	101.1	101.4

保存条件		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	2,000lx 開放	性状（白色～淡黄白色の素錠で斑点がある）	規格内	規格内	規格内
		崩壊性（1 分以内）	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.6	98.8	101.0

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

(1) 規格及び試験方法の「溶出性」に対する適合性

溶出試験法

・メマンチン塩酸塩 OD 錠 5・10mg 「ZE」

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回 転 数：50rpm

試 験 液：水

試験液量：900mL

測 定 法：ガスクロマトグラフィー

・メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回 転 数：75rpm

試 験 液：水

試験液量：900mL

測 定 法：ガスクロマトグラフィー

結果：本剤は以下の規格に適合した⁸⁾⁻¹⁰⁾。

	測定時間	溶出率
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」	30 分	75%以上
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」	30 分	70%以上
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」	30 分	80%以上

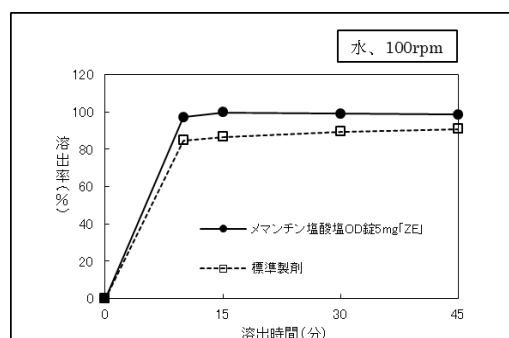
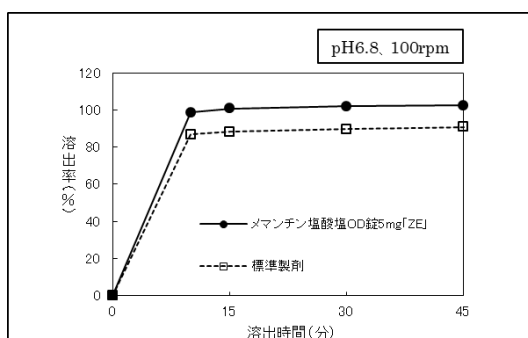
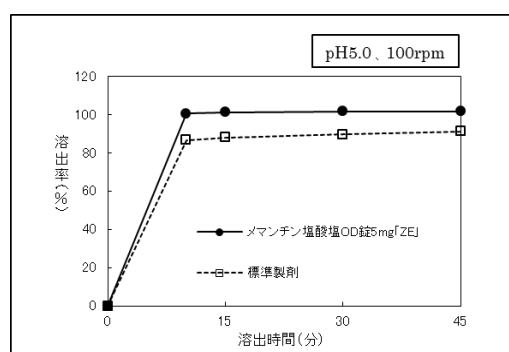
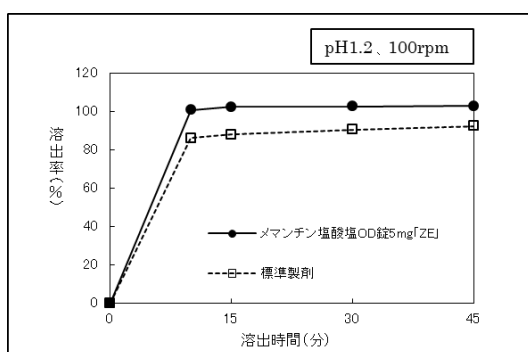
(2) 溶出挙動における同等性

- ・メマンチン塩酸塩 OD錠 5・10mg「ZE」

「含量が異なる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）に従い、製剤比較試験を行った。

メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「ZE」⁸⁾

試験製剤		メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」 （ロット番号：MMT5-D-R006）
標準製剤		メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「ZE」 （ロット番号：MMT20-D-R006）
処方変更水準		D 水準
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 回転バスケット法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	100rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水）
	試験液	pH1.2：日本薬局方の溶出試験第1液
		pH5.0：0.05mol/L リン酸水素二ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を 5.0 に調整したもの
		pH6.8：日本薬局方の溶出試験第2液
		水
	界面活性剤添加	なし
標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。		
判定基準	（平均溶出率） 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	
	（個々の溶出率） 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	



試験製剤と標準製剤の溶出特性比較

溶出挙動における同等性の判定結果（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、20mg)	メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
回転バスケット法	100rpm	pH1.2	15 分	87.9	102.2	適合
		pH5.0	15 分	88.1	101.2	適合
		pH6.8	15 分	88.3	100.8	適合
		水	15 分	86.7	99.8	適合

(n=12)

溶出挙動の同等性の判定結果（個々の溶出率）

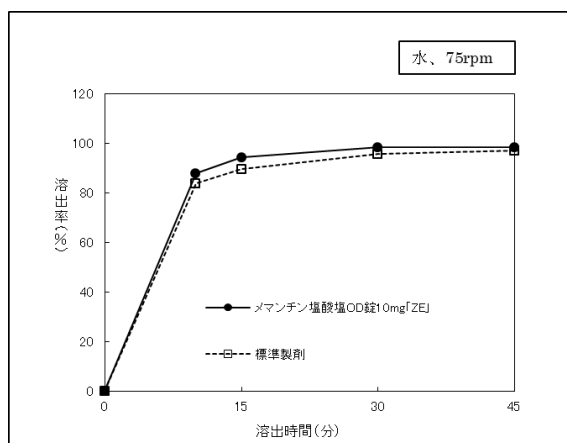
試験条件		平均溶出率の±15%の範囲を超えるもの	判定
100rpm	pH1.2	0 個	適合
	pH5.0	0 個	適合
	pH6.8	0 個	適合
	水	0 個	適合

<結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなされた。

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」⁹⁾

試験製剤		メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」 （ロット番号：MMT10-D-R006）
標準製剤		メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」 （ロット番号：MMT20-D-R005）
処方変更水準		A 水準
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	75rpm
	試験液	水
	界面活性剤添加	なし
標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。		
判定基準		（平均溶出率） 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
		（個々の溶出率） 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。



試験製剤と標準製剤の溶出特性比較

溶出挙動における同等性の判定結果（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、20mg)	メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
パドル法	75rpm	水	15分	89.4	94.2	適合

(n=12)

溶出挙動の同等性の判定結果（個々の溶出率）

試験条件		平均溶出率の±15%の範囲を超えるもの	判定
75rpm	水	0個	適合

<結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等とみなされた。

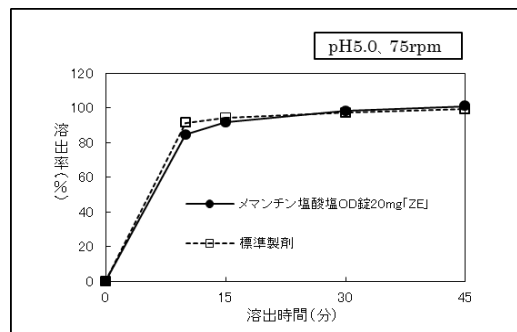
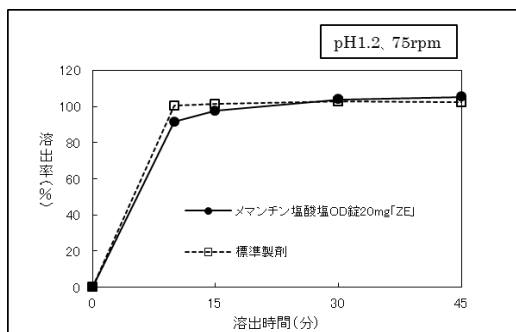
(3) 溶出挙動における類似性

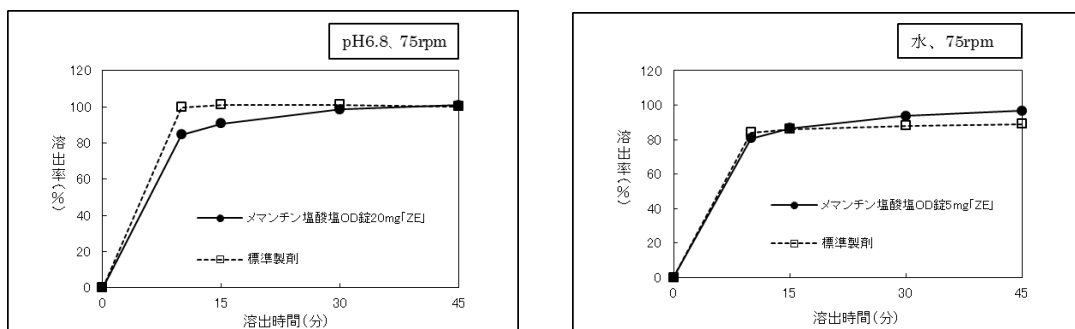
- メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「ZE」

「後発医薬品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）に従い、製剤比較試験を行った。

メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「ZE」¹⁰⁾

試験製剤		メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」 （ロット番号：MMT20-D-R004）
標準製剤		メマリーOD 錠 20mg
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	75rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水)
	試験液	pH1.2: 日本薬局方の溶出試験第1液
		pH5.0: 0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム溶液と 0.025mol/L クエン酸を用いて pH を 5.0 としたもの
		pH6.8: 日本薬局方の溶出試験第2液
		水
	界面活性剤添加	なし
標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。		
判定基準	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。	





試験製剤と標準製剤の溶出特性比較

溶出挙動における類似性の判定結果（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、20mg)	メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
パドル法	75rpm	pH1.2	15 分	101.4	97.6	適合
		pH5.0	15 分	94.2	91.6	適合
		pH6.8	15 分	101.2	90.8	適合
		水	15 分	86.0	86.6	適合

(n=12)

<結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の類似性が確認された。

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

<メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」>

14 錠 [14 錠 (PTP) × 1、乾燥剤入り]

56 錠 [14 錠 (PTP) × 4、乾燥剤入り]

100 錠 [容器、バラ、乾燥剤入り]

<メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」>

14 錠 [14 錠 (PTP) × 1、乾燥剤入り]

56 錠 [14 錠 (PTP) × 4、乾燥剤入り]

100 錠 [容器、バラ、乾燥剤入り]

<メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」>

56 錠 [14 錠 (PTP) × 4、乾燥剤入り]

100 錠 [容器、バラ、乾燥剤入り]

112 錠 [14 錠 (PTP) × 8、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	容器	材質
PTP 包装 (乾燥剤入り)	PTP	ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
	ピロー包装	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
バラ包装 (乾燥剤入り)	ボトル	ポリエチレン
	キャップ	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。[9.2.1、16.6.1 参照]

7.3 医療従事者、家族等の管理の下で投与すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅱ相試験

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), 12)}。

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)。

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩 10mg/日群で 29.9% (32/107 例)、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で 31.0% (31/100 例) であり、主な副作用は、メマンチン塩酸塩 10mg/日群で体重減少 3.7% (4/107 例)、メマンチン塩酸塩 20mg/日群で便秘、歩行異常、浮動性めまい、幻覚各 3.0% (3/100 例) であった。

② 国内第Ⅲ相試験

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^{13), 14)}。

認知機能を評価する SIB-J のスコア変化量を表に示す。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)。

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。

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 1)}	変化量の差 ^{注 2)}
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	193	-0.65 ± 9.74	4.53
プラセボ群	175	-5.18 ± 11.66	—

注 1) [24 週後の値] - [0 週の値] (mean $\pm$ SD)

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

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

また、最終評価においても有意差は認められなかった (解析対象: 425 例、 $p=0.1083$ 、Mantel 検定)。

投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J

投与群	n	24 週後 (mean $\pm$ SD)	平均値の差 ^{注 3)}
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 3) [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]

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 28.5% (63/221 例) であり、主な副作用は、便秘 3.2% (7/221 例)、血圧上昇 2.3% (5/221 例)、高血圧 1.8% (4/221 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、アルツハイマー型認知症各 1.4% (3/221 例) であった。

③ 海外第Ⅲ相試験

米国において、ドネペジル塩酸塩の治療を 6 ヶ月以上受けている中等度から高度アルツハイマー型認知症患者 (MMSE スコア: 5 点以上 14 点以下) 403 例を対象にメマンチン塩酸塩 20mg (5mg/日、10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に 1 週間投与後、20mg/日を 21 週間投与: 計 24 週間投与) もしくはプラセボを 24 週間投与する二重盲検比較試験を実施した^{15), 16)}。

認知機能を評価する SIB の最終評価時点のスコア変化量の最小二乗平均値を表に示す。プラセボ

群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 3.4 点であり、両群間に有意差が認められた（解析対象 394 例、 $p < 0.001$ 、2 元配置共分散分析）。

最終評価時点の SIB のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 ^{注 4)}	変化量の差 ^{注 5)}
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 4) [最終評価時点の値] - [0 週の値] (最小二乗平均値 $\pm$ SE)

注 5) [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]

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

最終評価時点の CIBIC-plus

投与群	n	最終評価時点 (mean $\pm$ SE)	平均値の差 ^{注 6)}
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	4.41 ± 0.074	-0.25
プラセボ群	196	4.66 ± 0.075	—

注 6) [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]

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に示す。プラセボ群とメマンチン塩酸塩 20mg/日群の差は 1.4 点であり、両群間に有意差が認められた（解析対象 395 例、 $p = 0.03$ 、2 元配置共分散分析）。

最終評価時点の ADCS-ADL₁₉ のスコア変化量

与群	n	0 週からの変化量 ^{注 7)}	変化量の差 ^{注 8)}
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 7) [最終評価時点の値] - [0 週の値] (最小二乗平均値 $\pm$ SE)

注 8) [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]

副作用発現頻度はメマンチン塩酸塩群で 33.7% (68/202 例) であり、主な副作用は、浮動性めまい 5.9% (12/202 例)、頭痛 4.5% (9/202 例)、激越、錯乱各 4.0% (8/202 例)、転倒、下痢、傾眠、尿失禁各 2.5% (5/202 例)、疲労、無力症、嘔吐各 2.0% (4/202 例)、末梢性浮腫、高血圧、歩行異常、体重増加、不眠症、貧血各 1.5% (3/202 例) であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 国内第Ⅳ相試験

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^{17), 18)}。

認知機能を評価する SIB-J のスコア変化量の結果を表に示す。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）。

最終評価時点の SIB-J のスコア変化量

投与群	n	0 週からの変化量 ^{注 9)}	変化量の差 ^{注 10)}
		最小二乗平均値 [95%信頼区間]	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]	—

注 9) [最終評価時点の値] - [0 週の値]

注 10) [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 ($p=0.0563$)。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤

一般名：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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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 (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¹⁹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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、選択的で低親和性の結合を示した²⁰⁾ (*in vitro*)。
- 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²¹⁾ (*in vitro*)。
- 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²²⁾ (*in vitro*)。

2) 学習障害抑制作用

- ① ラット海馬へのアミロイド β_{1-40} 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。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった²³⁾。
- 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²⁴⁾。
- 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²⁵⁾。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

① メマンチン塩酸塩錠

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 (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²⁶⁾。

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	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

(mean±SD)

② メマンチン塩酸塩 OD 錠

健康成人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) をクロスオーバー法で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²⁷⁾。

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) 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²⁸⁾。

3) 生物学的同等性試験

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」〉

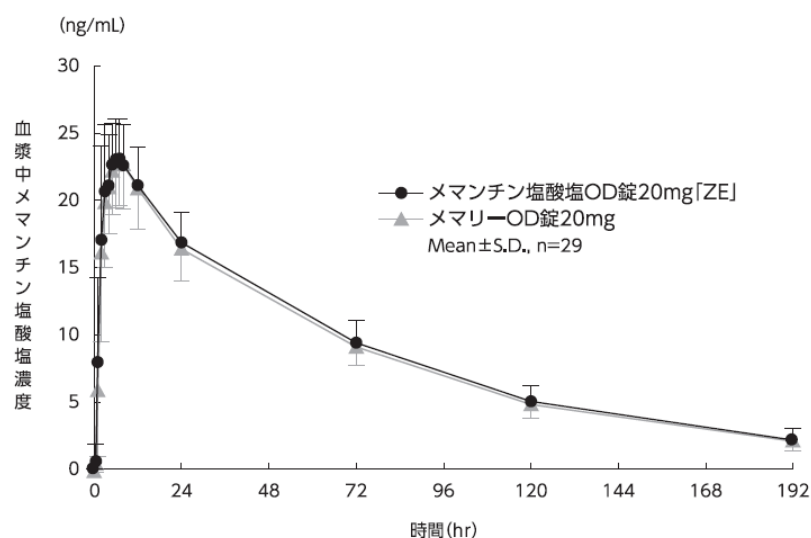
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」とメマリーOD 錠 20mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (メマンチン塩酸塩として 20mg) 健康成人男子に絶食後、水あり及び水なし単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁹⁾。

薬物動態パラメータ

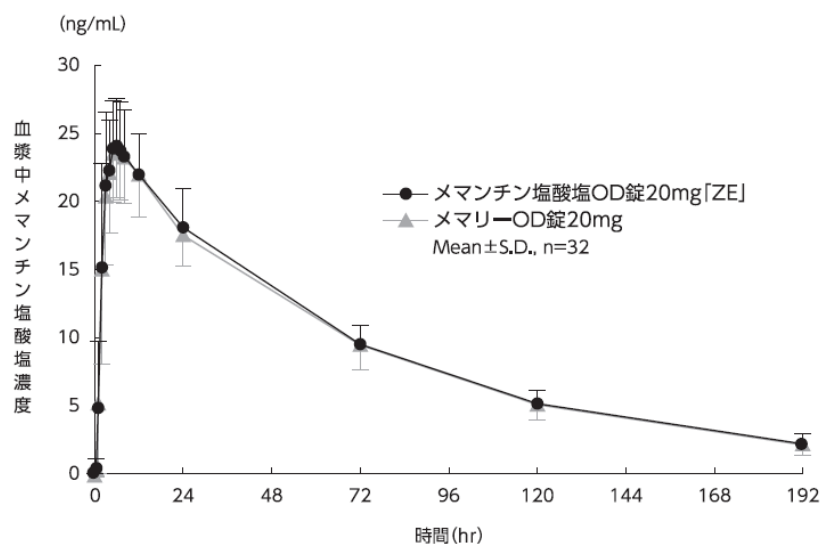
		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _(0→192) (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり 投与	メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「ZE」	1701.0±257.9	24.4±3.9	5.8±1.6	57.2±10.4
	メマリーOD錠 20mg	1647.0±227.2	24.0±3.7	5.5±2.0	56.1±8.3
水なし 投与	メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「ZE」	1754.4±231.0	25.2±3.7	5.3±1.9	57.1±10.4
	メマリーOD錠 20mg	1726.4±242.9	24.6±3.3	5.6±1.7	55.6±9.8

(水あり投与：Mean±S.D.， n=29)

(水なし投与：Mean±S.D.， n=32)



水あり投与時の血漿中メマンチン塩酸塩濃度推移



水なし投与時の血漿中メマンチン塩酸塩濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 併用薬の影響

健康成人 20 例にメマンチン塩酸塩を漸増法（メマンチン塩酸塩 5mg を 3 日間、続いて 10mg を 4 日間投与後、20mg を 14 日間）により 1 日 1 回経口投与した後、メマンチン塩酸塩 20mg とヒドロクロロチアジド（25mg）・トリウムテレン（50mg）配合剤を 7 日間併用したとき、ヒドロクロロチアジドの C_{max} 及び AUC は単独投与時の約 80%に低下した³⁰⁾（外国人データ）。

2) その他併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人単回経口投与²⁹⁾

投与量	水あり投与 メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」 (n=29)	水なし投与 メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「ZE」 (n=32)
Kel (/hr)	0.0125±0.0022	0.0125±0.0020

(Mean±S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

2.1±0.4mL/min/kg³¹⁾

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

10.9L/kg³¹⁾

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠中のウサギに ^{14}C -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³²⁾。
 (「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

授乳期のラットに ^{14}C -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³²⁾。
 (「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(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 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、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²⁸⁾。

(5) その他の組織への移行性

1) 涙液への移行性

健康成人男性にメマンチン塩酸塩を空腹時に単回経口投与した場合、涙液中への移行が認められた²⁶⁾。

2) ラットにおける移行性

ラットに ^{14}C -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³²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

45%³¹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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³³⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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 ($1\mu\text{mol/L}$) 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³⁴⁾ (*in vitro*)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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 ^{14}C -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 $83.2\pm 11.7\%$ であり、糞中への累積排泄率は 7 日後までに $0.54\pm 0.41\%$ であった³⁵⁾ (外国人データ)。また、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³⁶⁾ (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者での体内動態

メマンチン塩酸塩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、メマンチン塩酸塩の $t_{1/2}$ の延長と AUC の増大が認められている³⁷⁾。

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)	正常者 (Ccr > 80)	軽度障害患者 (50 ≤ Ccr ≤ 80)	中等度障害患者 (30 ≤ Ccr < 50)	高度障害患者 (5 ≤ Ccr < 30)
n	6	6	6	7
平均 Ccr (推定値) (mL/min)	91.1	62.7	40.9	19.1
C_{max} (ng/mL)	12.66 ± 2.14	17.25 ± 3.94	15.76 ± 3.70	15.83 ± 0.62
AUC (ng · hr/mL)	1,046 ± 82	1,640 ± 180	2,071 ± 531	2,437 ± 451
$t_{1/2}$ (hr)	61.2 ± 7.5	83.0 ± 17.0	100.1 ± 16.3	124.3 ± 21.0
CL/F (mL/min)	133.0 ± 9.6	85.3 ± 8.8	70.4 ± 17.0	58.6 ± 11.3
CLr (mL/min)	82.2 ± 19.8	62.1 ± 10.9	42.1 ± 9.0	28.5 ± 12.2

(mean ± SD)

11. その他

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」〉

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「ZE」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 「ZE」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³⁸⁾。

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」〉

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「ZE」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 「ZE」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³⁹⁾。

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。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。

8.2 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に注意すること。

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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。

[10.2、16.5 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

本剤は腎排泄型の薬剤であり、排泄が遅延する。[16.6.1 参照]

9.2.1 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

[7.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者

臨床試験では除外されている。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[16.3.3 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。[16.3.3 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [16.7 参照]	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 ³⁶⁾ アセタゾラミド等 [9.1.2、16.5 参照]	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、 デキストロメトルフアン臭 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。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 痙攣（0.3%）

11.1.2 失神（頻度不明）、意識消失（頻度不明）

11.1.3 精神症状

激越（0.2%）、攻撃性（0.1%）、妄想（0.1%）、幻覚（頻度不明）、錯乱（頻度不明）、せん妄（頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.4 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。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。

11.1.6 完全房室ブロック、高度な洞徐脈等の徐脈性不整脈（頻度不明）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	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 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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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（外国人における報告）。

13.2 処置

尿の酸性化により、僅かに排泄が促進したとの報告がある。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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ある。

14.1.2 舌の上に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。

14.1.3 寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装又はプラスチック容器開封後は、湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：メマンチン塩酸塩 OD錠「ZE」を服用される患者様のご家族・介護者の方へ／メマンチン塩酸塩 OD錠「ZE」を服用される患者様へ（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：メマリーOD錠 5mg・10mg・20mg（第一三共）

同効薬：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

7. 国際誕生年月日

2002年5月15日（ドイツ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「ZE」	2020年2月17日	30200AMX00331000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「ZE」	2020年2月17日	30200AMX00332000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「ZE」	2020年2月17日	30200AMX00333000	2020年6月19日	2020年6月19日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」	1190018F4014	1190018F4090	128175001	622817501
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」	1190018F5010	1190018F5096	128177401	622817701
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「ZE」	1190018F6017	1190018F6092	128180401	622818001

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験 (OD 錠 5mg)
- 2) 社内資料：加速試験 (OD 錠 10mg)
- 3) 社内資料：加速試験 (OD 錠 20mg)
- 4) 社内資料：無包装状態における安定性試験 (OD 錠 5mg)
- 5) 社内資料：無包装状態における安定性試験 (OD 錠 10mg)
- 6) 社内資料：無包装状態における安定性試験 (OD 錠 20mg)
- 7) 社内資料：錠剤分割後における安定性試験 (OD 錠 20mg)
- 8) 社内資料：溶出試験 (OD 錠 5mg)
- 9) 社内資料：溶出試験 (OD 錠 10mg)
- 10) 社内資料：溶出試験 (OD 錠 20mg)
- 11) 北村 伸ほか：老年精神医学雑誌. 2011; 22 (4) : 453-463
- 12) 後期第Ⅱ相試験：用量設定試験 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.19)
- 13) 中村 祐ほか：老年精神医学雑誌. 2011; 22 (4) : 464-473
- 14) 第Ⅲ相試験：検証的試験 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.20)
- 15) Tariot PN, et al.: JAMA. 2004; 291 (3) : 317-324 (PMID: 14734594)
- 16) 第Ⅲ相試験：海外、中等度・高度 AD 検証的試験 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.25)
- 17) 中村 祐ほか：Geriatr Med. 2016; 54 (11) : 1147-1158
- 18) 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 (メマリー錠/OD 錠/ドライシロップ：2020 年 9 月 23 日公表、再審査報告書)
- 19) 薬理試験 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.2.6)
- 20) NMDA 受容体チャネル親和性の検討 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 21) Parsons CG, et al.: Neuropharmacology. 1993; 32 (12) : 1337-1350 (PMID: 8152525)
- 22) Frankiewicz T, et al.: Br J Pharmacol. 1996; 117 (4) : 689-697 (PMID: 8646415)
- 23) Nakamura S, et al.: Eur J Pharmacol. 2006; 548 (1-3) : 115-122 (PMID: 16952349)
- 24) Zajackowski W, et al.: Neuropharmacology. 1997; 36 (7) : 961-971 (PMID: 9257940)
- 25) Misztal M, et al.: Behav Pharmacol. 1995; 6: 550-561 (PMID: 11224362)
- 26) 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 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 27) 大和田康子ほか：新薬と臨床. 2014; 63 (3) : 374-378
- 28) 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 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.7)
- 29) 社内資料：生物学的同等性試験 (OD 錠 20mg)
- 30) メマンチン塩酸塩とヒドロクロチアジド・トリウムテレン配合剤との薬物動態学的相互作用の検討 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.16)
- 31) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第 12 版. 廣川書店; 2013: 2519
- 32) ラットにおける ^{14}C -標識体を用いた排泄及び乳汁中への移行 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.4.4、2.6.4.6)
- 33) 臨床薬理試験：日本人及び白人の高齢者における薬物動態試験 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 34) 臨床薬理試験：ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 35) 臨床薬理試験：海外、マスバランス試験 (メマリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 36) Freudenthaler S, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46 (6) : 541-546 (PMID: 9862242)

- 37) 腎機能障害患者における薬物動態の検討（メモリー錠：2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 38) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 5mg)
- 39) 社内資料：生物学的同等性試験（OD 錠 10mg)
- 40) 社内資料：粉碎後の安定性試験（OD 錠 5mg)
- 41) 社内資料：粉碎後の安定性試験（OD 錠 10mg)
- 42) 社内資料：粉碎後の安定性試験（OD 錠 20mg)
- 43) 社内資料：懸濁及びチューブ通過性試験（OD 錠 5mg)
- 44) 社内資料：懸濁及びチューブ通過性試験（OD 錠 10mg)
- 45) 社内資料：懸濁及びチューブ通過性試験（OD 錠 20mg)

2. その他の参考文献

- a) 一般社団法人 日本神経学会 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編：認知症疾患診療ガイドライン 2017. 2017：224-229

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での主な販売名は以下のとおりである。(2023年12月時点)

国名	販売名
米国	NAMENDA
英国	Ebixa

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報(米国の添付文書、オーストラリア分類等)

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、英国SPC及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[16.3.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、乳汁中への移行が認められている。[16.3.3 参照]

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年11月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of NAMENDA in pregnant women. Adverse developmental effects (decreased body weight, and skeletal ossification) were observed in the offspring of rats administered memantine during pregnancy at doses associated with minimal maternal toxicity. These doses are higher than those used in humans at the maximum recommended daily dose of NAMENDA [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of memantine in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of NAMENDA on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NAMENDA and any potential adverse effects on the breastfed infant from NAMENDA or from the underlying maternal condition.

出典	記載内容
英国SPC (2021年1月)	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.

	分類
オーストラリア分類	B2 (2023 年 5 月) ※

B2 : 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.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2024/3/11 アクセス)
<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2018年11月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国SPC (2021年1月)	4. Clinical particulars 4.2 Posology and method of administration <i>Paediatric population</i> No data available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

メマンチン OD 錠 5mg「ZE」⁴⁰⁾

保存条件：40±1℃、遮光・密栓

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	101.5	100.6	101.1	100.4

保存条件：25±2℃/75±5%RH、シャーレ開放

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	101.5	101.6	100.6	101.4

保存条件：1000lx、シャーレ開放

試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末	帯黄淡赤白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	101.5	101.7	100.8

メマンチン OD 錠 10mg「ZE」⁴¹⁾

保存条件：40±1℃、遮光・密栓

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	99.9	97.6	100.3	99.3

保存条件：25±2℃/75±5%RH、シャーレ開放

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	3 箇月
外観	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	99.9	98.0	97.8	100.3

保存条件：1000lx、シャーレ開放

試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末	淡黄白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	99.9	98.6	99.9

メマンチン OD 錠 20mg「ZE」⁴²⁾

保存条件：40±1℃、遮光・密栓

試験項目	開始時	2週間	1箇月	3箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	淡黄白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	102.2	102.8	101.1	100.3

保存条件：25±2℃/75±5%RH、シャーレ開放

試験項目	開始時	2週間	1箇月	3箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	102.2	102.6	101.8	102.8

保存条件：1000lx、シャーレ開放

試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%) (95.0～105.0)	102.2	100.5	102.0

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて下記手順に従い実施した⁴³⁾。

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

- ・30mL のディスポシリンジに錠剤 1 錠を入れる。
- ・55℃に温めた水道水を 20mL 吸入する。
- ・5 分間放置後ディスポシリンジを手で 90 度 15 往復横転する。崩壊しない場合は、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行う。

[通過性試験]

- ・得られた懸濁液を 8Fr. カテーテルの注入端より、約 2～3mL/sec の速度で注入する。

2) 試験結果

販売名	崩壊懸濁試験	通過性試験
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「ZE」	5 分間放置後、崩壊懸濁した	8Fr. カテーテルを通過した
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「ZE」	5 分間放置後、崩壊懸濁した	8Fr. カテーテルを通過した
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「ZE」	5 分間放置後、崩壊懸濁した	8Fr. カテーテルを通過後、カテーテル内に残留物が認められたが、水 (55℃) 5mL で洗浄した時、カテーテル内に残留物は認められなかった

(n=3)

2. その他の関連資料

〔患者向け資料〕

メマンチン塩酸塩 OD錠「ZE」を服用される患者様のご家族・介護者の方へ／メマンチン塩酸塩 OD錠「ZE」を服用される患者様へ

メマンチン塩酸塩OD錠「ZE」 を服用される患者様のご家族・介護者の方へ 	メマンチン塩酸塩OD錠「ZE」 を服用される患者様へ 
このお薬は中等度及び高度アルツハイマー型認知症における症状の進行を抑制するお薬です。 5mg (実物大)  10mg (実物大)  20mg (実物大)  メマンチン塩酸塩OD 5mg「ZE」  メマンチン塩酸塩OD 10mg「ZE」  メマンチン塩酸塩OD 20mg「ZE」  このお薬は口腔内崩壊 (OD) 錠といい、普通の薬と同じように水で飲ませることもできますが、水と一緒になくても飲ませられるタイプの薬です。 お薬の飲ませ方 ○舌の上で液で湿らせて軽くつぶさせてから、だ液 (又は少量の水) と一緒に飲ませてください。 普通の薬と同じように水 (またはぬるま湯) で飲ませることもできます。 ○寝たままの状態では水なしでは飲ませないでください。起き上がることが困難な場合は、少し上体をおこし、水 (またはぬるま湯) で飲ませてください。 全星薬品工業株式会社	このお薬は中等度及び高度アルツハイマー型認知症における症状の進行を抑制するお薬です。 5mg (実物大)  10mg (実物大)  20mg (実物大)  メマンチン塩酸塩OD 5mg「ZE」  メマンチン塩酸塩OD 10mg「ZE」  メマンチン塩酸塩OD 20mg「ZE」  お薬の飲み方 ○PTPシートから取り出してから服用してください。 ○このお薬は次の2通りの方法で飲むことができます。 ①舌の上で液で湿らせてからだ液といっしょにお飲みください。 ②普段のお薬と同じように水またはぬるま湯でお飲みください。 ③、④いずれの飲み方でも効き目は変わりません。 ○飲むときは、体を起こして水またはぬるま湯で飲んでください。寝たままの状態では飲まないでください。 全星薬品工業株式会社
メマンチン塩酸塩OD錠「ZE」の服用について このお薬は、はじめは、1日1回5mgから服用を開始し、1週間ごとに5mgずつ量を増やしてゆきます。4週目以降は1日1回20mgを服用します。  このお薬の主な副作用 お薬の飲みはじめに以下のような症状が現れることがあります。また、これらの症状により転倒することがありますので、注意してください。 ・めまい  ・眠気 ぼんやりする  症状が強い場合は主治医または薬剤師に相談してください。 ☒ 飲み忘れても絶対に2回分を一度に飲んではいけません。次の日から主治医の指示どおり、きちんと飲んでください。 ☒ 服用中のお薬がある場合や、誤って多く飲んだ場合は、主治医または薬剤師に相談してください。 ☒ 主治医の指示なしに服用を中止しないでください。 施設名:	メマンチン塩酸塩OD錠「ZE」の服用について このお薬は症状に合わせて適切な量を服用することが大切です。はじめは、1日1回5mgから服用を開始し、1週間ごとに5mgずつ量を増やしてゆきます。4週目以降は1日1回20mgを服用します。  飲みはじめに注意いただきたいこと このお薬は、飲みはじめたときに、めまいや眠気でぼんやりすることがあるのでこれらの症状があらわれた場合には医師に相談してください。また、これらの症状により転倒することがありますので、注意してください。 ☒ 飲む回数や量を間違わないように、お薬はできるだけご家族や介護者が管理してください。 ☒ 飲み忘れても絶対に2回分を一度に飲ませてはいけません。次の日から主治医の指示どおり、きちんと飲んでください。 ☒ 服用中のお薬がある場合や、誤って多く飲んだ場合は、主治医または薬剤師に相談してください。 ☒ 主治医の指示なしに服用を中止しないでください。 施設名: