

劇薬、処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 9

貯法	室温保存 OD錠は湿気を避けて保存すること。
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

メマリー®錠5mg
メマリー®錠10mg
メマリー®錠20mg
メマリー®OD錠5mg
メマリー®OD錠10mg
メマリー®OD錠20mg

	錠5mg	錠10mg	錠20mg
承認番号	22300AMX00423	22300AMX00424	22300AMX00425
薬価収載	2011年3月	2011年3月	2011年3月
販売開始	2011年6月	2011年6月	2011年6月
国際誕生	2002年5月		

	OD錠5mg	OD錠10mg	OD錠20mg
承認番号	22500AMX01942	22500AMX01943	22500AMX01944
薬価収載	2014年5月	2014年5月	2014年5月
販売開始	2014年5月	2014年5月	2014年5月
国際誕生	2002年5月		

MEMORY® TABLETS, OD TABLETS

メマンチン塩酸塩製剤

※注意—医師等の処方箋により使用すること

【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錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
メマリー錠5mg	メマンチン塩酸塩 5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、三酸化鉄、カルナウバロウ
メマリー錠10mg	メマンチン塩酸塩 10mg	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウ
メマリー錠20mg	メマンチン塩酸塩 20mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンブ、クロスボドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテム(L-フェニアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、三酸化鉄、香料
メマリーOD錠5mg	メマンチン塩酸塩 5mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンブ、クロスボドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテム(L-フェニアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄、香料
メマリーOD錠10mg	メマンチン塩酸塩 10mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンブ、クロスボドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテム(L-フェニアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、香料
メマリーOD錠20mg	メマンチン塩酸塩 20mg	D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、アルファー化デンブ、クロスボドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、クエン酸トリエチル、タルク、アスパルテム(L-フェニアラニン化合物)、ステアリン酸マグネシウム、香料

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
メマリー錠5mg	フィルムコーティング錠	淡赤色~ 帯黄淡赤色		約2.7	約84
			6.1(直径)		
メマリー錠10mg	フィルムコーティング錠	白色~ 帯黄白色		約3.1	約130
			7.1(直径)		
メマリー錠20mg	フィルムコーティング錠(楕円形・割線入)	白色~ 帯黄白色		約4.4	約259
			12.1(長径) 6.1(短径)		
メマリーOD錠5mg	素錠(口腔内崩壊錠)	淡赤白色		約3.2	約85
			6.1(直径)		
メマリーOD錠10mg	素錠(口腔内崩壊錠)	淡黄白色		約3.6	約140
			7.6(直径)		
**メマリーOD錠20mg	素錠(口腔内崩壊錠・割線入)	白色~ 微黄白色		約4.9	約280
			9.1(直径)		

【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。
 - (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

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、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]

(1) 重大な副作用

- 1) 痙攣(0.3%)：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(頻度不明^{注)})、意識消失(頻度不明^{注)})：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：0.2%、攻撃性：0.1%、妄想：0.1%、幻覚、錯乱、せん妄：頻度不明^{注)})：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(頻度不明^{注)})、黄疸(頻度不明^{注)})：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(頻度不明^{注)})：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不全の発症に注意すること。

(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。

	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

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。

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。]

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

(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。)

(2) 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】

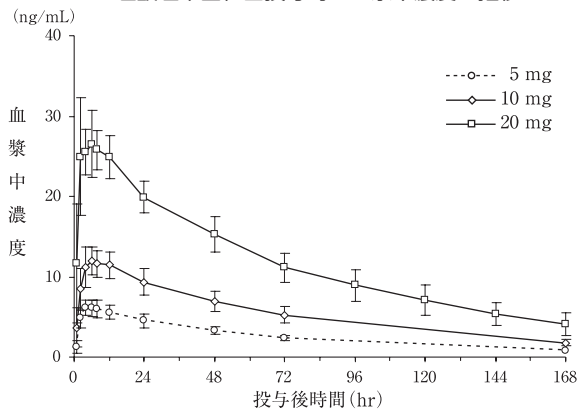
1. 血中濃度

(1) 単回投与

1) メマンチン塩酸塩錠²⁾

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。

メマンチン塩酸塩単回経口投与時の血漿中濃度の推移



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	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³⁾

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。

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (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

(mean±SD)

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (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

(mean±SD)

(2) 反復投与⁴⁾

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. 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。

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。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。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⁵⁾。

3. 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(1μmol/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。

4. 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。

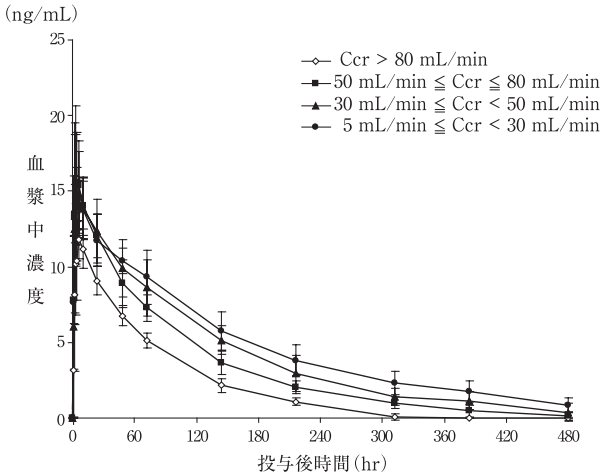
尿pHの影響¹⁾

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。

5. 腎機能障害患者での体内動態⁶⁾

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。

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 (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	1,046±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	1,640±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	2,071±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	2,437±451	124.3±21.0	58.6±11.3	28.5±12.2

(mean ± SD)

【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 (5 mg/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 (5 mg/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⁷⁾。

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)。

(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 (5 mg/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⁸⁾。

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 ± SD)

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

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

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

投与24週後のModified CIBIC plus-J

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

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

* (3) 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 (5 mg/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^{9, 10)}。

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1)}	変化量の差 ^{注2)}
		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1) [最終評価時点の値] - [0週の値]

注2) [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. 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 (5 mg/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1)}	変化量の差 ^{注2)}
メマンチン塩酸塩20mg/日群	198	0.9 ± 0.67	3.4
プラセボ群	196	-2.5 ± 0.69	-

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

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

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

最終評価時点のCIBIC-plus

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

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

- (3) 日常生活動作を評価するADCS-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

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	198	-2.0±0.50	1.4
プラセボ群	197	-3.4±0.51	-

注1) [最終評価時点の値] - [0週の値] (最小二乗平均値±SE)
注2) [メマンチン塩酸塩20mg/日群の0週からの変化量の最小二乗平均値] - [プラセボ群の0週からの変化量の最小二乗平均値]

【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。

(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¹²⁾。
- 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¹⁴⁾。

(2) 学習障害抑制作用

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。一方、正常ラットの空間認知機能には影響しなかった¹⁵⁾。
- 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¹⁶⁾。
- 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¹⁷⁾がある。

【有効成分に関する理化学的知見】

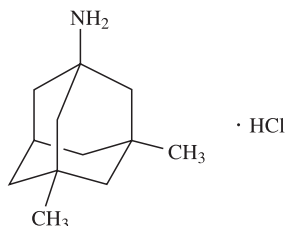
一般名：メマンチン塩酸塩(Memantine Hydrochloride)

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

分子式：C₁₂H₂₁N・HCl

分子量：215.76

構造式：



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。

分配係数：0.11(pH1、1-オクタノール/緩衝液)
0.32(pH7、1-オクタノール/緩衝液)
1.49(pH12、1-オクタノール/緩衝液)

【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らつくことがある。
2. 5 mg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。

【包装】

メマリー錠 5 mg	(プラスチックボトル) (PTP)	100錠 14錠	56錠 (14錠×4)
メマリー錠 10mg	(プラスチックボトル) (PTP)	100錠 14錠	56錠 (14錠×4)
メマリー錠 20mg	(プラスチックボトル) (PTP)	100錠 56錠	112錠 (14錠×4) (14錠×8)
メマリーOD錠 5 mg	(プラスチックボトル) (PTP)	100錠 14錠	56錠 (14錠×1) (14錠×4)
メマリーOD錠 10mg	(プラスチックボトル) (PTP)	100錠 14錠	56錠 (14錠×1) (14錠×4)
メマリーOD錠 20mg	(プラスチックボトル) (PTP)	100錠 56錠	112錠 (14錠×4) (14錠×8)

【主要文献】

- 1) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 (6) : 541-546
- 2) 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
- 3) 社内資料：健康成人男性を対象としたフィルムコーティング錠及び口腔内崩壊錠の生物学的同等性試験
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討
- 7) 北村 伸ほか：老年精神医学雑誌 2011 ; 22(4) : 453-463
- 8) 中村 祐ほか：老年精神医学雑誌 2011 ; 22(4) : 464-473
- * 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) Tariot PN, et al. : JAMA 2004 ; 291(3) : 317-324
- 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) Nakamura S, et al. : Eur J Pharmacol. 2006 ; 548(1-3) : 115-122
- 16) Zajackowski W, et al. : Neuropharmacology 1997 ; 36 (7) : 961-971
- 17) Misztal M, et al. : Behav Pharmacol. 1995 ; 6 : 550-561

【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ください。

第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL : 0120-189-132

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

提携
メルツ ファーマシューティカルズ