

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

メマンチン塩酸塩口腔内崩壊錠

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「FELDSENF」

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品
規格・含量	メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg「フェルゼン」： 1錠中、メマンチン塩酸塩 5mg 含有する メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg「フェルゼン」： 1錠中、メマンチン塩酸塩 10mg 含有する メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg「フェルゼン」： 1錠中、メマンチン塩酸塩 20mg 含有する
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年2月17日 薬価基準収載年月日：2020年6月19日 発売年月日：2020年6月19日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	販売元：株式会社フェルゼンファーマ 製造販売元：ダイト株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部 TEL:03-6368-5160 FAX:03-3580-1522 医療関係者向けホームページ https://www.feldsenfpharma.co.jp

本IFは2023年12月改訂の添付文書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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や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、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目		8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)……………	9
1. 開発の経緯……………	1	9. 溶出性……………	9
2. 製品の治療学的特性……………	1	10. 容器・包装……………	12
3. 製品の製剤学的特性……………	1	(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……………	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………	2	(2)包装……………	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………	2	(3)予備容量……………	12
(1)承認条件……………	2	(4)容器の材質……………	12
(2)流通・使用上の制限事項……………	2	11. 別途提供される資材類……………	12
6. RMPの概要……………	2	12. その他……………	13
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名……………	3	1. 効能又は効果……………	14
(1)和名……………	3	2. 効能又は効果に関連する注意……………	14
(2)洋名……………	3	3. 用法及び用量……………	14
(3)名称の由来……………	3	(1)用法及び用量の解説……………	14
2. 一般名……………	3	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠……………	14
(1)和名(命名法)……………	3	4. 用法及び用量に関連する注意……………	14
(2)洋名(命名法)……………	3	5. 臨床成績……………	14
(3)ステム……………	3	(1)臨床データパッケージ……………	14
3. 構造式又は示性式……………	3	(2)臨床薬理試験……………	14
4. 分子式及び分子量……………	3	(3)用量反応探索試験……………	15
5. 化学名(命名法)又は本質……………	4	(4)検証的試験……………	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………	4	1)有効性検証試験……………	15
III. 有効成分に関する項目		2)安全性試験……………	17
1. 物理化学的性質……………	5	(5)患者・病態別試験……………	17
(1)外観・性状……………	5	(6)治療的使用……………	17
(2)溶解性……………	5	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	17
(3)吸湿性……………	5	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……………	18
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点……………	5	(7)その他……………	18
(5)酸塩基解離定数……………	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
(6)分配係数……………	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………	19
(7)その他の主な示性値……………	5	2. 薬理作用……………	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………	5	(1)作用部位・作用機序……………	19
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………	5	(2)薬効を裏付ける試験成績……………	19
IV. 製剤に関する項目		(3)作用発現時間・持続時間……………	19
1. 剤形……………	6	VII. 薬物動態に関する項目	
(1)剤形の区別……………	6	1. 血中濃度の推移……………	20
(2)製剤の外観及び性状……………	6	(1)治療上有効な血中濃度……………	20
(3)識別コード……………	6	(2)臨床試験で確認された血中濃度……………	20
(4)製剤の物性……………	6	(3)中毒域……………	22
(5)その他……………	6	(4)食事・併用薬の影響……………	22
2. 製剤の組成……………	7	2. 薬物速度論的パラメータ……………	23
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤……………	7	(1)解析方法……………	23
(2)電解質等の濃度……………	7	(2)吸収速度定数……………	23
(3)熱量……………	7	(3)消失速度定数……………	23
3. 添付溶解液の組成及び容量……………	7	(4)クリアランス……………	23
4. 力価……………	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物……………	7		
6. 製剤の各種条件下における安定性……………	7		
7. 調製法及び溶解後の安定性……………	9		

(5) 分布容積	23		
(6) その他	23		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	23		
(1) 解析方法	23		
(2) パラメータ変動要因	23		
4. 吸収	23		
5. 分布	23		
(1) 血液-脳関門通過性	23		
(2) 血液-胎盤関門通過性	23		
(3) 乳汁への移行性	24		
(4) 髄液への移行性	24		
(5) その他の組織への移行性	24		
(6) 血漿蛋白結合率	24		
6. 代謝	24		
(1) 代謝部位及び代謝経路	24		
(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	24		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25		
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	25		
7. 排泄	25		
8. トランスポーターに関する情報	25		
9. 透析等による除去率	25		
10. 特定の背景を有する患者	25		
11. その他	25		
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	26		
2. 禁忌内容とその理由	26		
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	26		
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	26		
5. 重要な基本的注意とその理由	26		
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26		
(1) 合併症・既往歴等のある患者	26		
(2) 腎機能障害患者	26		
(3) 肝機能障害患者	27		
(4) 生殖能を有する者	27		
(5) 妊婦	27		
(6) 授乳婦	27		
(7) 小児等	27		
(8) 高齢者	27		
7. 相互作用	27		
(1) 併用禁忌とその理由	27		
(2) 併用注意とその理由	27		
8. 副作用	28		
(1) 重大な副作用と初期症状	28		
(2) その他の副作用	28		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	29		
10. 過量投与	29		
11. 適用上の注意	29		
12. その他の注意	29		
(1) 臨床使用に基づく情報	29		
(2) 非臨床試験に基づく情報	29		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	30		
(1) 薬効薬理試験	30		
(2) 安全性薬理試験	30		
(3) その他の薬理試験	30		
2. 毒性試験	30		
(1) 単回投与毒性試験	30		
(2) 反復投与毒性試験	30		
(3) 遺伝毒性試験	30		
(4) がん原性試験	30		
(5) 生殖発生毒性試験	30		
(6) 局所刺激性試験	30		
(7) その他の特殊毒性	30		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	31		
2. 有効期間	31		
3. 包装状態での貯法	31		
4. 取扱い上の注意	31		
5. 患者向け資材	31		
6. 同一成分・同効薬	31		
7. 国際誕生年月日	31		
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	32		
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	32		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	32		
11. 再審査期間	32		
12. 投薬期間制限に関する情報	32		
13. 各種コード	32		
14. 保険給付上の注意	32		
XI. 文献			
1. 引用文献	33		
2. その他の参考文献	34		
XII. 参考資料			
1. 主な外国での発売状況	35		
2. 海外における臨床支援情報	35		
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	36		
(1) 粉砕	36		
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	36		
2. その他の関連資料	36		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メマンチン塩酸塩は、グルタミン酸受容体サブタイプの 1 つである N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗を作用機序とするアルツハイマー型認知症の治療剤である。本邦では 2011 年 6 月に上市されている。

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」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「フェルゼン」は、後発医薬品として、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2020 年 2 月に製造販売承認を取得し、2020 年 6 月に販売に至った。

なお、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」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「フェルゼン」は、後発医薬品として、サンド株式会社、ダイト株式会社、辰巳化学株式会社、日新製薬株式会社、日本ケミファ株式会社、日本薬品工業株式会社の 6 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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⁾。 【「VI-2. 薬理作用」の項参照】

- (2) 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。
重大な副作用として、痙攣、失神、意識消失、精神症状、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) 錠剤には識別性向上のため、表面に「メマンチン OD」「含量」、裏面に「含量」「フェルゼン」を印刷している。 【「IV-1. 剤形」の項参照】
- (2) PTP シート表面には、1 錠単位で成分名、規格を表記している。
- (3) PTP シート裏面には、薬剤の判別を容易にするため 1 錠単位で販売名と GS1 コードを表記している。
- (4) 外箱には、切り離し可能な切り取りタグ、差し込みフラップを施している。

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材、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材	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 「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」

(2) 洋名

Memantine Hydrochloride OD Tablets 5mg [FELDSENF]
Memantine Hydrochloride OD Tablets 10mg [FELDSENF]
Memantine Hydrochloride OD Tablets 20mg [FELDSENF]

(3) 名称の由来

有効成分の一般名に、剤形、含量および屋号（「フェルゼン」）を付して命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メマンチン塩酸塩（JAN）

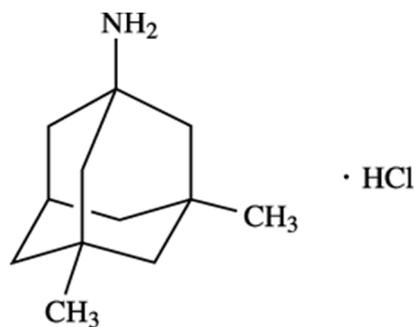
(2) 洋名（命名法）

Memantine Hydrochloride（JAN）

(3) ステム(stem)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CAS 登録番号 : 41100-52-1 (Memantine Hydrochloride)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日局表現
ギ酸	溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けやすい
水	やや溶けやすい

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

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 (2)

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

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 「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」
色		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
形状	上面			
	下面			
	側面			
大きさ		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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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」
有効成分	1錠中 メマンチン塩酸塩 5.0mg	1錠中 メマンチン塩酸塩 10.0mg	1錠中 メマンチン塩酸塩 20.0mg
添加剤	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、三二酸化鉄、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、黄色三二酸化鉄、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

(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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、75%RH、6ヵ月）の結果、外観、溶出性、含量等は規格の範囲内であり、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」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「フェルゼン」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²⁾。

販売名	保存条件	包装形態	保存期間	結果
メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「フェルゼン」	40°C±2°C 75±5%RH	PTP包装 バラ包装	6ヵ月	適合*
メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg 「フェルゼン」		PTP包装 バラ包装		
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「フェルゼン」		PTP包装 バラ包装		

※性状、確認試験、純度試験、製剤均一性、崩壊性、溶出性、定量

<参考>

無包装状態での安定性³⁾

販売名	保存条件	包装形態	保存期間	結果*
メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「フェルゼン」	温度 40°C	遮光・気密容器	3ヵ月	変化なし
	湿度 25°C・75%RH	遮光・開放	3ヵ月	性状：表面にざらつきあり 硬度の低下 (34N→24N) その他の項目は変化なし
	光 4000Lux 25°C・60%RH	シヤールレ気密	120万 lx・hr	変化なし
メマンチン塩酸塩 OD錠 10mg 「フェルゼン」	温度 40°C	遮光・気密容器	3ヵ月	変化なし
	湿度 25°C・75%RH	遮光・開放	3ヵ月	硬度低下 (68N→31N) その他の項目は変化なし
	光 4000Lux 25°C・60%RH	シヤールレ気密	120万 lx・hr	変化なし
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「フェルゼン」	温度 40°C	遮光・気密容器	3ヵ月	変化なし
	湿度 25°C・75%RH	遮光・開放	3ヵ月	硬度低下 (60N→27N) その他の項目は変化なし
	光 4000Lux 25°C・60%RH	シヤールレ気密	120万 lx・hr	変化なし

※性状、崩壊性、溶出性、定量、純度試験、硬度

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）

該当資料なし

9. 溶出性⁴⁾

(1) メマンチン塩酸塩 OD錠 5mg 「フェルゼン」

試験ガイドライン：「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン（平成24年2月29日改正 薬食審査発0229第10号）」

試験方法：溶出試験法 第2法（パドル法）

標準製剤：メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「フェルゼン」

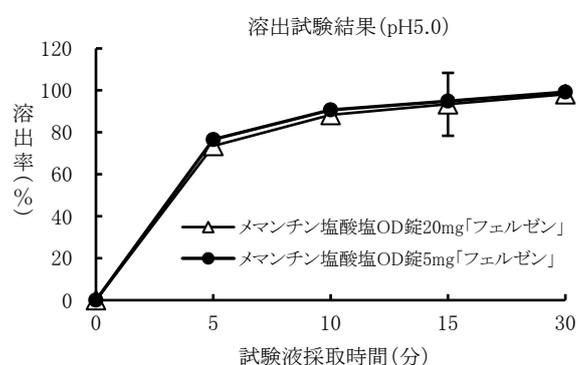
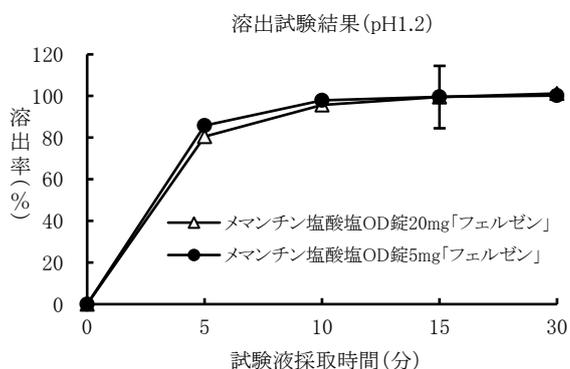
試験液量：900mL

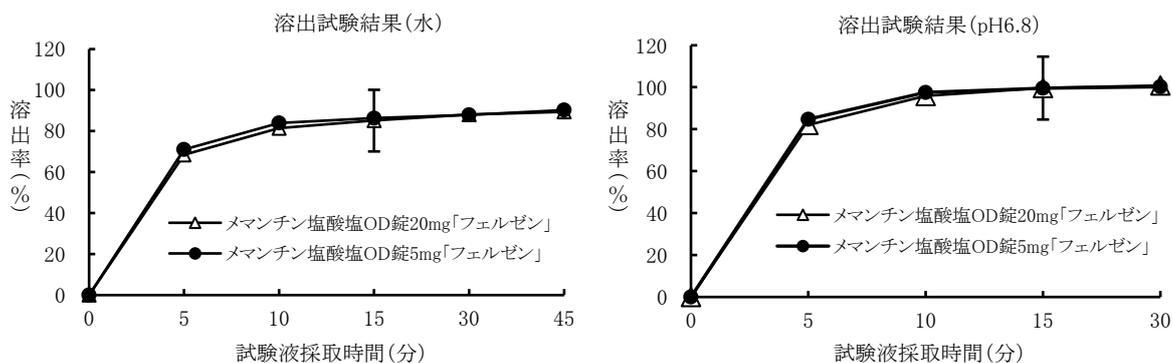
試験液：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数：50rpm

試験結果：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製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき同等とみなされた³⁾。

試験液	判定時点	溶出率 (%)			判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	15分	99.8	99.6	-0.2	85%以上	適合
pH5.0	15分	93.0	94.9	+1.9	85%以上	適合
pH6.8	15分	99.5	99.5	0.0	85%以上	適合
水	15分	86.2	86.3	+0.1	85%以上	適合





(2) メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「フェルゼン」

試験ガイドライン：「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン（平成24年2月29日改正薬食審査発0229第10号）」

試験方法：溶出試験法 第2法（パドル法）

標準製剤：メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」

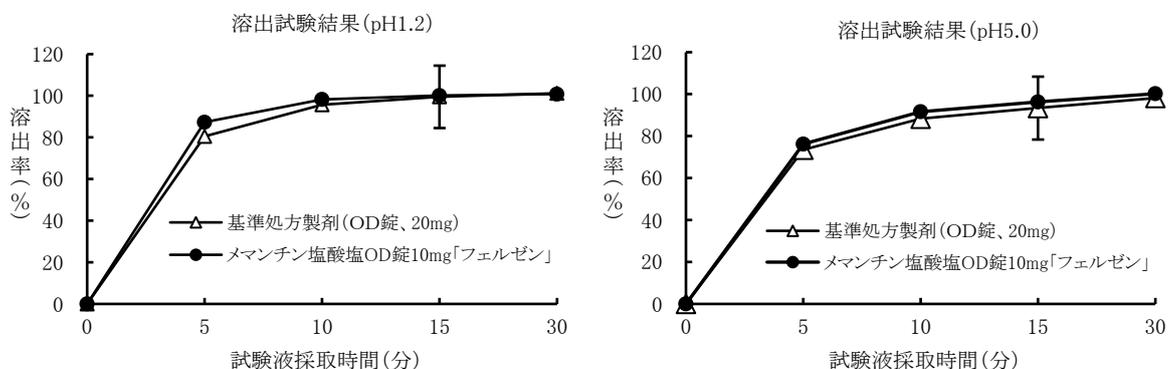
試験液量：900mL

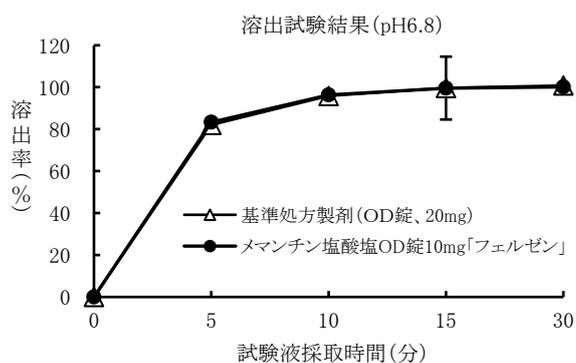
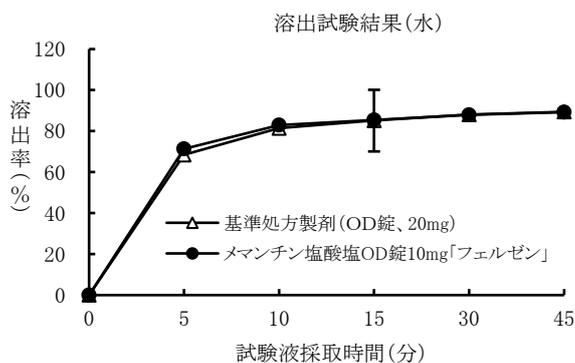
試験液：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数：50rpm

試験結果：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製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき同等とみなされた³⁾。

試験液	判定時点	溶出率 (%)			判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	15分	99.8	100.1	+0.3	85%以上	適合
pH5.0	15分	93.0	96.3	+3.3	85%以上	適合
pH6.8	15分	99.5	99.5	0.0	85%以上	適合
水	15分	86.2	85.4	-0.8	85%以上	適合





(3) メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」

試験ガイドライン：「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日改正
薬食審査発 0229 第 10 号）」

試験方法：溶出試験法 第 2 法（パドル法）

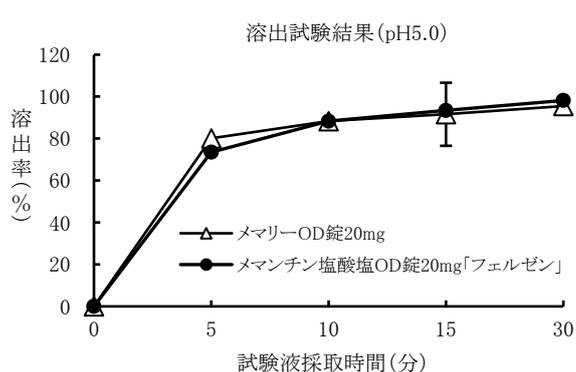
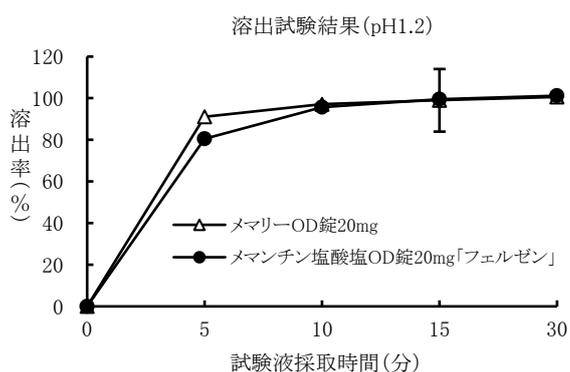
標準製剤：メマリーOD 錠 20mg

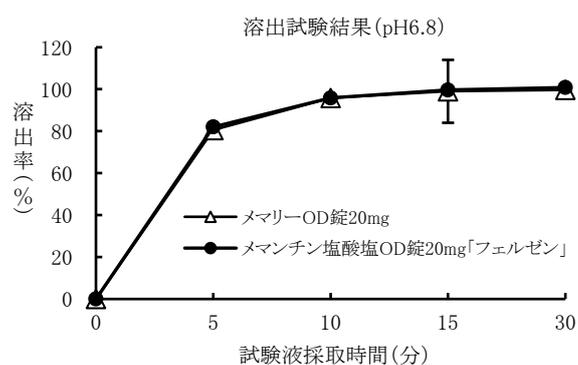
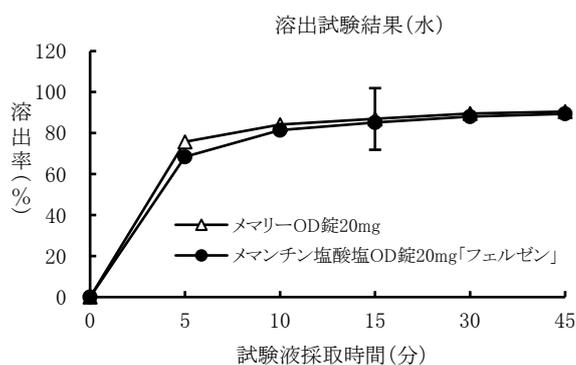
試験液量：900mL

試験液：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

回転数：50rpm

試験液	判定時点	溶出率 (%)			判定基準	判定
		標準製剤	試験製剤	差		
pH1.2	15 分	99.0	99.5	+0.5	85%以上	適合
pH5.0	15 分	91.6	93.4	+1.8	85%以上	適合
pH6.8	15 分	99.0	99.6	+0.6	85%以上	適合
水	15 分	86.9	85.1	-1.8	85%以上	適合





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 「フェルゼン」

PTP : 14 錠 [14 錠 (PTP) ×1、乾燥剤入り]

バラ : 100 錠 [バラ、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 (PTP) ×4、乾燥剤入り]

バラ : 100 錠 [バラ、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 (PTP) ×4、乾燥剤入り]

バラ : 100 錠 [バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装製品

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

ピロー包装 : アルミニウムラミネートフィルム、乾燥剤 (シリカゲル)

個装箱 : 紙

バラ包装製品

瓶 : ポリエチレン、乾燥剤 (シリカゲル)

キャップ : ポリエチレン

11. 別途提供される資料類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

6. 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。

(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^{5),6)}。

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 週間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 週間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^{7),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 週間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⁹⁾。

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±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±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

投与群	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±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¹⁰⁾。

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

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^{11), 12)}。

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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¹⁾。

(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¹³⁾ (*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¹⁴⁾ (*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¹⁵⁾ (*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¹⁶⁾。
- 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¹⁷⁾。
- 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¹⁸⁾。

(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¹⁹⁾。

メマンチン塩酸塩単回経口投与の薬物投与パラメータ

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²⁰⁾。

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²¹⁾。

3) 生物学的同等性試験²²⁾

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製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき同等とみなされた。【「IV-9. 溶出性」の項参照】

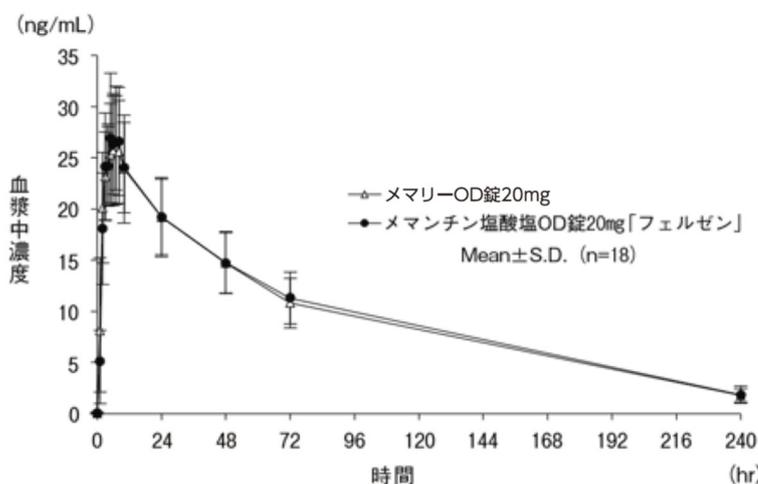
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「フェルゼン」

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製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき同等とみなされた。【「IV-9. 溶出性」の項参照】

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」

健康成人男性にメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」とメマリーOD 錠 20mg 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。

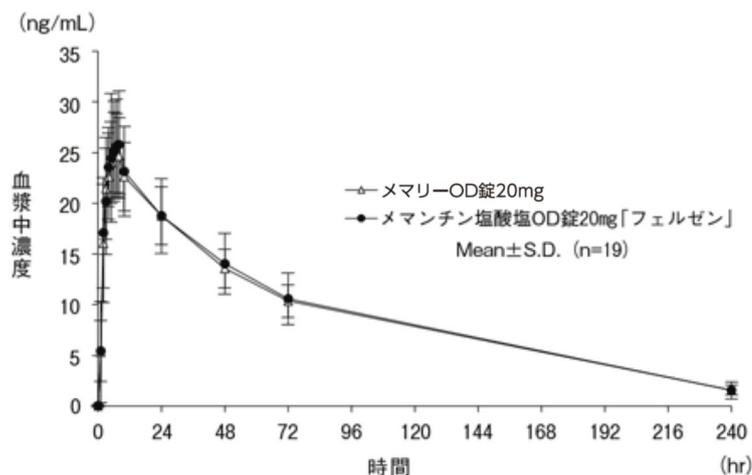
①水なしで服用



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄₀ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (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
メマリー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)

②水で服用



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄₀ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (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
メマリー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、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) 食事の影響

該当資料なし

【「Ⅷー 7. 相互作用」の項参照】

2) 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 とヒドロクロチアジド (25mg)・トリアムテレン (50mg) 配合剤を 7 日間併用したとき、ヒドロクロチアジドの C_{max} 及び AUC は単独投与時の約 80%に低下した²³⁾ (外国人データ)。
【「Ⅷー 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

製 品 名		消失速度定数 (kel) (1/hr)
メマンチン塩酸塩 OD錠 20mg 「フェルゼン」	水なし投与試験	0.011±0.002
	水あり投与試験	0.012±0.002

(4) クリアランス

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²⁴⁾ (外国人データ)。

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考>

【「VIII-6.(5) 妊婦」の項参照】

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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

【「Ⅷ-6.(6) 授乳婦」の項参照】

<参考>

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²⁵⁾。

(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²¹⁾。

(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¹⁹⁾。

2) ラット及びウサギにおける移行性

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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

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²⁶⁾。

(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²⁷⁾ (*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²⁸⁾ (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

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²⁹⁾。

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 ($50 \leq \text{Ccr} \leq 80$)	中等度障害患者 ($30 \leq \text{Ccr} < 50$)	高度障害患者 ($5 \leq \text{Ccr} < 30$)
n	6	6	6	7
平均 Ccr (推定値) (mL/min)	91.1	62.7	40.9	19.1
Cmax (ng/mL)	12.66 ± 2.14	17.25 ± 3.94	15.76 ± 3.70	15.83 ± 0.62
AUC (ng · hr/mL)	$1,046 \pm 82$	$1,640 \pm 180$	$2,071 \pm 531$	$2,437 \pm 451$
$T_{1/2}$ (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

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

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」参照

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」参照

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。
ヒドロクロチアジド [16.7 参照]	ヒドロク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 ²⁴⁾ 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。

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 (0.1%未満)、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

種類\頻度	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. その他の注意

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

【「VIII-6.(5) 妊婦」の項参照】

(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：メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「フェルゼン」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg 「フェルゼン」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「フェルゼン」 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メマンチン塩酸塩 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

20.1 アルミピロー又はプラスチックボトル開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 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。

20.3 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

先発医薬品名：メマリーOD 錠 5mg・OD 錠 10mg・OD 錠 20mg

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

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「フェルゼン」	2020年2月17日	30200AMX00085000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「フェルゼン」	2020年2月17日	30200AMX00086000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「フェルゼン」	2020年2月17日	30200AMX00088000	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「フェルゼン」	1190018F4235	1190018F4235	127013601	622701301
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「フェルゼン」	1190018F5231	1190018F5231	127014301	622701401
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「フェルゼン」	1190018F6238	1190018F6238	127015001	622701501

14. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 作用機序 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.2.6)
- 2) ダイト株式会社 : 安定性に関する資料 (社内資料)
- 3) ダイト株式会社 : 無包装状態での安定性に関する資料 (社内資料)
- 4) ダイト株式会社 : 溶出に関する資料 (社内資料)
- 5) 北村伸ほか : 老年精神医学雑誌. 2011 ; 22 (4) : 453-463
- 6) 後期第Ⅱ相試験 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.19)
- 7) 中村祐ほか : 老年精神医学雑誌. 2011 ; 22 (4) : 464-473
- 8) 第Ⅲ相試験 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.20)
- 9) Tariot PN, et al. : JAMA, 2004 ; 291 (3) : 317-324
- 10) 第Ⅲ相試験 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.25)
- 11) 中村祐ほか : Geriat Med. 2016 ; 54 (11) : 1147-1158
- 12) 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 (メモリー錠・OD 錠 : 2020 年 9 月 23 日承認、再審査報告書)
- 13) NMDA 受容体チャンネル親和性の検討 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 14) Parsons CG, et al. : Neuropharmacology, 1993 ; 32 (12) : 1337-1350
- 15) Frankiewicz T, et al. : Br J Pharmacol. 1996 ; 117 (4) : 689-697
- 16) Nakamura S, et al. : Eur J Pharmacol. 2006 ; 548 (1-3) : 115-122
- 17) Zajaczkowski W, et al. : Neuropharmacology, 1997 ; 36 (7) : 961-971
- 18) Misztal M, et al. : Behav Pharmacol. 1995 ; 6 : 550-561
- 19) 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 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 20) 大和田康子ほか : 新薬と臨床. 2014 ; 63 (3) : 374-378
- 21) 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 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.7)
- 22) ダイト株式会社 : 生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)
- 23) 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 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.16)
- 24) Freudenthaler S, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1998 ; 46 (6) : 541-546
- 25) ラットにおける ¹⁴C-標識体を用いた排泄及び乳汁中への移行 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.4.4、2.6.4.6)
- 26) 臨床薬理試験 : 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) (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 27) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 28) 臨床薬理試験 (マスバランス試験) (メモリー錠 : 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要

2.7.6.6)

29) 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)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等への投与に関する海外情報

該当資料なし

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

(1) 粉碎

個別に照会すること

【「VIII-1 1. 適用上の注意」の項参照】

照会先：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

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

【「VIII-1 1. 適用上の注意」の項参照】

照会先：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

2. その他の関連資料

(1) バーコード等

販売名	包装単位	調剤包装単位コード (GS1)	販売包装単位コード (GS1)
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「フェルゼン」	PTP14 錠	(01) 04987923303813	(01) 14987923301816
	バラ 100 錠	(01) 04987923303882	(01) 14987923301885
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「フェルゼン」	PTP56 錠	(01) 04987923303929	(01) 14987923301922
	バラ 100 錠	(01) 04987923303981	(01) 14987923301984
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「フェルゼン」	PTP56 錠	(01) 04987923304124	(01) 14987923302127
	バラ 100 錠	(01) 04987923304186	(01) 14987923302189

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 **ダイト株式会社**
富山県富山市八日町326番地