

貯法：室温保存

有効期間：36箇月

	5mg	10mg	20mg
承認番号	30200AMX00121	30200AMX00122	30200AMX00123
販売開始	2020年6月	2020年6月	2020年6月

NMDA受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤

劇薬、処方箋医薬品^注

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「NIG」

メマンチン塩酸塩OD錠10mg「NIG」

メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」

Memantine Hydrochloride OD Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メマンチン塩酸塩OD錠5mg「NIG」	メマンチン塩酸塩OD錠10mg「NIG」	メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」
有効成分	1錠中： メマンチン塩酸塩 5mg	1錠中： メマンチン塩酸塩 10mg	1錠中： メマンチン塩酸塩 20mg
添加剤	アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、エチルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、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、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、D-マンニトール、三二酸化鉄、香料	アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、エチルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、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、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、D-マンニトール、黄色三二酸化鉄、香料	アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、エチルセルロース、カルメロースカルシウム、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、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、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール（完全けん化物）、D-マンニトール、香料

3.2 製剤の性状

販売名	メマンチン塩酸塩OD錠5mg「NIG」	メマンチン塩酸塩OD錠10mg「NIG」	メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」
色・剤形	淡赤白色の素錠（口腔内崩壊錠）	淡黄白色の素錠（口腔内崩壊錠）	白色～微黄白色の片面1/2割線入り素錠（口腔内崩壊錠）
外形			
直径	6.0mm	7.5mm	9.0mm
厚さ	2.95mm	3.3mm	4.5mm
質量	85mg	140mg	280mg

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

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。

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。

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。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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。

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。[16.3.1 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。[16.3.1 参照]

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。

10. 相互作用

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。
尿アルカリ化を起す薬剤 ¹⁾ 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 アマタジン塩酸塩、 デキストロメト 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。

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。

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）

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

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。

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。

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。

16. 薬物動態

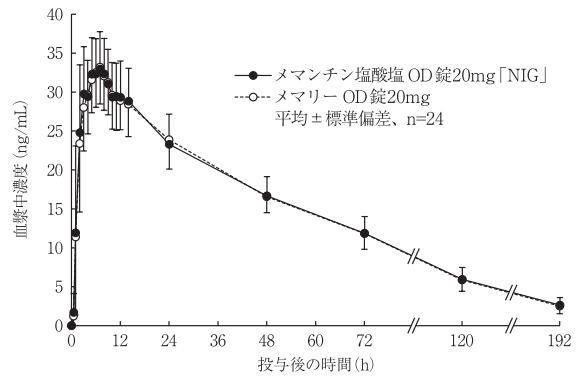
16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

〈メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」〉

(1) 水で服用時

メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」とメモリー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）健康成人男子に水150mLと共に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～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²⁾。



薬物動態パラメータ

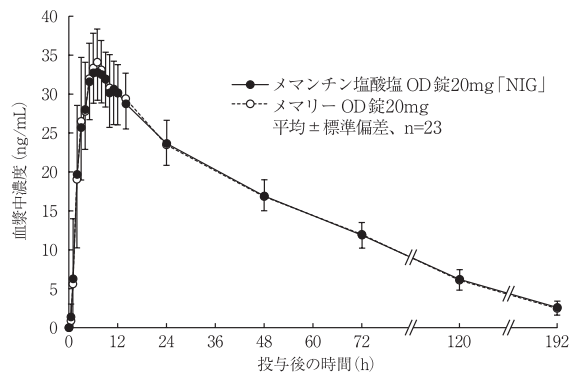
	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₉₂ (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」	20	2206.023 ± 334.119	34.668 ± 5.465	6.00 ± 2.59	54.19 ± 10.71
メモリーOD錠20mg	20	2197.199 ± 309.019	34.316 ± 4.635	5.96 ± 2.14	52.84 ± 10.71

(平均±標準偏差、n=24)

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

(2) 水なしで服用時

メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」とメモリー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）健康成人男子に水なしで絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80)～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²⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₁₉₂ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)
メマンチン塩酸塩 OD錠20mg「NIG」	20	2221.205 ±283.469	33.872 ±3.971	6.65 ±2.27	54.24 ±8.16
メモリーOD錠 20mg	20	2216.205 ±252.961	35.269 ±4.653	6.65 ±1.90	52.41 ±8.67

(平均±標準偏差、n=23)

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

16.3 分布

16.3.1 ラット及びウサギにおける移行性

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³⁾。

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³⁾。

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³⁾。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⁴⁾。[9.5、9.6 参照]

16.5 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⁵⁾ (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¹⁾ (外国人データ)。[9.1.2、10.2 参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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、メマンチンのt_{1/2}の延長とAUCの増大が認められている⁶⁾。[7.2、9.2 参照]

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
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±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)

16.7 薬物相互作用

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Cmax及びAUCは単独投与時の約80%に低下した⁷⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16.8 その他

〈メマンチン塩酸塩OD錠5・10mg「NIG」〉

メマンチン塩酸塩OD錠5mg・10mg「NIG」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 (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「NIG」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メマンチン塩酸塩 (Memantine Hydrochloride)

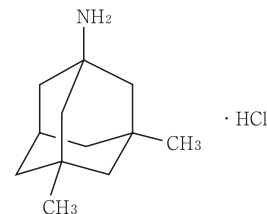
化学名：3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ylamine monohydrochloride

分子式：C₁₂H₂₁N・HCl

分子量：215.76

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。

化学構造式：



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黄色、黄色の斑点がみられることがある。

22. 包装

〈メマンチン塩酸塩OD錠5mg「NIG」〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]

100錠 [プラスチックボトル、バラ]

〈メマンチン塩酸塩OD錠10mg「NIG」〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]

100錠 [プラスチックボトル、バラ]

〈メマンチン塩酸塩OD錠20mg「NIG」〉

56錠 [14錠 (PTP) ×4]、112錠 [14錠 (PTP) ×8]

100錠 [プラスチックボトル、バラ]

23. 主要文献

- 1) Freudenthaler S, et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46 (6) : 541-546
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験
- 3) 分布 (メモリー錠：2011年1月21日承認、CTD2.6.4.4)
- 4) ラットにおける¹⁴C-標識体を用いた乳汁中への移行 (メモリー錠：2011年1月21日承認、CTD2.6.4.6)
- 5) 臨床薬理試験 (海外、マスパランス試験) (メモリー錠：2011年1月21日承認、CTD2.7.6.6)
- 6) 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、CTD2.7.6.8)
- 7) メマンチン塩酸塩とヒドロクロロチアジド・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、CTD2.7.6.16)
- 8) 薬理試験 (メモリー錠：2011年1月21日承認、CTD2.6.2.6)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21
TEL (0120) 517-215
FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工岐阜工場株式会社**
NICH-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21

26.2 販売元

 **日医工株式会社**
NICH-IKO 富山市総曲輪1丁目6番21