# 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

メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩 0D 錠 5mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩 0D 錠 10mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩 0D 錠 20mg「トーワ」

MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg "TOWA" / TABLETS 10mg "TOWA" / TABLETS 20mg "TOWA" / OD TABLETS 5mg "TOWA" / OD TABLETS 10mg "TOWA" / OD TABLETS 20mg "TOWA"

剤 形	錠 5mg/10mg/20mg : フィルムコーティング錠 OD 錠 5mg/10mg/20mg : 口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 5mg・OD 錠 5mg: 1 錠中 メマンチン塩酸塩 5mg 含有錠 10mg・OD 錠 10mg: 1 錠中 メマンチン塩酸塩 10mg 含有錠 20mg・OD 錠 20mg: 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: 2020 年 2 月 17 日 薬価基準収載年月日: 2020 年 6 月 19 日 販売開始年月日: 2020 年 6 月 19 日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 東和薬品株式会社
医薬情報担当者の 連 絡 先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社 学術部 DI センター TEL 0120-108-932 FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。 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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF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、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF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。IF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IF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、IF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。

# 目 次

Ι.	概要に関する項目	1	9.	透析等による除去率	37
-	1. 開発の経緯	1	10.	特定の背景を有する患者	37
	1. 開売の指標         2. 製品の治療学的特性	1	11.	その他	37
	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	रमा 🖈	今州(休田上の注音学)に関する項ロ	90
	5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1		全性(使用上の注意等)に関する項目 …	
	<ol> <li>4 (1) (1) (2) (1) (2) (1) (2) (1) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2) (2</li></ol>	1		警告内容とその理由	
	U. N.W.IT ♥/阢安	1		禁忌内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
				効能又は効果に関連する注意とその理由	
Ι.	名称に関する項目		4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	38
	1. 販売名		5.	重要な基本的注意とその理由	38
	2. 一般名		6.	特定の背景を有する患者に関する注意	38
	3. 構造式又は示性式	2		相互作用	
	4. 分子式及び分子量	2		副作用	
	5. 化学名(命名法) 又は本質	3	9.	臨床検査結果に及ぼす影響	40
	6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3		過量投与	
	22.2 E. VALET . H A. HE A H A	Ŭ	11.	適用上の注意	41
	<del>大</del> 並代八元明十7年日	4	12.	その他の注意	41
Ш.	有効成分に関する項目	4			
	1. 物理化学的性質	4	וע שו	臨床試験に関する項目	16
	2. 有効成分の各種条件下における安定性	$\cdots \cdots 4$	<b>1</b> ∆. ∄F	「「「「「「「」」」」 「「「」」 「「」」 「「」」 「「」」 「「」」	42
	3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	1.	<b>薬理試験</b>	42
			2.	毒性試験	42
π,	製剤に関する項目	5			
T V .	3. 剤形		X. 管	理的事項に関する項目	45
	1. 利形 2. 製剤の組成		1	規制区分	45
	2. 契削の組成           3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2	有効期間	49
	4. 力価		2. 3	<sup>1</sup> 包装状態での貯法 ····································	عد
	4. /川川	······································	ο. 1	取扱い上の注意	19
	5. 混入する可能性のある <del>夾雑物</del>	7		患者向け資材・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	6. 製剤の各種条件下における安定性	7		同一成分•同効薬	
	7. 調製法及び溶解後の安定性		υ. 7	国際誕生年月日	40
	8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)			製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載	
	9. 溶出性		8.		
	10. 容器・包装	25	^	日、販売開始年月日・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	11. 別途提供される資材類	25	9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年 アメディの力容	
	12. その他	25	_	及びその内容・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
				再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	
V	治療に関する項目	26	11.	再審查期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	44
	1. 効能又は効果			投薬期間制限に関する情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
	初能又は効果     対能又は効果に関連する注意			各種コード	
	2. 効能又は効果に関連する注息	26	14.	保険給付上の注意	4
	4. 用法及び用量に関連する注意	26	Χī	文献	4
	5. 臨床成績	26		<b>  引用文献</b>	
				57月又献	
VI.	薬効薬理に関する項目	30	2.	「CV/IUV/参与人間(	4(
	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群				
	2. 薬理作用	30		参考資料	
	XV-711/14	50		主な外国での発売状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
		2.4		海外における臨床支援情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	
VII.	薬物動態に関する項目	31		~ · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
	1. 血中濃度の推移		37 111	/ <del>**</del>	4.5
	2. 薬物速度論的パラメータ			備考	
	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	35	1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっ	
	4. 吸収			参考情報	
	5. 分布	35	2.	その他の関連資料	49
	6. 代謝				
	7. 排泄				

8. トランスポーターに関する情報 ……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 NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療薬であり、本邦では 2011 年から製造販売されている。東和薬品株式会社が後発医薬品として、メマンチン塩酸塩錠  $5mg/10mg/20mg \cdot OD$  錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき、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 月に承認を取得、 2020 年 6 月に発売した。

#### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、メマンチン塩酸塩を有効成分とする NMDA 受容体拮抗 アルツハイマー型認知症治療剤であり「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」の効能又は効果を有する。 (「V.~1.~ 効能又は効果」の項参照)
- (2) 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. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

#### 3. 製品の製剤学的特性

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」

・東和薬品独自の OD 錠製造技術である RACTAB 技術を採用した、水なしでも服用できるストロベリー風味の OD 錠

#### 共通

- ・錠剤両面に製品名と含量を印刷
- 10mg、20mg 製剤に割線を付与。分割後の錠剤にそれぞれ「メマンチン 10」、「20 メマンチン」の表示が残る (IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状の項参照)
- ・PTP シートに 1 錠単位で GS1 コードを表示(裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

#### 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

メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」

#### (2) 洋 名

MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 5mg "TOWA"
MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 10mg "TOWA"
MEMANTINE HYDROCHLORIDE TABLETS 20mg "TOWA"
MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 5mg "TOWA"
MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 10mg "TOWA"
MEMANTINE HYDROCHLORIDE OD TABLETS 20mg "TOWA"

#### (3) 名称の由来

一般名+剤形+規格(含量)+「トーワ」 〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づく〕

# 2. 一般名

#### (1) 和 名(命名法)

メマンチン塩酸塩 (JAN)

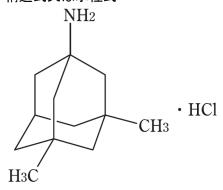
#### (2) 洋 名(命名法)

Memantine Hydrochloride (JAN) memantine (INN)

#### (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: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>N・HCl

分子量:215.76

- 5. 化学名(命名法)又は本質 3,5-Dimethyltricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]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

白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

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

# 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

メマンチン塩酸塩錠 5 mg/10 mg/20 mg「トーワ」: フィルムコーティング錠メマンチン塩酸塩 OD 錠 5 mg/10 mg/20 mg「トーワ」: 口腔内崩壊錠

# (2) 製剤の外観及び性状

20/13/07/1 (20/07/07/07/07/07/07/07/07/07/07/07/07/07				
販売名		メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩
		錠 5mg「トーワ」	錠 10mg「トーワ」	錠 20mg「トーワ」
性状	・剤形	淡赤色のフィルム コーティング錠	白色の割線入りの フィルムコーティング錠	白色の楕円形の 割線入りのフィルム コーティング錠
本体	表	5 メマンチン	メマンチン 10	20 メマンチン
表示	#	トーワ	10 メマンチン	メマンチン 20
1八八	裏	[· /	トーワ	トーワ
	表	5 メマンチン トーフ	\$7.4×10 01×4×2x	20 x 3 3 5 5 (4 4 4 2 x 02
外形	裏	5 メマンチン トーフ	10 メマンチントーフ	メマンチン 20 トーフ
	側面			
直径(mm)		6.1	7.1	12.1/6.1 (長径/短径)
厚さ (mm)		2.7	3.1	4.4
質量	(mg)	78	122.5	243

販売名		メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩
		OD 錠 5mg「トーワ」	OD 錠 10mg「トーワ」	OD 錠 20mg「トーワ」
性状・剤形		淡赤白色の	淡黄白色の割線入りの	白色の割線入りの
		口腔内崩壊錠	口腔内崩壊錠	口腔内崩壊錠
本体	表	5 メマンチン	メマンチン 10	メマンチン 20
表示	裏	OD トーワ	10 メマンチン	20 メマンチン
22/1.	表	OD 1 7	OD トーワ	OD トーワ
	表	5 x7242 OD 1-7	01/4/28	\$\f\pi\pi\pi\pi\pi\pi\pi\pi\pi\pi\pi\pi\pi\
外形	裏	5 √√√√√ ○0 1-7	10 メマンチン のひトーク	20 メマンチン ODト-7
	側面			
直径 (mm)		6.0	7.5	9.0
厚さ	(mm)	3.2	3.5	4.9
質量 (mg)		96	160	320

# (3) 識別コード 該当しない

# (4) 製剤の物性

販売名	メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩		
双分12日	錠 5mg「トーワ」	錠 10mg「トーワ」	錠 20mg「トーワ」		
硬度	80N	97N	175N		

販売名	メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」	メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」
硬度	66N	73N	97N
摩損度	0.04%	0.06%	0.07%

# (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	メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩
製が石	錠 5mg「トーワ」	錠 10mg「トーワ」	錠 20mg「トーワ」
1 錠中の 有効成分	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
	D-マンニトール、低置換	D-マンニトール、低置換原	まヒドロキシプロピルセル
	度ヒドロキシプロピル	ロース、ヒドロキシプロト	ピルセルロース、結晶セル
	セルロース、ヒドロキシ	ロース、ステアリン酸マク	グネシウム、ヒプロメロー
添加剤	プロピルセルロース、結	ス、酸化チタン、タルク	
400/月1月1	晶セルロース、ステアリ		
	ン酸マグネシウム、ヒプ		
	ロメロース、酸化チタ		
	ン、タルク、三二酸化鉄		

	メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩	メマンチン塩酸塩
販売名	OD 錠 5mg「トーワ」	OD 錠 10mg「トーワ」	OD 錠 20mg「トーワ」
1 錠中の 有効成分	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
	D-マンニトール、ヒドロ	D-マンニトール、ヒドロ	D-マンニトール、ヒドロ
	キシプロピルセルロー	キシプロピルセルロー	キシプロピルセルロー
	ス、アミノアルキルメタ	ス、アミノアルキルメタ	ス、アミノアルキルメタ
	クリレートコポリマー	クリレートコポリマー	クリレートコポリマー
J. to to	E、タルク、軽質無水ケ	E、タルク、軽質無水ケ	E、タルク、軽質無水ケ
添加剤	イ酸、三二酸化鉄、アス	イ酸、黄色三二酸化鉄、	イ酸、アスパルテーム
	パルテーム (L-フェニル	アスパルテーム (L-フェ	(L-フェニルアラニン
	アラニン化合物)、香料、	ニルアラニン化合物)、	化合物)、香料、ステア
	ステアリン酸マグネシ	香料、ステアリン酸マグ	リン酸マグネシウム、そ
	ウム、その他 3 成分	ネシウム、その他3成分	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

メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」

# (1) 加速試験 35)

包装形態:PTP 包装した製品

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

1				
試験項目	開始時	6 箇月		
性状	淡赤色のフィルム コーティング錠	同左		
確認試験	規格内	同左		
製剤均一性	規格内	同左		
溶出率(%)	91.1~100.0	88.3~100.5		
含量(%)	100.2~102.7	100.3~102.2		

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品 試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	性状 淡赤色のフィルム コーティング錠	
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	91.1~100.0	93.8~101.0
含量(%)	100.2~102.7	$99.9 \sim 102.5$

最終包装製品を用いた加速試験 $(40^{\circ}$ 、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、メマンチン塩酸塩錠 5mg 「トーワ」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) 無包装状態における安定性 36)

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし*
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

<sup>\*:</sup> 淡赤色(開始時)→わずかに退色(60 万 lx・hr、120 万 lx・hr)

注)「(社)日本病院薬剤師会: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」に準じて試験を実施した。

#### メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」

#### (1) 加速試験 37)

包装形態:PTP 包装した製品

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

1 10 (5)(1)		
試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	79.6~96.4	79.3~98.3
含量(%)	99.4~103.0	99.7~101.8

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品 試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	79.6~96.4	82.4~99.2
含量(%)	99.4~103.0	99.5~101.6

最終包装製品を用いた加速試験 $(40^{\circ}$ 、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、メマンチン塩酸塩錠 10mg 「トーワ」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) 無包装状態における安定性 38)

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会: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」に準じて試験を実施した。

#### (3) 分割後の安定性 39)

保存形態:開放シャーレ

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3\*)

試験項目	開始時	90 日間
性状	白色	同左
溶出率(%)	88.0~97.8	87.6~101.6
含量(%)	100.1~101.5	100.2~101.7

\*: 溶出率のみ n=2 で実施したデータ

保存形態: 開放シャーレに入れラップで覆う 試験条件: 室温保存、4000lx、3 ロット(n=3\*)

試験項目	開始時	120万 lx•hr
性状	白色	同左
溶出率(%)	88.0~97.8	88.6~98.8
含量(%)	100.1~101.5	99.3~101.2

\*: 溶出率のみ n=2 で実施したデータ

分割後の安定性試験 $(25^{\circ}$ C、相対湿度 60%(90 日間)及び室温保存(120 万  $lx \cdot hr))$ の結果、メマンチン塩酸塩錠 10mg 「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

#### メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」

#### (1) 加速試験 40)

包装形態:PTP 包装した製品

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の 割線入りのフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	80.1~93.6	82.8~98.1
含量(%)	99.9~102.5	$99.5 \sim 102.8$

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品 試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の 割線入りのフィルム コーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	80.1~93.6	82.4~96.6
含量(%)	99.9~102.5	100.4~102.1

最終包装製品を用いた加速試験 $(40^{\circ}$ 、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、メマンチン塩酸塩錠 20mg 「トーワ」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) 無包装状態における安定性 41)

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会: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」に準じて試験を実施した。

#### (3) 分割後の安定性 42)

保存形態:開放シャーレ

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3\*)

試験項目	開始時	90 日間
性状	白色	同左
溶出率(%)	87.0~96.7	87.8~98.9
含量(%)	100.3~101.9	97.5~100.9

\*: 溶出率のみ n=2 で実施したデータ

保存形態:開放シャーレに入れラップで覆う 試験条件:室温保存、4000lx、3 ロット(n=3\*)

試験項目	開始時	120 万 lx・hr
性状	白色	同左
溶出率(%)	87.0~96.7	87.3~99.0
含量(%)	100.3~101.9	99.5~100.9

\*: 溶出率のみ n=2 で実施したデータ

分割後の安定性試験(25<sup> $\circ$ </sup> $^{\circ}$ </sup>、相対湿度 60%(90 日間)及び室温保存(120 万 1x · hr))の結果、メマンチン塩酸塩錠 20mg 「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

# メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」

# (1) 加速試験 43)

包装形態: PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡赤白色の 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	9~14	11~19
溶出率(%)	88.6~98.7	92.6~99.4
含量(%)	99.1~100.7	98.3~99.2

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡赤白色の 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	9~14	9~23
溶出率(%)	88.6~98.7	95.2~101.0
含量(%)	99.1~100.7	$97.7 \sim 99.5$

# (2) 長期保存試験 44)

包装形態:PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	淡赤白色の 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	9~14	10~15
溶出率(%)	88.6~98.7	91.2~101.1
含量(%)	99.1~100.7	97.4~99.4

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	淡赤白色の 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	9~14	11~16
溶出率(%)	88.6~98.7	95.1~102.1
含量(%)	99.1~100.7	97.6~99.8

最終包装製品を用いた長期保存試験 $(25^{\circ}\mathbb{C})$ 、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

# (3) 無包装状態における安定性 45)

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 <b>(25℃、75%RH、3</b> 箇月)	光 (120 万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会: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」に準じて試験を実施した。

# メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」

#### (1) 加速試験 46)

包装形態:PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	10~15	13~21
溶出率(%)	96.0~100.6	$95.1 \sim 102.2$
含量(%)	98.4~100.3	99.3~100.9

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	淡黄白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	10~15	13~18
溶出率(%)	96.0~100.6	95.1~100.6
含量(%)	98.4~100.3	$97.8 \sim 100.5$

# (2) 長期保存試験 47)

包装形態:PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	淡黄白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	10~15	11~17
溶出率(%)	96.0~100.6	95.2~100.8
含量(%)	98.4~100.3	97.2~98.6

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	淡黄白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	10~15	11~16
溶出率(%)	96.0~100.6	94.9~99.4
含量(%)	98.4~100.3	97.0~98.7

最終包装製品を用いた長期保存試験 $(25^{\circ}$ C、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

#### (3) 無包装状態における安定性 48)

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

注)「(社)日本病院薬剤師会: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」に準じて試験を実施した。

#### メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」

#### (1) 加速試験 49)

包装形態:PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	12~17	13~16
溶出率(%)	97.8~103.1	97.0~101.9
含量(%)	101.4~102.7	100.2~101.1

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件:40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	12~17	13~17
溶出率(%)	97.8~103.1	$96.7 \sim 103.1$
含量(%)	101.4~102.7	100.7~102.2

# (2) 長期保存試験 50)

包装形態:PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	12~17	12~19
溶出率(%)	97.8~103.1	97.5~102.2
含量(%)	101.4~102.7	99.6~100.8

包装形態:ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)

試験条件:25℃、60%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	5年6箇月
性状	白色の割線入りの 口腔内崩壊錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(秒)	12~17	12~18
溶出率(%)	97.8~103.1	98.1~102.4
含量(%)	$101.4 \sim 102.7$	99.7~100.7

最終包装製品を用いた長期保存試験 $(25^{\circ}$ 、相対湿度 60%、5 年 6 箇月)の結果、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」は通常の市場流通下において 5 年間安定であることが確認された。

# (3) 無包装状態における安定性 51)

試験項目	開始時	温度 (40℃、3 箇月)	湿度* (25℃、75%RH、3 箇月)	光 (120万 lx・hr)
外観	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
含量	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
硬度	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
崩壊性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
溶出性	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし

<sup>\*:</sup>錠厚 4.9mm(開始時)→5.1mm(1 箇月、3 箇月)

# 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

注)「(社)日本病院薬剤師会: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」に準じて試験を実施した。

#### 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

服薬補助ゼリーとの配合変化

メマンチン塩酸塩錠 20mg・OD 錠 20mg「トーワ」

#### ■方法

#### (1)試験概要

メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーワ」(1 錠) 及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 20 mg 「トーワ」 (1 錠) と服薬補助ゼリー (大さじ 1 (およそ 15 mL)) を配合した。

#### (2)保存条件

保存条件:成り行き温湿度、室内散光下

保存容器:ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

### ■結果

34FA #11 <del>5</del> 11	服薬補助ゼリー	200		測定時点	
試験製剤	(メーカー名)	測定項目	配合前	配合直後	3 時間後
メマンチン 塩酸塩錠 20mg	- 1 - 1/4/2/4	外観	試験製剤: 白色の楕円形の割線入 りのフィルムコーティ ング錠	微黄白色のゼリーに錠 剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨 潤し、一部崩壊した錠 剤が包まれていた
「トーワ」	(龍角散)	におい		レモン様のにおい	同左
		含量 (%)	試験製剤:97.7	96.1	97.0
		残存率 (%)		100.0	100.9
	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤: 白色の割線入りの口腔 内崩壊錠	微黄白色のゼリーに錠 剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに膨 潤した錠剤が包まれて いた
		におい		レモン様のにおい	同左
		含量 (%)	試験製剤:100.2	99.7	99.7
		残存率 (%)		100.0	100.0
メマンチン	おくすり 飲めたね	外観	試験製剤: 白色の割線入りの口腔 内崩壊錠	紫みの赤色を帯びたゼ リーに錠剤が包まれて いた	紫みの赤色を帯びたゼ リーに膨潤した錠剤が 包まれていた
塩酸塩 OD 錠	いちご味	におい		イチゴ様のにおい	同左
20mg「トーワ」	(龍角散)	含量 (%)	試験製剤:100.2	100.3	100.9
		残存率 (%)		100.0	100.6
	おくすり 飲めたね チョコレート味	外観	試験製剤: 白色の割線入りの口腔 内崩壊錠	濃褐色のゼリー	同左
		におい		チョコレート様のにお い	同左
	(龍角散)	含量 (%)	試験製剤:100.2	98.3	97.8
		残存率 (%)		100.0	99.5

#### 9. 溶出性

#### (1) 規格及び試験方法

#### メマンチン塩酸塩錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」52)-54)

メマンチン塩酸塩錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法:日局溶出試験法(パドル法)

試験液:水 900mL 回転数:50rpm

測定法:ガスクロマトグラフィー

規格: 15 分間の溶出率が80%以上のときは適合とする(錠5mg)。

15 分間の溶出率が 75%以上のときは適合とする(錠 10mg)。 15 分間の溶出率が 70%以上のときは適合とする(錠 20mg)。

#### メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」 55)-57)

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方 法:日局溶出試験法(パドル法)

試験液:水 900mL 回転数:50rpm

測定法:ガスクロマトグラフィー

規格: 15 分間の溶出率が80%以上のときは適合とする(OD 錠 5mg)。

15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする(OD 錠 10mg/20mg)。

# (2) 生物学的同等性試験

#### 16.8 その他

#### 〈メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」、メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」〉

メマンチン塩酸塩錠 5mg 「トーワ」及びメマンチン塩酸塩錠 10mg 「トーワ」は、メマンチン塩酸塩錠 20mg 「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。16),17)

#### メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」16)

メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」について、「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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたメマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより C 水準に該当した。

<測定条件>

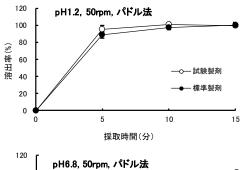
試 験 液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

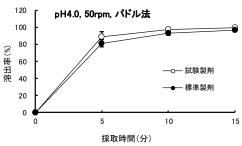
回 転 数: 50rpm

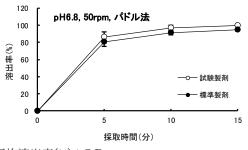
試験製剤: メマンチン塩酸塩錠5mg「トーワ」

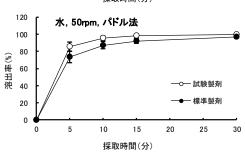
検 体 数: n=12 試 験 法: パドル法

標準製剤: メマンチン塩酸塩錠20mg「トーワ」









平均溶出率(%)±S.D.

### ①同等性の判定基準及び判定結果(平均溶出率)

	(中海) (中海) (中海) (中海) (中海) (中海) (中海) (中海)									
試験条件		判定 平均溶片		出率(%)	同等性の判定基準	和中				
武物央	<b>余件</b>	時間(分)	試験製剤	標準製剤		判定				
	pH1.2	15	99.7	100.4		適				
パドル法	pH4.0	15	99.4	96.5	15 分以内に平均 85%以	適				
50rpm	pH6.8	15	99.9	94.9	上溶出	適				
	水	15	98.2	92.0		適				

#### ②同等性の判定基準及び判定結果 (試験製剤の個々の溶出率)

	0.,	•	1 17	1 47 - 111771 1 1 1 1 1		10111	
試験	条件	判定 時間 (分)	(a) 最小値~ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数		判定
	pH1.2	15	98.3~101.0	84.7~114.7	0	最終比較時点における個々 の溶出率について、試験製	適
パドル法	pH4.0	15	97.1~102.7	84.4~114.4	0	別の平均溶出率±15%の範	
50rpm	pH6.8	15	96.3~101.7	84.9~114.9		囲を超えるものが12個中1	適
	水	15	95.9~100.4	83.2~113.2	^	個以下で、±25%の範囲を 超えるものがない	適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。 従って、メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」と、標準製剤(メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」) は、生物学的に同等とみなされた。

#### メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」 17)

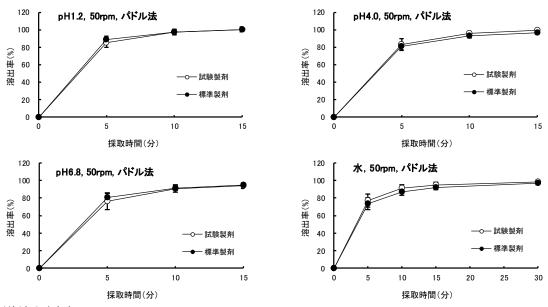
メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性 試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)(以下、ガイドライン)に 従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたメマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」を標準製剤と して溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラ インにより B 水準に該当した。

#### <測定条件>

検 体 数: n=12 試 験 液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回 転 数: 50rpm

試 験 法: パドル法 標準製剤: メマンチン塩酸塩錠20mg「トーワ」 試験製剤: メマンチン塩酸塩錠10mg「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

#### ①同等性の判定基準及び判定結果(平均溶出率)

	(1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1) (1)									
試験条件		判定時間	平均溶片	出率(%)	同等性の判定基準	判定				
記入物央	(分)		試験製剤	標準製剤	円寺住の刊足基準	刊化				
pH1.5	pH1.2	15	100.5	100.4		適				
パドル法	pH4.0	15	99.4	96.5	  15 分以内に平均 85%以	適				
50rpm	pH6.8	15	94.0	94.9	上溶出	適				
	水	15	94.8	92.0		適				

#### ②同等性の判定基準及び判定結果(試験製剤の個々の溶出率)

	⑤内存在少月花盆中次0月花相水(FM次次升)。								
試験	条件	判定 時間 (分)	(a) 最小値~ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数		判定		
	pH1.2	15	96.6~104.1	85.5~115.5	0	最終比較時点における個々の溶出家について、計野制	適		
パドル法	pH4.0	15	97.9~101.8	84.4~114.4	^	の溶出率について、試験製 剤の平均溶出率±15%の範	適		
50rpm	pH6.8	15	87.6~97.1	79.0~109.0	0	囲を超えるものが 12 個中 1	適		
	水	15	87.3~98.3	79.8~109.8	^	個以下で、±25%の範囲を 超えるものがない	適		

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。 従って、メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」と、標準製剤(メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」)は、生物学的に同等とみなされた。

#### メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」58)

メマンチン塩酸塩錠 20 mg 「トーワ」について、「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 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

#### <測定条件>

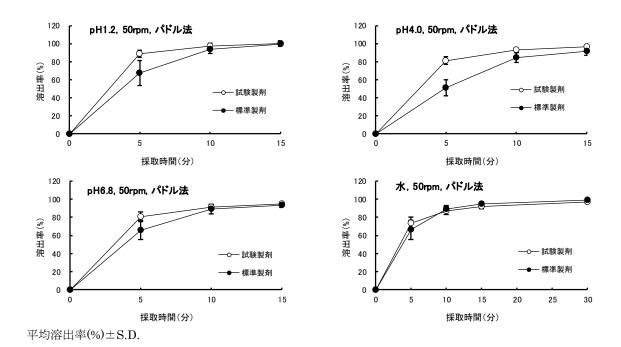
試 験 液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回 転 数: 50rpm

試験製剤: メマンチン塩酸塩錠20mg「トーワ」

検 体 数: n=12 試 験 法: パドル法

標準製剤: メマリー錠20mg



類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定	平均溶	出率(%)	おいはの割合は海	和中			
武學外	₹1 <del>11</del>	時間 (分)	試験製剤	標準製剤	類似性の判定基準	判定			
r	pH1.2	15	100.4	99.6		適			
パドル法	pH4.0	15	96.5	91.5	15 分以内に平均 85%以	適			
50rpm	pH6.8	15	94.9	93.6	上溶出	適			
	水	15	92.0	94.4		適			

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。 従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」は標準 製剤との生物学的同等性が確認された。

#### 16.8 その他

#### 〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」、メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」〉

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」及びメマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」は、メマンチ ン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同 等とみなされた。18),19)

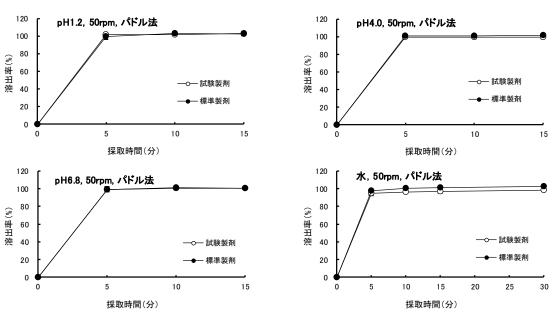
#### メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」 18)

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」について、「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)(以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」を標準 製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガ イドラインにより D水準に該当した。

#### <測定条件>

試 験 液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 検 体 数: n=12 回 転 数: 50rpm

試 験 法: パドル法 標準製剤: メマンチン塩酸塩OD錠20mg「トーワ」 試験製剤: メマンチン塩酸塩OD錠5mg「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

#### ①同等性の判定基準及び判定結果(平均溶出率)

試験条件		判定時間	平均溶	出率(%)	日体体の判決甘油	和中				
武顺	(分)		試験製剤	標準製剤	同等性の判定基準	判定				
	pH1.2	15	102.8	102.4		適				
パドル法	pH4.0	15	99.3	102.0	15 分以内に平均 85%以上	適				
50rpm	pH6.8	15	100.7	100.7	溶出	適				
	水	15	96.5	101.1		適				

②同等性の判定基準及び判定結果(試験製剤の個々の溶出率)

試験	条件	判定 時間 (分)	(a) 最小値~ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の 判定基準	判定
	pH1.2	15	100.4~105.7	87.8~117.8	0	最終比較時点における個々 の溶出率について、試験製	適
パドル法	pH4.0	15	96.5~102.1	84.3~114.3	0	剤の平均溶出率±15%の範	\ <del>-\-\-</del>
50rpm	pH6.8	15	97.9~103.4	85.7~115.7	0	囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を	適
-	水	15	93.7~98.0	81.5~111.5	0	超えるものがない	適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。 従って、メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg 「トーワ」と、標準製剤(メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg 「トーワ」)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「トーワ」 19)

メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」について、「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)(以下、ガイドライン)に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたメマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより A 水準に該当した。

#### <測定条件>

試 験 液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

回 転 数: 50rpm

試験製剤: メマンチン塩酸塩OD錠10mg「トーワ」

検 体 数: n=12 試 験 法: パドル法

標準製剤: メマンチン塩酸塩OD錠20mg「トーワ」

- 試験製剤

標準製剤

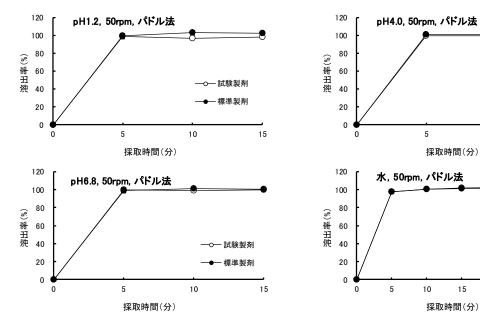
- 試験製剤

- 標準製剤

25

30

20



平均溶出率(%)±S.D.

#### ①同等性の判定基準及び判定結果(平均溶出率)

31771= 177=177=177=177								
= b m/s for tal		判定	平均溶	出率(%)		start <del>- L-</del>		
試験	条件	時間(分)	試験製剤	標準製剤	同等性の判定基準	判定		
	pH1.2	15	97.8	102.4		適		
パドル法	pH4.0	15	99.6	102.0	15 分以内に平均 85%以上	適		
50rpm	pH6.8	15	99.4	100.7	溶出	適		
	水	15	102.1	101.1		適		

# ②同等性の判定基準及び判定結果(試験製剤の個々の溶出率)

試験	条件	判定時間(分)	(a) 最小値~ 最大値(%)	(b) 平均溶出率 ±15%の 範囲(%)	(a)が (b)を 超えた数	同等性の 判定基準	判定
	pH1.2	15	96.2~99.0	82.8~112.8		最終比較時点における個々 の溶出率について、試験製	適
パドル法	pH4.0	15	98.6~100.4	84.6~114.6	_	剤の平均溶出率±15%の範	適
50rpm	рН6.8	15	97.7~100.8	84.4~114.4	0	囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を	適
	水	15	100.9~103.8	87.1~117.1	0	超えるものがない	適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。 従って、メマンチン塩酸塩 OD 錠 10 mg 「トーワ」と、標準製剤(メマンチン塩酸塩 OD 錠 20 mg 「トーワ」)は、生物学的に同等とみなされた。

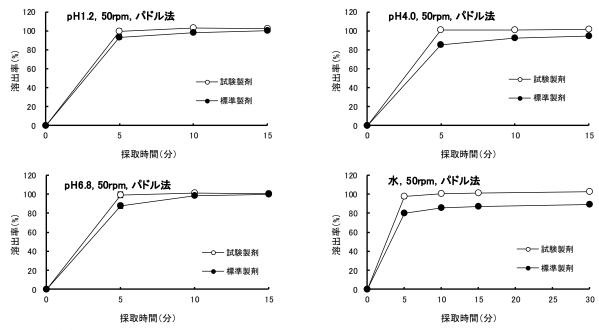
# メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」 59)

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20 mg 「トーワ」について、「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 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン)に従い溶出試験を行った。

#### <測定条件>

試験 液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 検 体 数: n=12 回転数: 50rpm 試験法: パドル法

試験製剤: メマンチン塩酸塩OD錠20mg「トーワ」 標準製剤: メマリーOD錠20mg



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定			新い作 v 和 今 井 洙	和中
		時間(分)	試験製剤	標準製剤	類似性の判定基準	判定
pН	pH1.2	15	102.4	100.1		適
パドル法	pH4.0	15	102.0	94.5	15 分以内に平均 85%以上	適
50rpm	pH6.8	15	100.7	99.9	溶出	適
	水	15	101.1	86.7		適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。 従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

# 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

〈メマンチン塩酸塩錠 5mg「トーワ」〉

14 錠[14 錠×1 : PTP]

56 錠 [14 錠×4:PTP]

100錠[バラ]

〈メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」〉

14 錠[14 錠×1:PTP]

56 錠「14 錠×4:PTP]

100錠[バラ]

〈メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」〉

28 錠 [14 錠×2:PTP]

56 錠 [14 錠×4:PTP]

100錠[バラ]

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」〉

14 錠 [14 錠×1:PTP]

56 錠 [14 錠×4:PTP]

100 錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」〉

14 錠[14 錠×1:PTP]

56 錠「14 錠×4:PTP〕

100 錠 [バラ、乾燥剤入り]

〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」〉

28 錠 [14 錠×2:PTP]

56 錠 [14 錠×4:PTP]

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

販売名	包装形態	材質	
メマンチン塩酸塩錠	PTP 包装	PTP :ポリ塩化ビニル、アルミ箔	
5mg/10mg/20mg「トーワ」	バラ包装	瓶、蓋:ポリエチレン	
	PTP 包装	PTP :ポリ塩化ビニル、アルミ箔	
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」		ピロー:アルミニウム・ポリエチレンラミネート	
omg/romg/20mg	バラ包装	瓶、蓋:ポリエチレン	

#### 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

#### 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: 30 mL/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 10 mg 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

#### 17.1.1 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 <math>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、<math>10mg/日及び 15mg/日をそれぞれ順に <math>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。

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 10 mg/日群で 29.9%(32/107 例)、メマンチン塩酸塩 <math>20 mg/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 10 mg/日群で体重減少 3.7%(4/107 例)、メマンチン塩酸塩 <math>20 mg/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。20),21)

#### 17.1.2 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 <math>15mg/日を 21 週間投与後、20mg/日を <math>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。

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 20 mg/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 20 mg/日群は 24 週間にわたってプラセボ群を上回った。

及 1 24 通 及 0 DID 9 0 7 7 一 7 及 旧重				
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	$-0.65 \pm 9.74$	4.53	
プラセボ群	175	$-5.18 \pm 11.66$	_	

投与 24 週後の SIB-J のスコア変化量

注 2) [メマンチン塩酸塩 20 mg/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 20 mg/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)。

投与群	n	24 週後(mean±SD)	平均値の差 <sup>注3)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	190	$4.47\!\pm\!1.07$	-0.11
プラセボ群	177	$4.58\!\pm\!1.01$	

投与 24 週後の Modified CIBIC plus-J

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。 $^{22),23)}$ 

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

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 20 mg/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)。

注 1) [24 週後の値] - [0 週の値] (mean±SD)

#### 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 <sup>注4)</sup>	変化量の差 <sup>注 5)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	$0.9\!\pm\!0.67$	3.4
プラセボ群	196	$-2.5 \pm 0.69$	_

- 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 <sup>注6)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	$4.41\!\pm\!0.074$	-0.25
プラセボ群	196	$4.66\!\pm\!0.075$	_

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-ADL<sub>19</sub> 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-ADL<sub>19</sub> 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 <sup>注 8)</sup>
メマンチン塩酸塩 20mg/日群	198	$-2.0 \pm 0.50$	1.4
プラセボ群	197	$-3.4 \pm 0.51$	_

- 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。 $^{24,25)}$ 

#### 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

#### 17.2.1 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。26),27)

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					
		0週からの変化量 <sup>注9)</sup>	変化量の差 <sup>注 10)</sup>		
投与群	n	最小二乗平均値	最小二乗平均値		
		[95%信頼区間]	[95%信頼区間]		
メマンチン塩酸塩 20mg/日併用群	0.01	-1.34	0.81		
グマンノン塩酸塩 ZOIIIg/口所用件	261	[-2.33, -0.35]	[-0.56, 2.19]		
プラセボ併用群	900	-2.15			
ノノビが肝神	266	[-3.13, -1.18]			

注 9) [最終評価時点の値] - [0週の値]

# 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 該当しない

# (7) その他

該当資料なし

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]

<sup>※</sup>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)。

# 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

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又は効果等は、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

#### 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。28)

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 18.2 NMDA 受容体チャネルに対する阻害作用及び特性

- **18.2.1** 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(*in vitro*)。<sup>29)</sup>
- 18.2.2 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 (invitro)。 $^{30}$
- 18.2.3 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  $IC_{50}$  値付近ではほとんど影響しなかった( $in\ vitro$ )。  $^{31)}$

#### 18.3 学習障害抑制作用

- 18.3.1 ラット海馬へのアミロイド  $\beta$  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。 $^{32}$ )
- 18.3.2 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。<sup>33)</sup>
- 18.3.3 正常ラットに高用量 (腹腔内 10 mg/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。 $^{34)}$

#### (3) 作用発現時間·持続時間

該当資料なし

# Ⅷ. 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

「WI. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

#### 16.1.1 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 (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<sub>1/2</sub>) 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。<sup>2)</sup>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)	$egin{array}{c} t_{1/2} \ (hr) \end{array}$
		(IIg/IIIL)	(111)	(IIg III/IIIL)	(111)
5mg	6	$6.86 \!\pm\! 0.66$	$5.3 \!\pm\! 2.1$	$489.4 \pm 51.0$	$55.3 \pm 6.4$
10mg	6	$12.18 \pm 1.68$	$5.3 \pm 1.6$	$1,091.7 \pm 172.7$	$63.1 \pm 11.8$
20mg	6	$28.98 \pm 3.65$	$6.0 \pm 3.8$	$2,497.6 \pm 482.8$	$71.3 \pm 12.6$

 $(mean \pm SD)$ 

#### (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。3)

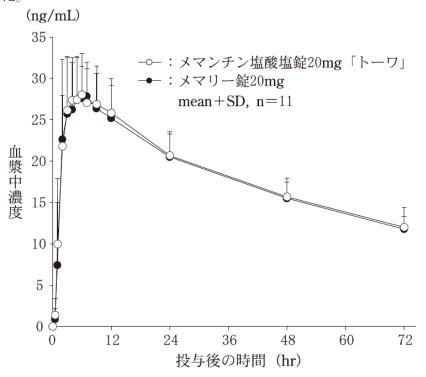
#### 16.1.2 反復投与

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  $64.8\sim69.8$ ng/mL、20mg/日群で  $112.9\sim127.8$ ng/mL であった。4

#### 16.1.3 生物学的同等性試験

#### 〈メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」〉

メマンチン塩酸塩錠 20 mg「トーワ」とメマリー錠 20 mg 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 20 mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、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。5)



	判定バ	ペラメータ	参考パラメータ	
	$\mathrm{AUC}_{0\text{-}72\mathrm{h}}$	Cmax	Tmax	$t_{1/2}$
	(ng · hr/mL)	(ng/mL)	(hr)	(hr)
メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」	$1333 \pm 166$	$30.05 \pm 5.20$	$6.00 \pm 3.41$	65.8±26.0
メマリー錠 20mg	$1315 \pm 172$	$30.14 \pm 5.93$	$4.82 \pm 1.89$	$66.7\!\pm\!28.7$

 $(\text{mean} \pm \text{SD}, \text{n=11})$ 

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。

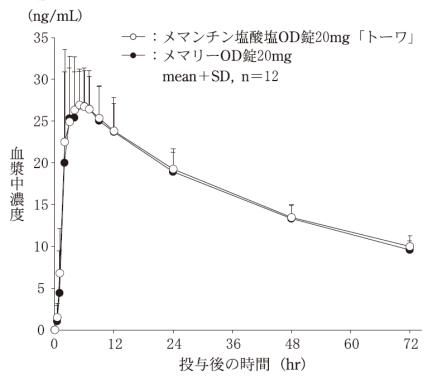
両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	$\mathrm{AUC}_{0 ext{-}72\mathrm{h}}$	Cmax
平均値の差	$\log(1.0151)$	$\log(1.0024)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9996) \sim \log(1.0309)$	$\log(0.9535) \sim \log(1.0537)$

#### 〈メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」〉

メマンチン塩酸塩 OD 錠 20 mg「トーワ」とメマリーOD 錠 20 mg 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 20 mg)健康成人男子に絶食単回経口投与(水なしで服用及び水で服用)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、いずれも  $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。60

#### (1) 水なしで服用



	判定バ	ペラメータ	参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72h</sub> (ng • hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$egin{array}{c} \mathbf{t}_{1/2} \ (\mathbf{hr}) \end{array}$
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」	$1205\!\pm\!152$	$28.66 \pm 5.96$	$4.58 \pm 1.56$	51.00±8.42
メマリーOD 錠 20mg	$1184 \pm 152$	$28.70 \pm 5.69$	$4.67\!\pm\!1.67$	$49.80 \pm 10.09$

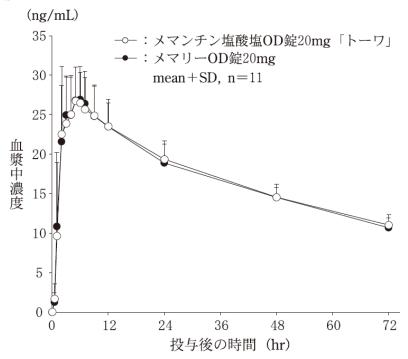
 $(\text{mean} \pm \text{SD}, \text{n}=12)$ 

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-72h</sub>	Cmax
平均値の差	$\log(1.0177)$	$\log(0.9975)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9926) \sim \log(1.0435)$	$\log(0.9671) \sim \log(1.0288)$

# (2)水で服用



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-72h</sub> (ng • hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$egin{array}{c} \mathbf{t}_{1/2} \ (\mathbf{hr}) \end{array}$
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」	$1239 \pm 151$	$28.24 \pm 4.82$	4.18±1.66	$61.3 \pm 15.2$
メマリーOD 錠 20mg	$1229\!\pm\!125$	$28.21 \pm 4.24$	$5.45 \pm 2.84$	$62.9 \pm 26.1$

 $(\text{mean} \pm \text{SD}, \text{n=}11)$ 

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び90%信頼区間

パラメータ	AUC <sub>0-72h</sub>	Cmax
平均値の差	$\log(1.0086)$	$\log(0.9993)$
平均値の差の 90%信頼区間	$\log(0.9792) \sim \log(1.0390)$	$\log(0.9670) \sim \log(1.0327)$

#### (3) 中毒域

「WII. 10. 過量投与」の項参照

# (4) 食事・併用薬の影響

# 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)・トリアムテレン(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(外国人データ)。 15 [10.2 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

販売名	kel		
メマンチン塩酸塩	0.01171±0.00347hr <sup>-1</sup>		
錠 20mg「トーワ」5)	(健康成人男子、絶食単回経口投与) 水なしで服用 水で服用 水で服用		
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」 <sup>6)</sup>	0.01387±0.00182hr·1 (健康成人男子、絶食単回経口投与)	0.01187±0.00257hr·1 (健康成人男子、絶食単回経口投与)	

#### (4) クリアランス

「WI. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

(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) 血液一脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液一胎盤関門通過性

「WI. 5. (5) その他の組織への移行性」及び「WI. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」及び「VII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

# (4) 髄液への移行性

#### 16.3.1 脳脊髄液への移行性

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。4

#### (5) その他の組織への移行性

#### 16.3.2 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。<sup>2)</sup>

# <参考> (ラット、ウサギ)

# 

ラットに <sup>14</sup>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。<sup>7)</sup>

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。8)

また、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。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。 $^{9,10}$  [9.5、9.6 参照]

#### (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

16.4.1 高齢男性にメマンチン塩酸塩 20 mg 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。 $^{11)}$ 

# (2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

16.4.2 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( $1\mu \mod L$ )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( $in \ vitro$ )。12)

#### (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

#### 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  $^{14}$ 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  $83.2\pm11.7\%$ であり、糞中への累積排泄率は 7 日後までに  $0.54\pm0.41\%$ であった(外国人データ)。 $^{13}$ 

# 8. トランスポーターに関する情報

「WII. 7. (2) 併用注意」の項参照

# 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

# 16.6.1 腎機能障害患者での体内動態

本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下する程度に応じて、本剤の  $t_{1/2}$  の延長と AUC の 増大が認められている。 $^{14}$  [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

7(1/19/10/10/10/10/10/10/10/10/10/10/10/10/10/					
腎機能(Ccr)	正常者	軽度障害患者	中等度障害患者	高度障害患者	
月/成化(CCI)	(Ccr>80)	$(50 \leq \text{Ccr} \leq 80)$	$(30 \leq \text{Ccr} < 50)$	$(5 \leq \text{Ccr} < 30)$	
n	6	6	6	7	
平均 Ccr(推定值)	91.1	62.7	40.9	19.1	
(mL/min)	31.1	02.7	40.3	19.1	
Cmax (ng/mL)	$12.66 \pm 2.14$	$17.25 \pm 3.94$	$15.76 \pm 3.70$	$15.83 \pm 0.62$	
AUC (ng · hr/mL)	$1,046 \pm 82$	$1,640 \pm 180$	$2,\!071\!\pm\!531$	$2,437 \pm 451$	
$\mathbf{t}_{1/2}$ (hr)	$61.2 \!\pm\! 7.5$	$83.0 \pm 17.0$	$100.1 \pm 16.3$	$124.3 \pm 21.0$	
CL/F (mL/min)	$133.0 \pm 9.6$	$85.3 \pm 8.8$	$70.4\!\pm\!17.0$	$58.6 \pm 11.3$	
CLr (mL/min)	$82.2 \pm 19.8$	$62.1 \pm 10.9$	$42.1 \pm 9.0$	$28.5\!\pm\!12.2$	
_				(mean +SD)	

 $(mean \pm SD)$ 

# 11. その他

該当資料なし

# Ⅲ. 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	ドパミン作動薬の作用を	本剤の NMDA(N-メチル-D-アス			
レボドパ等	増強させるおそれがあ	パラギン酸)受容体拮抗作用が、			
	る。	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	機序は不明である。			
[16.7 参照]	血中濃度を低下させる。				
腎尿細管分泌(カチオン輸送系)	本剤の血中濃度が上昇す	本剤は一部が尿細管分泌(カチオ			
により排泄される薬剤	るおそれがある。	ン輸送系) により排泄されるため、			
シメチジン等		同じ輸送系を介する薬剤と競合す			
		る可能性がある。			
尿アルカリ化を起こす薬剤 1)	本剤の血中濃度が上昇す	尿のアルカリ化により、本剤の尿			
アセタゾラミド等	るおそれがある。	中排泄率が低下するため。			
[9.1.2、16.5 参照]					
NMDA 受容体拮抗作用を有する	相互に作用を増強させる	両薬剤とも NMDA 受容体拮抗作			
薬剤	おそれがある。	用を有するため。			
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					

# 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)

(解説)

11.1.6 PMDA において、メマンチン塩酸塩製剤で国内症例が集積し、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

メマンチン塩酸塩製剤の使用上の注意改訂に関する通知が発出され、完全房室ブロック、高度な洞 徐脈等の徐脈性不整脈に関する注意を追加した。

(令和2年6月16日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づく改訂)

# (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
	めまい、頭痛	傾眠、不眠、徘徊、不穏、易	歩行障害、不随意運動(振戦、
精神神経系		怒性、不安	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	
月順		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	
1月7 <u>1</u> 2百分		痢、便失禁	
循環器	血圧上昇	血圧低下、上室性期外収縮	
	血糖値上昇、転倒、	貧血、倦怠感、発熱、コレス	脱力感
その他	浮腫、体重減少、	テロール上昇、トリグリセリ	
	CK 上昇	ド上昇	

#### 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

#### 〈製剤共通〉

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。

#### 〈OD 錠〉

- 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

「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

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

# 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)

注)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

3年(錠 5mg/10mg/20mg) 5年(OD 錠 5mg/10mg/20mg)

#### 3. 包装状態での貯法

室温保存

# 4. 取扱い上の注意

# 20. 取扱い上の注意

〈OD 錠〉

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。

#### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有

くすりのしおり:有

その他の患者向け資材: メマンチン OD 錠/錠「トーワ」を服用される方とご家族・介護者の方へ (「X III. 2. その他の関連資料」の項参照)

# 6. 同一成分·同効薬

メマリー錠 5mg/10mg/20mg・OD 錠 5mg/10mg/20mg・ドライシロップ 2%

#### 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 錠5mg「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00328000	1 24 1.	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 錠 10mg「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00329000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 錠 20mg「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00330000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00237000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD錠10mg「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00236000	2020年6月19日	2020年6月19日
メマンチン塩酸塩 OD錠20mg「トーワ」	2020年2月17日	30200AMX00235000	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 錠5mg「トーワ」	1190018F1090	1190018F1090	127885901	622788501
メマンチン塩酸塩 錠 10mg「トーワ」	1190018F2097	1190018F2097	127886601	622788601
メマンチン塩酸塩 錠 20mg「トーワ」	1190018F3093	1190018F3093	127887301	622788701
メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	1190018F4197	1190018F4197	127888001	622788801
メマンチン塩酸塩 OD錠10mg「トーワ」	1190018F5193	1190018F5193	127889701	622788901
メマンチン塩酸塩 OD錠20mg「トーワ」	1190018F6190	1190018F6190	127890301	622789001

# 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。

# X I. 文献

#### 1. 引用文献

電子添文の主要文献

- 1) Freudenthaler S,et al.: Br J Clin Pharmacol. 1998; 46(6): 541-546
- 2) 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)
- 3) 大和田 康子ほか:新薬と臨床. 2014;63(3):374-378
- 4) 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)
- 5) 社内資料:生物学的同等性試験(錠 20mg)
- 6) 社内資料:生物学的同等性試験(OD錠 20mg)
- 7) ラットにおける <sup>14</sup>C-標識体を用いた臓器への分布 (メマリー錠: 2011 年 1 月 21 日承認、申請 資料概要 2.6.4.4)
- 8) ラットにおける <sup>14</sup>C-標識体を用いた脳内濃度 (メマリー錠:2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.4.4)
- 9) ウサギにおける <sup>14</sup>C-標識体を用いた胎盤胎児移行性 (メマリー錠: 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.4.4)
- 10) ラットにおける <sup>14</sup>C-標識体を用いた乳汁中への移行(メマリー錠: 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.6.4.6)
- 11) 高齢者における尿中排泄物 (メマリー錠:2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 12) 酵素による代謝と酵素阻害 (メマリー錠:2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 13) 外国人における排泄率 (メマリー錠: 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.1.2)
- 14) 腎機能障害患者における薬物動態の検討 (メマリー錠: 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.8)
- 15) メマンチン塩酸塩とヒドロクロロチアジド・トリア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)
- 16) 社內資料:生物学的同等性試験(錠5mg)
- 17) 社内資料:生物学的同等性試験(錠10mg)
- 18) 社内資料:生物学的同等性試験(OD 錠 5mg)
- 19) 社内資料:生物学的同等性試験(OD錠 10mg)
- 20) 北村 伸ほか: 老年精神医学雑誌. 2011; 22(4): 453-463
- 21) 国内第Ⅱ相試験における副作用 (メマリー錠: 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.19)
- 22) 中村 祐ほか: 老年精神医学雑誌. 2011; 22(4): 464-473
- 23) 国内第Ⅲ相試験における副作用 (メマリー錠: 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.20)
- 24) Tariot PN,et al.: JAMA. 2004; 291(3): 317-324
- 25) 海外第Ⅲ相試験における副作用 (メマリー錠: 2011 年 1 月 21 日承認、申請資料概要 2.7.6.25)
- 26) 中村 祐ほか: Geriat Med. 2016; 54(11): 1147-1158
- 27) 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:2020年9月23日、再審査報告書)
- 28) 薬理試験の考察及び結論(メマリー錠:2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.2.6)
- 29) 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)
- 30) Parsons CG, et al.: Neuropharmacology. 1993; 32(12): 1337-1350
- 31) Frankiewicz T,et al.: Br J Pharmacol. 1996; 117(4): 689-697
- 32) Nakamura S,et al.: Eur J Pharmacol. 2006; 548(1-3): 115-122
- 33) Zajaczkowski W, et al.: Neuropharmacology. 1997; 36(7): 961-971
- 34) Misztal M, et al.: Behav Pharmacol. 1995; 6:550-561

その他の主要文献

35) 社内資料:加速試験(錠5mg)

- 36) 社内資料:無包装状態における安定性試験(錠5mg)
- 37) 社内資料:加速試験(錠10mg)
- 38) 社内資料:無包装状態における安定性試験(錠 10mg)
- 39) 社内資料:分割後の安定性試験(錠 10mg)
- 40) 社内資料:加速試験(錠 20mg)
- 41) 社内資料:無包装状態における安定性試験(錠 20mg)
- 42) 社内資料:分割後の安定性試験(錠 20mg)
- 43) 社内資料:加速試験(OD 錠 5mg)
- 44) 社内資料:長期保存試験(OD錠5mg)
- 45) 社内資料:無包装状態における安定性試験(OD錠 5mg)
- 46) 社内資料:加速試験(OD錠 10mg)
- 47) 社内資料:長期保存試験(OD錠 10mg)
- 48) 社内資料:無包装状態における安定性試験(OD錠 10mg)
- 49) 社内資料:加速試験(OD錠 20mg)
- 50) 社内資料:長期保存試験 (OD 錠 20mg)
- 51) 社内資料:無包装状態における安定性試験(OD錠 20mg)
- 52) 社内資料:製品試験;溶出試験(錠5mg)
- 53) 社内資料:製品試験;溶出試験(錠10mg)
- 54) 社内資料:製品試験;溶出試験(錠20mg)
- 55) 社内資料:製品試験;溶出試験(OD錠5mg)
- 56) 社内資料:製品試験;溶出試験(OD錠10mg)
- 57) 社内資料:製品試験;溶出試験(OD錠20mg)
- 58) 社内資料:生物学的同等性試験;溶出試験(錠 20mg)
- 59) 社内資料:生物学的同等性試験;溶出試験(OD錠 20mg)
- 60) 社内資料:粉砕後の安定性試験
- 61) 社内資料:崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験
- 62) 社内資料:自動分包機落下試験(湯山製作所製)(OD錠 5mg/10mg/20mg)
- 63) 社内資料:自動分包機落下試験 (タカゾノ製) (OD 錠 5mg/10mg/20mg)

#### 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

該当資料なし

#### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

# ХⅢ. 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 60)

#### メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」

メマンチン塩酸塩錠 10mg「トーワ」は、メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」と有効成分及び添加物の組成比が等しいことから、粉砕後の安定性についてはメマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」の結果を参照すること。

# メマンチン塩酸塩錠 5mg/20mg「トーワ」 メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」

#### ■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

散光

条件: 25℃、60%RH、1000lx (1 箇月後の時点で累計 40 万 lx・hr 以上、3 箇月後の時点で 累計 120 万 lx・hr 以上)

保存形態:開放シャーレをラップで覆う。

# ■ 結果

販売名	保存 条件	試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
メマンチン塩酸塩錠		外観	白色の 粉末*1	白色の 粉末*1	白色の 粉末*1
5mg「トーワ」		含量(%)	98.3	98.7	98.7
		残存率(%)	100.0	100.4	100.4
メマンチン塩酸塩錠		外観	白色の 粉末* <sup>2</sup>	白色の 粉末* <sup>2</sup>	白色の 粉末* <sup>2</sup>
20mg「トーワ」		含量(%)	99.4	99.1	99.2
		残存率(%)	100.0	99.7	99.8
メマンチン塩酸塩 OD 錠	散光	外観	淡赤白色の 粉末	淡赤白色の 粉末	淡赤白色の 粉末
5mg「トーワ」		含量(%)	101.3	102.5	103.3
C		残存率(%)	100.0	101.2	102.0
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」		外観	淡黄白色の 粉末	淡黄白色の 粉末	淡黄白色の 粉末
		含量(%)	101.6	102.8	101.7
		残存率(%)	100.0	101.2	100.1
シーンズン(佐藤佐 OD 炉		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」		含量(%)	101.3	102.7	101.6
Zonig ' [' ' ' ]		残存率(%)	100.0	101.4	100.3

\*1: 淡赤色のフィルム片が混在 \*2: 白色のフィルム片が混在

# (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 61)

#### ■方法

- ①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯(55<sup> $\odot$ </sup>)または室温水を 20mL 吸い取る。
- ②5分間放置後、シリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度5分間放置し、同様の操作を行う。
- ③崩壊しない場合は、錠剤を軽くつぶしたものについて①~②の作業を行う。
- ④チューブに取りつけ、流速約  $2\sim3 \text{mL}$ /秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20 mL を シリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

#### ■ 試験器具・機器

チューブ:ニューエンテラルフィーディングチューブ(長さ:120cm)

シリンジ: ニプロカテーテル用シリンジ 50mL サイズ

# ■結果

販売名	試験項目	結果
双元石 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	时	水(約 55℃)
	崩壊性	5分で崩壊した
メマンチン塩酸塩錠	通過性	8Fr チューブ:抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
5mg「トーワ」	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH 7.8
メマンチン塩酸塩錠	崩壊性	5分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ:抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
10mg「トーワ」	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH 7.3
	崩壊性	5分で崩壊した
メマンチン塩酸塩錠 20mg「トーワ」	通過性	8Fr チューブ:抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH 7.3

販売名	試験項目	結果		
「	武 映 垻 日	水(約 55℃)	室温水	
メマンチン塩酸塩 OD 錠	崩壊性	5分で崩壊した		
	通過性	8Fr チューブ:抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)		
5mg「トーワ」	残存	ほとん。	どなし	
	懸濁液 pH	pH 7.5	pH 6.9	
メマンチン塩酸塩 OD 錠	崩壊性	5分で崩壊した		
	通過性	8Fr チューブ:抵抗なくチューブを通過する   全量を押し出せる)		
10mg「トーワ」	残存	ほとんどなし		
	懸濁液 pH	pH 7.2	pH 6.8	
	崩壊性	5分で崩壊した		
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」	通過性	8Fr チューブ:抵抗なくチューブを通過する (全量を押し出せる)		
	残存	ほとん。	どなし	
	懸濁液 pH	pH 7.3	pH 6.9	

#### 2. その他の関連資料

東和薬品株式会社 製品情報ホームページ

https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php

# 自動分包機落下試験

1) 湯山製作所製 全自動錠剤分包機(YS-TR-260FDS II) 62)

検 体: メマンチン塩酸塩 OD 錠 5 mg/10 mg/20 mg「トーワ」を Initial 及び加湿条件(25 % 75 % RH、

7日間)下で保存したもの

試験方法:各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷のか

かりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定:目視による割れ・欠けの有無

結果:

メマンチン塩酸塩 OD	1 包あたり 5 錠包装		
錠 5mg「トーワ」	最上段	最下段	
Initial	0/50包	0/50包	
25℃75%RH・7 日間	0/50包	0/50包	
メマンチン塩酸塩 OD	1包あたり5錠包装		
錠 10mg「トーワ」	最上段	最下段	
Initial	0/50包	0/50包	
25℃75%RH・7 日間	0/50包	0/50包	
メマンチン塩酸塩 OD	1 包あたり	5 錠包装	
錠 20mg「トーワ」	最上段	最下段	
Initial	0/50包	_*	

(1 包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

\*:検体が不足していたため、試験を省略した

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg/10mg/20mg 「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

# 2) タカゾノ製 全自動錠剤分包機(ESER 128HS-GP) <sup>63)</sup>

検 体:メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg/10mg/20mg「トーワ」を Initial 及び加湿条件(25℃75%RH、7 日間)下で保存したもの

試験方法:各検体について、ローターカセットで一番負荷がかかると考えられる最上段及び負荷のか

かりにくいと考えられる最下段に装着した。

判 定:目視による割れ・欠けの有無

結果:

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5mg「トーワ」	1包あたり1錠包装		1包あたり5錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25℃75%RH・7 日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
メマンチン塩酸塩 OD 錠 10mg「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1包あたり5錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包
25℃75%RH・7 日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包*1
メマンチン塩酸塩 OD 錠 20mg「トーワ」	1 包あたり 1 錠包装		1包あたり5錠包装	
	最上段	最下段	最上段	最下段
Initial	0/50包	0/50包	0/50包	0/31包
25℃75%RH・7 日間	0/50包	0/50包	0/50包	0/50包*2

(1包中割れ・欠けが目視で認められた錠剤数/分包数)

\*1:50 包目のみ1包3錠包装で実施 \*2:50 包目のみ1包1錠包装で実施

メマンチン塩酸塩 OD 錠 5 mg/10 mg/20 mg「トーワ」は加湿の有無に関わらず、全ての条件で割れ・欠けを認める検体はなかった。

# 各自動分包機における留意事項:

口腔内崩壊錠についてはわずかではあるが粉立ちが避けられない。定期的なローターカセット内外の清掃が必要と考えられ、落下の衝撃を少なくするためにも、ローターカセット位置は下段を使用することが望ましい。

製造販売元

# 東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号