

ドネペジルの使い方と留意すべき点

循環器系との関連を踏まえて どう治療を継続するか

加藤 貴雄

はじめに

ドネペジルはアルツハイマー型認知症に対する唯一の治療薬として本邦でも広く用いられており、様々な循環器系合併症を有する高齢者に本薬が処方されることも多い。したがって、集積された副作用報告の中に循環器系の事象も散見されるが、これらがドネペジルによるものかどうかを正確に判別するのは困難で、合併症の症状の一つと考えられるものも少なくない。

一方、薬剤による循環器系の副作用として近年世界的に注意が喚起されているものに、心電図QT時間の延長とそれに伴うTorsades de

pointes と呼ばれる重症不整脈の誘発がある。

ドネペジルに關しても少数例ながらQT延長が報告されていることを受けて、2001年に使用上の注意の「その他の副作用」の項に「QT延長」が追記され、2006年には「重要な基本的注意と重大な副作用」の項が表①のように改訂されている¹⁾。

ドネペジル塩酸塩による心電図変化

表①には徐脈や心ブロックと並んでQT延長が挙げられているが、ドネペジルは臨床用量ではK電流抑制作用をほとんど有していないので、

①ドネペジル塩酸塩の使用上の注意（抜粋）

重要な基本的注意

（１）本剤の投与により、徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、QT延長等があらわれることがあるので、特に心疾患（心筋梗塞、弁膜症、心筋症等）を有する患者や電解質異常（低カリウム血症等）のある患者等では、重篤な不整脈に移行しないよう観察を十分に行うこと。

重大な副作用

１）失神、徐脈、心ブロック、QT延長、心筋梗塞、心不全：失神、徐脈、心ブロック（洞房ブロック、房室ブロック）、QT延長、心筋梗塞、心不全があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

とくに他剤に比してQT延長のリスクが高いという認識はない。しかし、アセチルコリンエステラーゼ阻害を主作用とすることから、副交感神経系亢進により徐脈を惹起し二次的にQT延長をきたす可能性は完全には除外できない。

そこでドネペジルのQT間隔に及ぼす影響を客観的に評価するために、第 相試験における記録品質のよい心電図を収集し、盲検化した後に心電図指標値を詳細に計測した成績の一部を以下に示す。

ドネペジル塩酸塩の

心電図に及ぼす影響の検討

【対象と方法】

日本人健康成人男子を対象として行われたドネペジルの臨床第 相試験（001…単回投与試験および003…長期投与試験）において記録された計432枚の心電図を計測に用いた。

臨床情報を盲検化した心電図を、循環器専門

医3名により詳細に計測した。QT間隔は接線法により計測し、QTc (Bazett、Fridencia、Framingham 補正) それぞれQTcB、QTcF、QTcFR) を算出し、3名の専門医が測定した3心拍(計9心拍)の平均値を算出した。³⁾

【結果】

(1) QTcの変化

各計測ポイントにおけるQTcの平均値とその推移を図②および図③に示すが、短期、長期いずれの試験においてもQTcB、QTcF、(QTcFR)の平均値は正常範囲内にあり、すべての計測ポイントにおいて統計学的に有意な変化は見られなかった。

(2) その他の心電図指標値の変化

RR間隔、PQ間隔、QRS幅に関して、それぞれの平均値はいずれの試験でも正常範囲内にあり、かつすべての計測ポイントにおいて有意な変化は見られなかった。

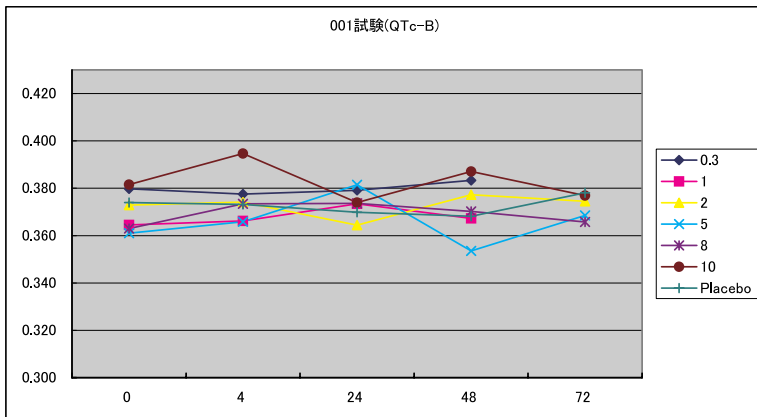
【結論】

以上より日本人健康成人男子における臨床第相試験においては、ドネベジルはQT間隔を含む心電図の各指標値に全く影響を及ぼさなかったと結論される。

高齢者や合併症を有する例における留意事項

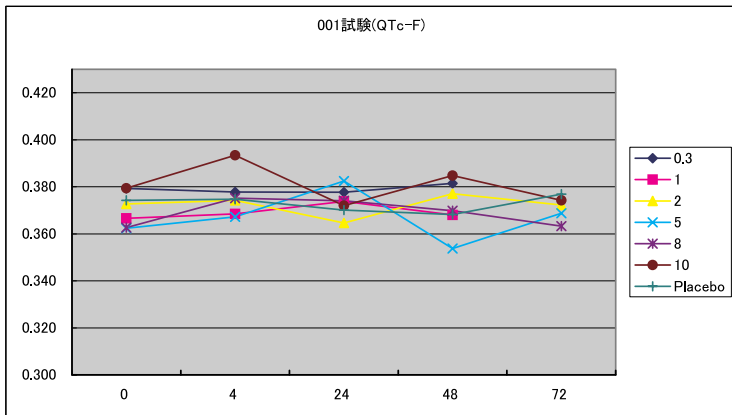
健康人においては、前述のようにドネベジルが心電図変化を惹起するリスクは低いと判断してよいであろう。しかし本薬がアルツハイマー型認知症の治療薬であることを考えると、実際の臨床例においては種々の副次的要因を勘案する必要がある。すなわち、治療対象に高齢者が多いこと、循環器系をはじめとする様々な合併症を有していること、それらに対する治療薬を併用していること、服薬コンプライアンスが不良であること等々、薬物による副作用の出現しやすい状況にあることを十分に考慮しなければならぬ。またドネベジルの体内での代謝経路

②001試験における QTcB、QTcF の推移



縦軸：QTcB、横軸：投与後の時間

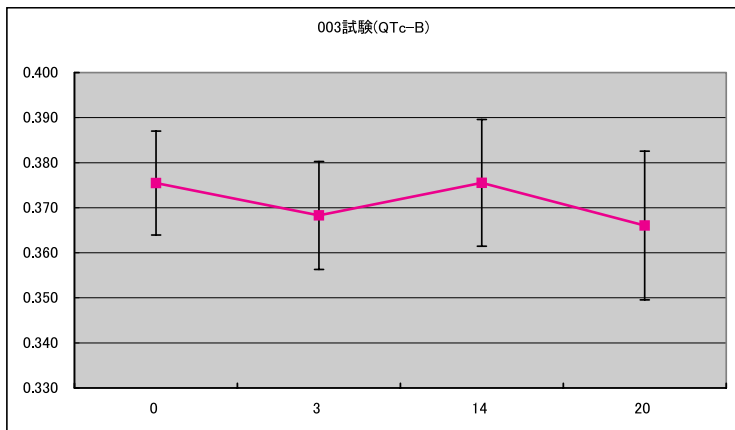
プラセボおよびドネペジル塩酸塩0.3mg、1mg、2mg、5mg、8mg、10mgそれぞれ単回投与後におけるQTcBの平均値の推移を示す



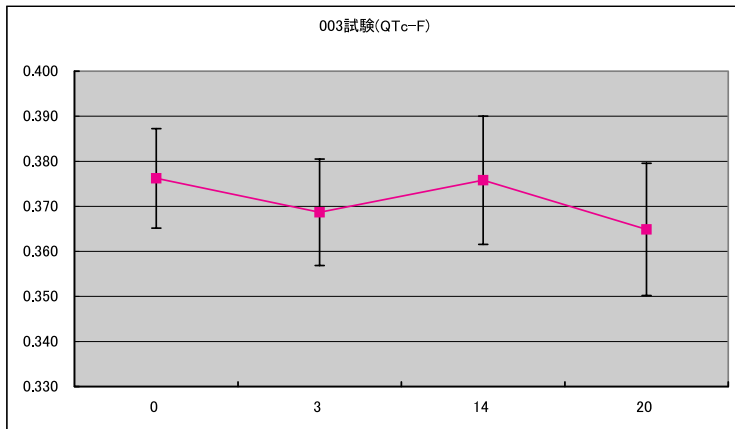
縦軸：QTcF、横軸：投与後の時間

プラセボおよびドネペジル塩酸塩0.3mg、1mg、2mg、5mg、8mg、10mgそれぞれ単回投与後におけるQTcFの平均値の推移を示す

③003試験における QTcB、QTcF の推移



縦軸：QTcB、横軸：ドネペジル塩酸塩2mg / 日投与後の日数
それぞれ投与3時間後におけるQTcBの平均値 ± 標準偏差の推移を示す



縦軸：QTcF、横軸：ドネペジル塩酸塩2mg / 日投与後の日数
それぞれ投与3時間後におけるQTcFの平均値 ± 標準偏差の推移を示す

にCYP3A4やCYP2D6などが関係することから、合併症治療薬との薬物相互作用により血中濃度が極端に上昇し、思わぬ副作用が出現することがある点なども念頭に置いて処方する必要がある。

おわりに

薬剤の副作用としてのQT延長は、しばしばTorsades de pointes 型心室頻拍など重篤な不整脈を惹起し、突然死のリスクもゼロではない。

ドネペジルは他剤に比してとくにこのようなりスクが高いわけではなく、薬理作用や臨床試験の成績から見て、安全に用いることのできる薬剤であると判断される。しかし、高齢者や種々の合併症を有する例において本薬を長期投与する際には、定期的に心電図を確認し、重篤な循環器系副作用の発現を未然に防ぐことが重要である。とくに心筋梗塞、弁膜症、心筋症などの循環器疾患や低カリウム血症などの電解質異常

を有する患者などでは、それ自体による心電図変化も稀ならず起こり得る。ドネペジル投与前の心電図所見を正確に把握するとともに、投与継続中もQT延長をはじめとする心電図変化や重篤な不整脈発生に十分注意して経過を観察する必要がある。

(日本医科大学 教授 内科学)

(循環器・肝臓・老年・総合病態部門)

文献

- 1) アリセプト錠添付文書(第19版、2008年6月改訂)
- 2) 加藤貴雄、上野亮、村田広茂・塩酸ドネペジルのQT間隔への影響・心電図詳細計測による評価、心電図、27、588～595(2007)
- 3) 加藤貴雄・薬剤によるQT延長をどのように評価するか、特にQT間隔計測の実際と問題点、心臓、38、4～8(2006)