

アリセプト®の臨床的特徴を再考する

10mg増量の観点から

(特定使用成績調査から見えること)

本間 昭

はじめに

ドネペジル（アリセプト®）は、2007年8月に高度アルツハイマー型認知症（AD）に対する10mg/日投与が承認され、軽度、中等度、高度ADの全ての重症度に対し使用できるようになった。現在、ドネペジルを含め4つのAD治療薬が使用可能であるが、軽度から高度のADで使用可能な治療薬は依然ドネペジルのみである。

国内の高度ADを対象とした治験¹⁾では、ドネペジル10mgでの有効性が認められ、有効性は用量依存性であることが示された。また、その後

の長期試験²⁾でも、ドネペジル10mgの早期投与および継続投与の有効性が示されている。ただし、治験では、試験開始前は無治療の高度ADを対象としており、限られた症例であった。実地の臨床下において、10mg増量の対象症例は、すでにドネペジル5mgを長期に服用しており、治験時の症例とは実態が異なる可能性がある。加えて、国内治験では、10mg/日に増量後早期に、消化器系をはじめとした副作用の発現率が高かった。

そのため、高度ADを対象としたドネペジル10mg/日投与の安全性および有効性を把握する

在する可能性がある。

安全性

ことを目的として、特定使用成績調査を2007年10月から実施した。筆者は、本調査の10mg/日投与開始後6カ月時までのデータを用いて、中間集計として報告したが、ここでは症例毎の観察期間が最長4年間となる最終集計結果をもとに、ドネペジル10mg増量の臨床的意義を述べる。

調査の概要

調査の対象は、Functional Assessment Staging (FAST) 6または7に該当する高度のAD (表①)で、ドネペジル10mg/日を投与する患者とした。調査票が入手された824例のうち、808例を安全性集計対象症例とし、791例を有効性集計対象症例とした。患者背景は、表②のとおりである。罹病期間が、平均値で4・70年であることと、10mg増量前のドネペジル服用期間が平均値で約2年であることから、発症から受診・治療開始までの遅れが約2・7年存

ドネペジル10mg/日投与開始後に、25・6%の症例に副作用が発現した。これは、開発時の試験¹⁾におけるドネペジル10mg群の副作用発現率(46・9%)、および引き続き実施された継続長期投与試験²⁾の副作用発現率(51・3%)より低い発現率であった。その主な理由として、治療の副作用には10mg/日投与前の3mg/日および5mg/日投与時の副作用が含まれているのに対し、本調査では10mg/日に増量後の副作用のみを対象としたこと、加えて、10mg増量前に平均して約2年間ドネペジルをすでに服用していたことによる影響が考えられる。

副作用の種類は、軽度〜中等度ADへの5mg/日投与における副作用とほぼ同様であり、消化器系副作用が主であった。副作用発現時期は、10mg/日投与開始から6カ月時までに全副作用

②患者背景

| | | |
|------------------------------|------------------|-----------------|
| 安全性解析対象症例[n(%)] | | 808(100.0) |
| 性別[n(%)] | 男 | 272(33.7) |
| | 女 | 536(66.3) |
| 平均年齢[歳] | | 78.7±7.8 |
| アルツハイマー型認知症の重症度[n(%)] | FAST6(やや高度) | 707(87.5) |
| | FAST7(高度) | 84(10.4) |
| | その他(判定不能等) | 6(0.7) |
| 10mg/日投与開始までのドネペジルの平均投与期間[日] | | 732.3±686.3 |
| 試験開始直前に5mg/日を服用していた患者[n(%)] | | 747(92.5) |
| 平均罹病期間[年] | | 4.70±2.88 |
| 認知機能 | HDS-R 合計点の平均値[点] | 8.6±5.3(n=355) |
| | MMSE 合計点の平均値[点] | 11.9±5.9(n=161) |

の59・2%が発現し、12カ月時までに79・0%と、多くが増量後早期に発現していたが、ほとんどの副作用が回復または軽快しており、適切な処置を行えば問題ないと考えられた。

患者背景因子別では、高齢者、腎機能障害を有する患者では有意な差を認めなかったが、「合併症あり」「高脂血症の合併あり」「肝疾患の合併あり」「罹病期間が長い」の症例で、副作用発現症例率が高かった。これらの症例では、より注意が必要と言える。

①消化器系の副作用

発現症例率は12・7%であった。主な副作用は、食欲減退6・9%、嘔吐3・8%、下痢2・2%、悪心1・5%であった。多くが10mg/日に増量後の極めて早期に発現し、10mg/日投与開始から1週時までに副作用の26・8%が、2週時までに44・2%が、4週時までに50・0%が発現していた。

②精神障害および神経系障害の副作用

発現症例率は10・3%であった。主な副作用は、激越3・7%、不眠症、落ち着きのなさ各1・2%、攻撃性0・9%、浮動性めまい0・7%であった。多くが10mg/日に増量後早期に発現し、10mg/日投与開始後1カ月時までに31・9%が、2カ月時までに52・1%が発現していた。

臨床の現場では、しばしば、ドネペジルを増量することにより「興奮」するようになったと声を聞くことがある。本調査における項目の中で、「興奮」とみなされる可能性があるものは、「激越」「落ち着きのなさ」「攻撃性」といった症状であるが、臨床現場で推測される頻度よりも低い結果であると思われる。この理由としては、ドネペジル増量による意欲・活動性の向上といった効果に、周囲が対応できず「興奮」という否定的な捉え方をされている可能性もあるかもしれない。また、本調査においては、「向精神薬・抗うつ薬・抗不安薬の前治療、向精神

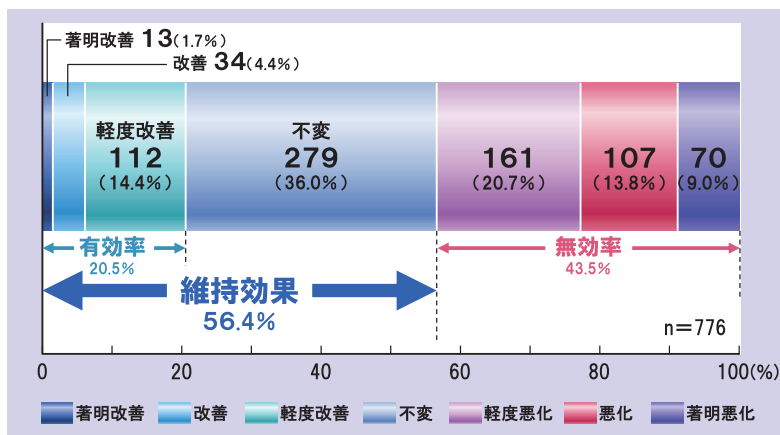
薬・抗うつ薬の併用があり」の症例で精神障害および神経系障害の発現症例率が高かったことから、5mg服用時からこれらの薬剤の使用が必要であった患者に対しては、増量時に注意が必要と言える。

有効性

本調査における全般改善度は、認知機能、精神機能、社会的活動、日常生活動作(ADL)等を総合して24カ月時まで評価した(図③)。

開発時の国内二重盲検比較試験¹⁾における10mg群(10mg/日の投与期間:18週間)の全般臨床症状評価(CIBIC plus)は、改善(大幅な改善)若干の改善)46・7%、不変22・2%、悪化(若干の悪化)大幅な悪化)31・1%であった。長期投与である本調査における有効率は、10mg/日に増量することにより6カ月時に1/3の症例でさらなる改善がみられ、24カ月時でも2割の症例で増量前と比較して改善した状態であ

③全般改善度（ドネペジル10mg/日投与後24カ月時）



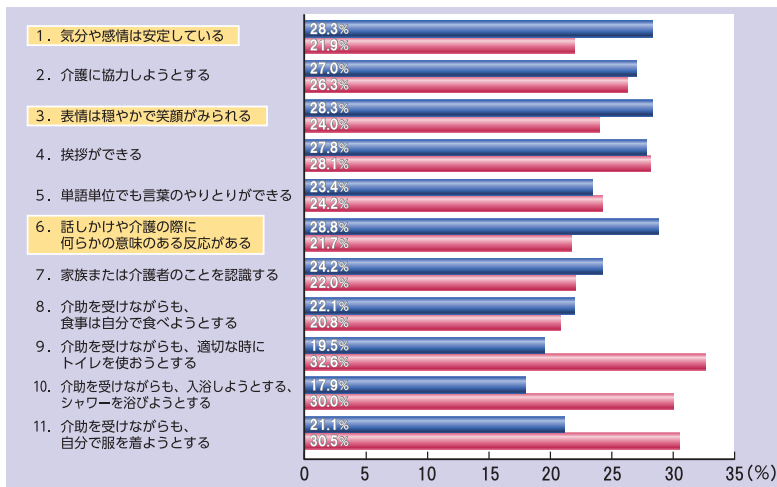
った。また、有効に不変を加えた維持効果としては、高度AD患者の半数以上で2年間の進行抑制がみられた。ADは進行性の疾患であることから、ドネペジル10mgの投与は大きな意義があると言える。

なお、認知機能（改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）およびMini-Mental State Examination（MMSE））の得点は有意に低下したが、24カ月最終時の変化量はそれぞれ平均▲0・7、▲1・1であった。MMSEの自然経過における変化率は、平均▲3・3/年であることを鑑みると、臨床的に進行抑制があったと思われる。

気分・感情、コミュニケーション、ADLに関する症状評価（図④）の結果から、高度ADにおいても約3割の患者で、気分・感情やコミュニケーション改善が長期に保たれたことは、家族や介護者の生活の質（QOL）向上に繋がることが期待される。

④ 高度のアルツハイマー型認知症に対するドネペジル10mgの安全性および有効性（24カ月最終時）

■ 改善率
■ 悪化率



まとめ

本調査の結果、ドネペジル10mg／日で副作用が発現した症例の割合は、承認までの臨床試験と比較して低く、発現した副作用の種類もほぼ同様であったことから、良好な忍容性が確認された。10mg／日に増量後早期に、消化器系や精神神経系の副作用の多くが発現していたことから注意が必要であるものの、安全性上、特に問題となる事項は認められなかった。

本調査の対象となった患者のうち、10mg／日投与開始後2年間に約半数、調査終了時まで約6割の患者で、ドネペジルの投与あるいは調査が中止された。中止理由は「来院せず」が(34・4%)と最も多く、その内訳には「不明」が約2割あった。「有

害事象」による中止は、11・8%と「来院せず」に次いで多かった。

投与継続理由は、いずれの時期でも「治療効果が認められていると医師が判断しているため」が最も多く、次いで「中止により悪化の恐れがあると医師が判断しているため」「家族または介護者が継続を希望しているため」の順であった。

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の治療効果は、至適用量による治療を行うことで、ADの重症度にかかわらずベネフィットをもたらすことが、海外のメタ解析により報告されている⁵⁾。また、重症度が高い症例においても、既存のドネペジル治療を中止するリスクは、海外のDOMINO studyでも明らかにされている⁶⁾。本調査において、ドネペジルを10mg/日に増量することにより、高度AD患者の2割でさらなる改善が2年後にも維持され、半数以上の患者で維

持効果が認められた。このことは、ADの治療目的が生活機能の一日でも長い維持であることを考えると、ADが高度であってもドネペジルによる治療の意義が大きいことを示している。

(認知症介護研究・研修東京センター)

センター長)

文献

① Homma A, et al: Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 25; 399-407 (2008)

② Homma A, et al: Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: results from a 52-week, open-label, multicenter, extension study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 27; 232-239 (2009)

③ 本間 昭: 高度のアルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩10mg/日投与の安全性及び有効性 (アリセプト® 特定使用成績調査中間報告). *Geriatr Med*. 49 (4), 436~467 (2011)

- ☞Han L, et al : Tracking Cognitive Decline in Alzheimer's Disease Using the Mini-Mental State Examination : A Meta-Analysis . International Psychogeriatrics, 12 (2), 231-247 (2000)
- ☞Simona G, et al : A Meta-Analysis of the Efficacy of Donepezil, Rivastigmine, Galantamine, and Memantine in Relation to Severity of Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease (2013 in press)
- ☞Howard R, et al : Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med, 366 (10), 893-903 (2012)

