

アリセプト®の薬剤的特徴を再考する

アリセプト®の薬理学的特性

山西 嘉 晴

はじめに

アルツハイマー型認知症（AD）の病態が中枢性コリン作動性神経の障害によるものとする「コリン仮説」が唱えられて以来、コリン仮説に基づいて、中枢性のコリン作動性神経を賦活することで、AD患者の認知障害を改善しようとする試みがなされてきた。

アセチルコリンエステラーゼ（ACHE）阻害剤であるアリセプト®は、コリン仮説に基づいた創薬研究から創製され、AD治療薬として90カ国以上の国々で承認され、AD治療のいわゆるゴールドスタンダードとして、最も多く処方さ

れており、揺るぎない位置を占めている。アリセプト®は本邦でも発売以来すでに十数年が経過したが、今日までアリセプト®に関する非臨床あるいは臨床の膨大な研究知見が蓄積されてきた。本稿では、アリセプト®の薬理学的特徴とヒトでの体内動態の特徴、また、発売後に見出されてきた神経保護作用および神経新生作用について概説する。

アリセプト®（ドネペジル）の薬理学的特徴
ACHE阻害薬は、ACHEによるアセチルコリン（ACh）の不活性化を阻害する。それにより

①

各薬剤のAChE・BuChE阻害活性 (*in vitro*)

試験薬	BuChE	AChE	Ratio(BuChE/AChE)
ドネペジル	13.7±1.8	0.112±0.01	122
ガラタミン	1.91±0.26	0.444±0.086	4
フィソスチグミン	0.0389±0.012	0.0558±59	0.7
リバスチグミン	0.499±0.053	37.6±3.8	0.01

コリンエステラーゼのアリールアシルアミダーゼ活性阻害定数(Ki値、 μM)

方法：AChE および BuChE を薬剤存在下で酵素基質とインキュベートし、吸光度を測定することにより酵素活性を測定した。
(文献1より改変引用)

シナプス間隙の ACh は増加し、コリン作動性神経系を賦活させて、神経の情報伝達を促進することで、記憶障害(物忘れ)、見当識障害(時間や場所の認識の問題)、判断ができにくくなるなどの、認知症の症状進行を遅らせる。

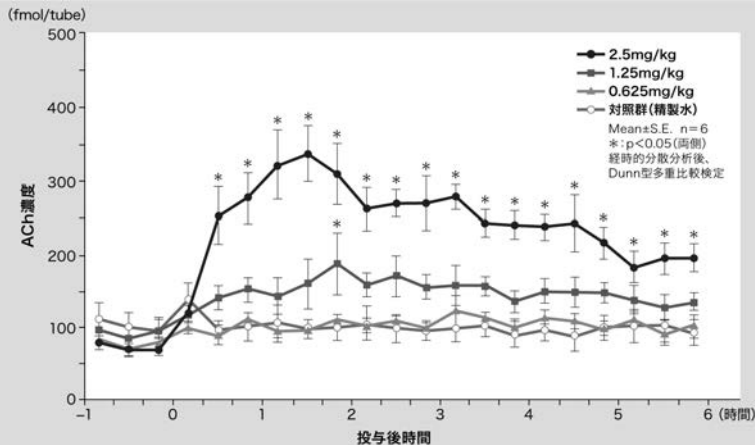
ドネペジルの薬理学的特性について述べると、AChE に対して強力な阻害作用を示し、また、ブチリルコリンエステラーゼ (BuChE) に対してはほとんど作用しないことから、AChE に対して選択的である(表①)。

これは、コリンエステラーゼ (ChE) 阻害作用によるコリン系末梢作用が弱いことを示しており、臨床においても、末梢性のコリン系副作用が少ない。

加えて、中枢選択性が高いことや作用持続が長いことも特徴である。ドネペジルは、ラットの脳皮質あるいは海馬中の ACh を、経口投与で用量依存的に増加させる。その増加作用は持続的であり、ACh の増加の時間的推移は、

②

ラット海馬細胞外アセチルコリン量に対するドネペジル塩酸塩の増加作用



方 法 : ラットの海馬をマイクロダイアリシス法により灌流した灌流液中のアセチルコリンを高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器にて測定した。(文献2より改変引用)

脳内 AChE の阻害の持続時間と一致している。ドネペジルの AChE 阻害作用が強力で、かつ作用持続が長いことによるものである²⁾。

ラットにドネペジルを経口投与した後の脳内濃度と血漿中濃度との比率は、約8倍と脳内移行性が極めて高い。各種の実験的学習障害モデルで、ドネペジルの改善作用を示し、用量依存的に有効である。これはドネペジルの AChE 阻害作用が強力であるとともに生体利用率が良好であり、脳内移行性が高いなどの体内動態の良さによるものと思われる(図②)。

アリセプト®

体内動態についての特徴

アリセプト® 5 mg 錠は単回投与後、比較的緩徐に吸収され、3 時間後に最高

血中濃度に達する。吸収は良好であり、患者間

にバラツキの少ない血中濃度を維持する。また、

絶食時と摂食時の薬物動態パラメーターは同様

で、食事による影響は受け⁴⁾ない。したがって、

患者の服用しやすい時刻、もしくは介護者の都

合に合わせた時刻に服用でき、高齢者や介護者

にとつて使用しやすい薬剤である。血中半減期

は89時間と長いことから、1日1回の服用です

み、また、服用忘れが1日あったとしても影響

は少ないなど、コンプライアンスに優れている。

アリセプト[®]は投与後、主として肝臓において

N-1脱アルキル化を受け、不活性体に代謝され、

主に尿中排泄される。ある一定の割合で糞中排

泄もされるため、尿中もしくは糞中の排泄率の

バランスが良く、肝機能低下⁵⁾または腎機能の低

下⁶⁾した症例においてもアリセプト[®]の血中濃度の

変動が大きくないことから、アリセプト[®]を肝障

害や腎障害の患者へ投与する場合に、特別な配

慮、つまり慎重投与の対象となっていないなど

の優れた薬物動態特性を有している。

神経保護作用

興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸は、

ADなどの神経変性疾患に伴う神経細胞死を惹

起する危険因子として知られている。ドネペジ

ルは、グルタミン酸によつて誘発される神経毒

性を著明に抑制する。この神経保護作用は、ド

ネペジルのACHE阻害作用に加えて、直接あ

るいは間接的にニコチン $\alpha 4$ 、 $\alpha 7$ 受容体を刺

激して、グルタミン酸神経毒性を抑制するため

であることが最近明らかになっている(図③⁷⁾。

海馬を含む側頭葉内側部の萎縮は、ADの主

症状である顕著な記憶障害と対応している。A

D患者で海馬体積を測定すると、アリセプト[®]投

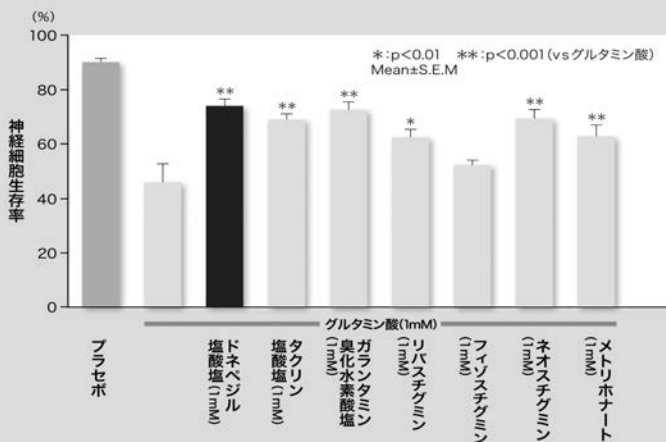
与群では年間海馬体積の減少率は平均 $3 \cdot 82\%$ 、

対照群では $5 \cdot 04\%$ であり、アリセプト[®]は有意

な海馬萎縮抑制作用を有することが示された

(図④⁸⁾。

グルタミン酸神経毒性に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の作用 (*in vitro*)

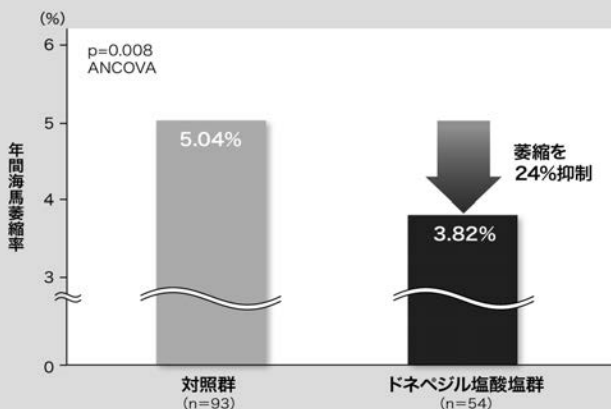


方 法：ラット胎仔由来培養大脳皮質細胞を用い、グルタミン酸曝露の24時間前に各アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与し、神経細胞生存率を測定した。(文献7より改変引用)

また、アリセプト[®]が σ 受容体に高い親和性を示し、選択的に $\sigma 1$ 受容体に対してアゴニスト作用を示すことが報告されている。アミロイド β 蛋白(25-35)をマウス側脳室に注入すると海馬に神経障害が生じ、ドネペジルを同時に投与すると極めて少量で海馬内神経障害を抑制すること、また、この神経保護効果は $\sigma 1$ 拮抗剤で阻止されることから、神経保護作用はドネペジルの持つ $\sigma 1$ 受容体アゴニストによるものとも考えられる⁹⁾。

一方、ヒトでのPET研究では、健康人にアリセプト[®]5mgを経口投与すると、脳内の σ 受容体の約60%を占有することが分かった。それゆえ、ヒトにおいても σ 受容体に関連した薬理作用を發揮するものと推測される。

アリセプトの海馬萎縮進行抑制効果



【試験概要】

対象：軽度・中等度アルツハイマー型認知症患者147例
方法：試験開始前と1年後にMRI検査を行い、海馬体積を測定した。アリセプト®投与群では3mg/日を1～2週間投与後、5mg/日に増量し1年間投与した。(文献8より改変引用)

神経新生作用

神経細胞の産生は、従来、発生期においてしか行われないと考えられてきたが、最近の研究によると、ヒトを含めた哺乳類の成体の脳においても、海馬周辺部などで神経新生が起きることが明らかになった。

神経前駆細胞は海馬歯状回の顆粒細胞下層から顆粒細胞層へ移動する過程で神経へ分化し、その一部が神経回路に組み込まれ、大半は細胞死を起こすと言われているが、ドネペジル投与により、新生神経細胞の増加が認められている。ドネペジルは、神経細胞に分化した細胞の生存率を高めることが明らかになった。¹⁰⁾ドネペジルの神経新生作用は、精神疾患や神経疾患の新しい予防・治療法に結び付くのではないかと期待される。

おわりに

アリセプト[®]がAD治療薬として初めて承認されるまでは、認知症患者の認知機能障害の治療がほとんどなされなかったことを考えると、アリセプト[®]が医療現場に導入されたことは画期的なことであった。21世紀に入って、人口の高齢化に伴い、認知症患者は増加の一途を辿っており、それに対応すべくアリセプト[®]をはじめとするCHE阻害剤の認知症治療への貢献は極めて大きいと思われる。

今後は原因療法に迫る治療薬の開発が急務であるが、根本治療薬の開発が順調に進んでいない状況下では、当面CHE阻害剤に依存せざるを得ないであろう。

(東京都医学総合研究所)

依存性薬物プロジェクト 客員研究員)

文献

(1) Darvesh S, et al : Inhibition of human cholinesterases by drugs used to treat Alzheimer disease. *Alzheimer Dis*

Assoc disord, 17, 117-126 (2003)

(2) Kosasa T, et al : Effect of donepezil hydrochloride (E2020) on extracellular acetylcholine concentration in the cerebral cortex of rats. *Jpn J Pharmacol*, 81, 216-222 (1999)

(3) Ogura H, et al : Pharmacological properties of donepezil hydrochloride (Aricept), a drug for Alzheimer's disease. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 115, 45-51 (2000)

(4) Mihara M, et al : Pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy male volunteers. *Int J Pharmacol Ther Toxicol*, 31, 223-229 (1993)

(5) Tisico PJ, et al : An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol*, 46, 51-55 (1998)

(6) Tisico PJ, et al : An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with moderately to severely impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*, 46, 56-60 (1998)

(7) Takada Y, et al : Nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection by donepezil against glutamate neurotoxicity in rat cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 306, 772-777 (2003)

- ∞ Hashimoto M, et al : Does donepezil treatment slow the progression of hippocampal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Ann J Psychiatry*, 162, 676-682 (2005)
- ∞ Meunier J, et al : The anti-amnesic and neuroprotective effects of donepezil against amyloid beta 25-35 peptide-induced toxicity in mice involve an interaction with the sigma 1 receptor. *Br J Pharmacol*, 149, 998-1012 (2006)
- ∞ Kotani S, et al : Pharmacological evidence of cholinergic involvement in adult hippocampal neurogenesis in rats. *Neuroscience*, 142, 505-514 (2006)

