

アリセプト®の薬剤的特徴を再考する

安全性の観点から (腎障害・肝障害)

川畑 信也

はじめに

アルツハイマー型認知症に罹患する患者は、高齢者が多い。高齢者は、身体臓器障害、特に腎障害を伴うことが少なくない。

本稿では、安全性の観点(腎障害・肝障害)から、ドネペジルを中心とした抗認知症薬の薬理学的特徴¹⁾を、実臨床に即して考察していきたい。

ドネペジルの臓器障害(腎・肝障害)

ドネペジルの吸収速度定数は、 $1.487 \pm 0.670 \text{ min}^{-1}$ で比較的緩徐に吸収され、投与量の増加に

伴い、最高血漿中濃度(C_{max})ならびに血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は上昇する。ドネペジルは、反復服薬後約2週間で、血漿中濃度が定常状態に達する。ドネペジルは、胃ならびに小腸上部から吸収され、主として肝臓でCYP3A4の関与にてN-脱アルキル化、CYP2D6の関与でO-脱メチル化反応を受け、グルコン酸抱合にて主として尿中に排泄される。特定臓器への蓄積性はないことから、実臨床で使用しやすいことが予想される。

ドネペジルは腎排泄型の薬剤であるが、腎機能障害を有する患者に5mgを単回投与した際の

薬物動態パラメータは健常成人と有意差がないとの報告がみられることから、添付文書上では「慎重投与」とされていない。同様に、肝障害²⁾に関してもC_{max}がやや増加する可能性が指摘³⁾されているが、基本的には肝障害患者への投与にも問題はないとされる。

しかし、CYP3A4と2D6が関与する他の薬剤とドネベジルとの併用では、なんらかの影響が出現する可能性は否定できない。いずれにしても、高齢者では一般的には腎・肝機能の低下が背景に存在することが多いので、投与に際して注意が必要なことは当然である。透析患者に関しては、項をかえて解説する。

ドネベジル以外の抗認知症薬の臓器障害

(腎・肝障害)

(1) メマンチン

メマンチンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能の低下に依りて、血中半減期¹⁾の延長とAU

Cの増大が認められる。添付文書でも高度腎障害(クレアチニンクリアランス30 mL/分未満)のある患者では、1日維持量を10mgに減量するよう記載されている。日本腎臓学会編「CKD診療ガイド2012」には、透析患者に対して維持量として1日10mg分1慎重投与との記載がなされているが、透析患者に関するメマンチン使用の是非に関しては未定である。筆者の個人的な考えであるが、メマンチンは、アマンタジンと類似した化学構造を呈していることから、透析患者への使用に関しては避けたほうがよいかもしれない。

肝障害に関しても本邦では該当資料はなく、外国人のデータで中等度肝障害では薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかになっていること、メマンチンは肝代謝(約30%)を受けにくいことから、高度肝障害が存在しない限り、臨床使用に支障はないようである(高度肝障害では慎重投与が必要)。本邦では、メマンチンと

腎障害・肝障害との関連からみた抗認知症薬

一般名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
商品名	アリセプト®	レミニール®	イクセロン®パッチ リバスタッチ®パッチ	メマリー®
作用機序	アセチルコリン分解酵素の阻害			NMDA 受容体拮抗
適応	軽度から高度 AD	軽度から 中等度 AD	軽度から 中等度 AD	中等度から 高度 AD
治療維持量 (1日量)	軽中等度 5mg 高度 10mg	16mg または 24mg	18mg	20mg
Cmax (ng/mL)	9.97±2.08 (5mg)	47.3±8.3 (8mg)	8.27±2.31 (18mg)	31.73±4.51 (20mg)
Tmax (hr)	3.00±1.10 (5mg)	0.5~2.9 (8mg)	0.0~16.0 (18mg)	3.4±1.8 (20mg)
T _{1/2} (hr)	89.3±36.0 (5mg)	9.4±7.0 (8mg)	3.30±0.59 (18mg)	75.4±17.4 (20mg)
代謝酵素	CYP3A4、2D6	CYP3A4、2D6	エステラーゼ (CYP 関与はわずか)	
代謝経路	主として肝臓	主として肝臓	主として肝臓	肝代謝 (30%)
排泄経路	主に尿中排泄	主に尿中排泄	主に尿中排泄	主に尿中排泄

AD：アルツハイマー型認知症

(各医薬品インタビューフォームより筆者作成)

ドネペジル併用による薬物動態に関する資料はないが、外国人によるデータでは、併用によっても両薬剤個々の薬物動態パラメータに影響はなかったとされる。

(2) リバスチグミン

リバスチグミンでは、腎・肝障害患者に関する本邦での該当資料はない。カプセル剤（本邦未承認）による腎障害（糸球体濾過量（GFR）…0~50 mL/分）を有する被験者での検討では、GFR とリバスチグミンの Cmax、T_{1/2} に関係がみられなかったことから、腎機能の低下はリバスチグミンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

パッチ剤では、皮膚吸収の視点から、肝代謝の関与は経口服薬の場合に比して相対的に低いことから、肝障害を有する患者の薬物動態は経口服薬時よりも影響が少ないものと思われる。ドネペジルやガランタミンとは異なり、リバスチグミンでは CYP による代謝はわずかであり、

さらに血漿蛋白結合率が低いことから、他の薬剤と併用しても薬物動態に影響を受けにくく、相互作用が少ないことが予想される。

(3) ガランタミン

ガランタミンは、主として肝臓にてCYP2D6ならびにCYP3A4によって代謝されることから、肝障害のある場合には、血中濃度が増加し作用が増強するおそれがある。また、排泄経路としてほとんどが尿中であることから、腎障害のある患者では、ガランタミンの血中濃度が増加し作用が増強するかもしれない。実臨床の観点から考えると、ガランタミンは、透析における除去率に関するデータがないことから、透析患者への使用は控えたほうが無難である。

慢性腎不全・透析患者とドネペジル

ドネペジルとして透析による除去率を検討したデータはないが、原則として、透析患者に對するドネペジルの薬理作用は、非透析患者の場

合と大きな差異はないようである。その根拠として、腎障害患者と健康成人との間でドネペジル単回投与時の薬物動態に有意な違いがみられないこと、本邦における臨床報告^{4,5)}での妥当性があげられる。筆者も、透析患者でアルツハイマー型認知症に進展した10人余りにドネペジルの処方を行ってきたが、全例で臨床的に問題となる支障はみられなかった。

透析患者にドネペジルを投与する際の手順に決まったものはないが、非透析患者の場合と同様の手順で3mgから5mg、さらに高度に進展した事例では10mgまでの増量でよいと思われる。副作用などの危惧を抱くときには、3mgを非透析日のみの服薬から開始し、支障がなければ透析日にも服薬を拡大し、さらに5mgを同様の方法で処方するなどの選択肢も考えられる。

(八千代病院 神経内科 部長、

愛知県認知症疾患医療センター

センター長)

文献

- 1) ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマシチン／各医薬品インタビューフォーム
- 2) Tiseo 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)
- 3) Tiseo 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)
- 4) 合田朋仁ら：アルツハイマー病を合併した血液透析患者における塩酸ドネペジル（アリセプト[®]）の薬物動態―経時的に血中濃度を測定できた1症例を含む4症例の検討―、腎と透析、63、923～926 (2007)
- 5) 石上裕剛ら：血液透析患者におけるアリセプト[®]（ドネペジル塩酸塩）単回経口投与時の薬物動態、腎と透析、71、144～151 (2011)