

高度アルツハイマー型認知症患者を対象とした ドネペジル塩酸塩錠「明治」/OD錠「明治」の 安全性および有効性の検討 ——使用成績調査——

Meiji Seika ファルマ株式会社

竹中修一¹⁾ 笠原浩^{1)*} 秋山浩喜²⁾
松本正人²⁾ 島田誠也¹⁾

Evaluation of safety and effectiveness of
DONEPEZIL HYDROCHLORIDE tablets “MEIJI” /OD tablets “MEIJI”
in patients with severe Alzheimer’s disease
post-marketing surveillance

Shuichi TAKENAKA¹⁾, Hiroshi KASAHARA^{1)*}, Hiroki AKIYAMA²⁾,
Masato MATSUMOTO²⁾, and Seiya SHIMADA¹⁾

1) Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Safety Vigilance & Management Dept. Reliability & Quality Assurance Division

2) Meiji Seika Pharma Co., Ltd., Clinical Data Science Dept. Pharmaceutical Development Division

*: present affiliation is Regulatory Registration & Quality Audit Dept. Reliability & Quality Assurance Division

I. はじめに

ドネペジル塩酸塩はアルツハイマー型認知症（以下、AD）における認知症症状の進行抑制を適応とするアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、本邦では1999年に上市されている。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の中で唯一高度ADの適応を有しており、現在でもADの治療薬として広く臨床現場で使用され、治療上重要な薬剤に位置付けられている。

Meiji Seika ファルマ株式会社はドネペジル塩酸塩をジェネリック医薬品として提供することがAD患者の経済的負担軽減につながると考え、その開発に着手し、2011年11月にドネペジル塩酸塩錠「明治」3 mg・5 mg およびOD錠「明治」3 mg・5 mg、2013年12月にドネペジル塩酸塩錠「明治」10 mg およびOD錠「明治」10 mg（以下合わせて、本剤）の販売を開始した。

しかし、一部の医療関係者はジェネリック医薬品の製品情報が少ないことから漠然とした不安を有し

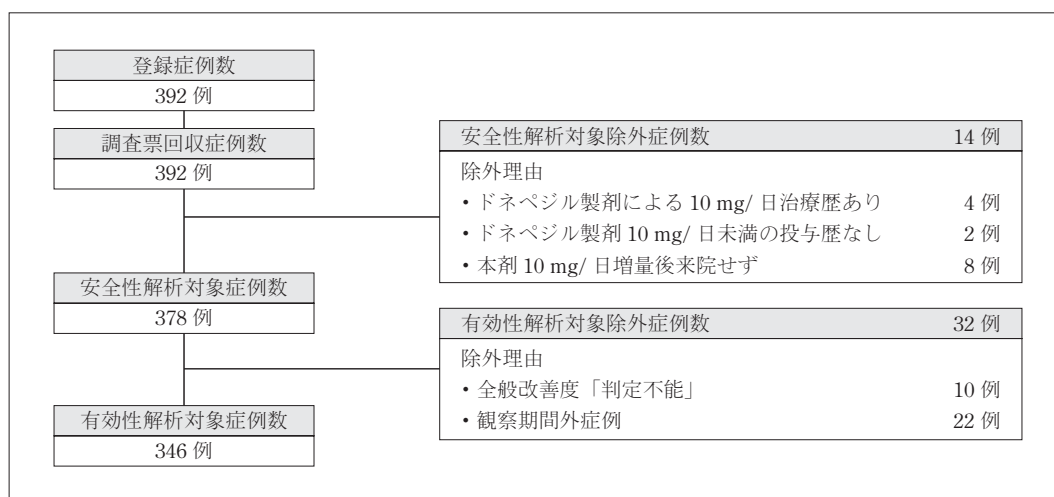


図1 症例構成図

ているという報告があり¹⁾、ジェネリック医薬品普及の課題となっている。Meiji Seika ファルマ株式会社は使用実態下における本剤の安全性および有効性を検討し、その結果を医療関係者へ適正使用情報として提供することが本剤の信頼性向上に寄与する考えた。特にドネペジル製剤を投与中の高度 AD 患者に本剤を 10 mg/ 日に増量した時の安全性および有効性に関する情報が重要と判断し、これらの検討を目的とした使用成績調査（以下、本調査）を実施したので報告する。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号）およびその他関連法令を遵守し実施した。

II. 調査方法

1. 対象患者

対象患者はドネペジル製剤を投与中の高度 AD 患者のうち、本剤 10 mg/ 日へ初めて増量した患者とし、過去に一度でもドネペジル製剤 10 mg/ 日を使用した患者は除いた。

2. 症例登録、観察期間等

症例登録は本剤 10 mg/ 日増量開始 7 日以内に登録センターへ FAX 送信する中央登録方式とした。また、観察期間は 10 mg/ 日増量後 12 週間とした。なお、使用実態下での調査であるため、併用薬剤、併用療法には制限を設けなかった。

3. 調査項目

調査項目は患者背景（性別、年齢、体重、診療区

分、肺炎の既往歴、アレルギー歴、合併症、AD 発症時期、ドネペジル製剤による治療開始時期）、ドネペジル製剤投与歴、本剤の投与状況、併用薬剤の投与状況、観察期間（12 週）終了時の状況、中止理由、臨床効果（全般改善度）、有害事象とした。

有害事象については有害事象名、発現日、重篤性、本剤との因果関係、転帰、処置、経過を調査した。有害事象は本剤 10 mg/ 日増量開始後に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候、症状、または病気のことであり、本剤との因果関係の有無は問わなかった。副作用は有害事象のうち、本剤との因果関係を否定できない事象とした。ただし、本調査では臨床経過と想定される AD の自然悪化および嚥下機能や自立度等の身体症状の悪化は有害事象に含まないこととした。

4. 集計・解析方法

1) 安全性に関する事項

安全性は副作用発現状況により検討した。副作用発現率は、副作用発現症例数 / 安全性解析対象症例数 × 100 (%) として、発現件数率は、副作用発現件数 / 安全性解析対象症例数 × 100 (%) としてそれぞれ算出した。また、安全性に影響を与えられようとする要因を検討するために要因別の副作用発現率を算出した。なお副作用の種類は「ICH 国際医薬用語日本語版 (MedDRA/J)」Ver.17.0 の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を用いて集計した。

2) 有効性に関する事項

有効性は臨床効果として全般改善度により検討し

表1 患者背景

要因		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例		
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)	
合計		378	100	346	100	
性別	男	127	33.6	118	34.1	
	女	251	66.4	228	65.9	
年齢	55歳未満	2	0.5	2	0.6	
	55歳以上 65歳未満	8	2.1	7	2.0	
	65歳以上 75歳未満	56	14.8	54	15.6	
	75歳以上 85歳未満	190	50.3	178	51.4	
	85歳以上	122	32.3	105	30.3	
	平均値 ± 標準偏差	81.2 ± 7.5 歳		81.0 ± 7.4 歳		
中央値 (最小値～最大値)		82.0 歳 (52.0～96.0)		82.0 歳 (52.0～96.0)		
年齢 (非高齢者 / 高齢者)	65歳未満	10	2.6	9	2.6	
	65歳以上	368	97.4	337	97.4	
体重	40 kg 未満	27	7.1	26	7.5	
	40 kg 以上 50 kg 未満	75	19.8	69	19.9	
	50 kg 以上 60 kg 未満	68	18.0	61	17.6	
	60 kg 以上	42	11.1	38	11.0	
	不明	166	43.9	152	43.9	
	平均値 ± 標準偏差	50.7 ± 10.1 kg		50.6 ± 10.3 kg		
中央値 (最小値～最大値)		50.0 kg (28.5～84.0)		50.0 kg (28.5～84.0)		
診療区分	入院	40	10.6	30	8.7	
	外来	333	88.1	311	89.9	
	往診	5	1.3	5	1.4	
アレルギー歴の有無	無	343	90.7	316	91.3	
	有	10	2.6	9	2.6	
	不明	25	6.6	21	6.1	
合併症の有無	無	90	23.8	78	22.5	
	有	283	74.9	263	76.0	
	不明	5	1.3	5	1.4	
合併症の内訳	精神疾患	無	275	72.8	246	71.1
		有	103	27.2	100	28.9
	高血圧症	無	214	56.6	198	57.2
		有	164	43.4	148	42.8
	脂質異常症	無	294	77.8	266	76.9
		有	84	22.2	80	23.1
	糖尿病	無	342	90.5	314	90.8
		有	36	9.5	32	9.2
	心疾患	無	360	95.2	328	94.8
		有	18	4.8	18	5.2
	腎疾患	無	368	97.4	336	97.1
		有	10	2.6	10	2.9

表1 患者背景 (つづき)

要因		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例		
		症例数	構成比 (%)	症例数	構成比 (%)	
合計		378	100	346	100	
発症時年齢	55歳未満	4	1.1	4	1.2	
	55歳以上 65歳未満	14	3.7	13	3.8	
	65歳以上 75歳未満	69	18.3	65	18.8	
	75歳以上 85歳未満	170	45.0	163	47.1	
	85歳以上	45	11.9	37	10.7	
	不明	76	20.1	64	18.5	
平均値 ± 標準偏差		77.3 ± 7.4 歳		77.2 ± 7.3 歳		
中央値 (最小値～最大値)		78.0 歳 (52.0～94.0)		78.0 歳 (52.0～94.0)		
罹病期間	3年未満	231	61.1	215	62.1	
	3年以上 5年未満	33	8.7	31	9.0	
	5年以上 10年未満	9	2.4	9	2.6	
	10年以上	5	1.3	5	1.4	
	不明	100	26.5	86	24.9	
平均値 ± 標準偏差		17.36 ± 25.26 月数		17.95 ± 25.82 月数		
中央値 (最小値～最大値)		8.0 月数 (0.0～170.0)		8.0 月数 (0.0～170.0)		
本剤 10 mg/ 日増量開始までの ドネペジル製剤投与期間	1カ月未満	4	1.1	4	1.2	
	1カ月以上 2カ月未満	29	7.7	28	8.1	
	2カ月以上 3カ月未満	23	6.1	20	5.8	
	3カ月以上 6カ月未満	38	10.1	36	10.4	
	6カ月以上 1年未満	42	11.1	41	11.8	
	1年以上 2年未満	62	16.4	60	17.3	
	2年以上 4年未満	80	21.2	68	19.7	
	4年以上	61	16.1	54	15.6	
	不明	39	10.3	35	10.1	
本剤 10 mg/ 日増量開始直前の ドネペジル製剤 1 日投与量	5 mg/ 日	352	93.1	326	94.2	
	5 mg/ 日 超 10 mg/ 日 未満	26	6.9	20	5.8	
併用薬剤の有無	無	73	19.3	66	19.1	
	有	305	80.7	280	80.9	
種別併用薬剤の有無	定型抗精神病薬	無 有	373 5	98.7 1.3	342 4	98.8 1.2
	非定型抗精神病薬	無 有	322 56	85.2 14.8	296 50	85.5 14.5
	抗うつ薬	無 有	335 43	88.6 11.4	303 43	87.6 12.4
	抗不安薬	無 有	355 23	93.9 6.1	325 21	93.9 6.1
	睡眠薬	無 有	312 66	82.5 17.5	281 65	81.2 18.8
	抗てんかん薬	無 有	361 17	95.5 4.5	329 17	95.1 4.9
	抗パーキンソン薬	無 有	363 15	96.0 4.0	332 14	96.0 4.0
	脳循環・代謝改善薬	無 有	355 23	93.9 6.1	323 23	93.4 6.6
	漢方薬	無 有	337 41	89.2 10.8	308 38	89.0 11.0
	消化器系薬剤	無 有	269 109	71.2 28.8	251 95	72.5 27.5
	抗認知症薬 (メマンチン塩酸塩)	無 有	324 54	85.7 14.3	295 51	85.3 14.7

表2 副作用発現状況

安全性解析対象症例数	378	
副作用発現症例数	24	
副作用発現件数	29	
副作用発現率 (%)	6.35	
副作用の種類 ^{a)}	発現症例数	発現率 (%)
	件数	件数率 (%)
代謝および栄養障害	4	1.06
食欲減退	4	1.06
精神障害	5	1.32
攻撃性	1	0.26
怒り	2	0.53
脱抑制	1	0.26
* 異常行動	1	0.26
神経系障害	4	1.06
意識変容状態	1	0.26
頭痛	1	0.26
振戦	2	0.53
心臓障害	1	0.26
徐脈	1	0.26
血管障害	1	0.26
* 末梢冷感	1	0.26
胃腸障害	10	2.65
下痢	2	0.53
悪心	6	1.59
嘔吐	2	0.53
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.79
胸部不快感	1	0.26
死亡	1	0.26
倦怠感	1	0.26
臨床検査	1	0.26
血圧低下	1	0.26

^{a)} 網掛け部分：SOC，発現症例数，発現率 (%)

非網掛け部分：PT，発現件数，発現件数率 (%)

* 添付文書「2014年11月改訂 (第11版)」の使用上の注意から予測できない副作用

た。全般改善度は観察期間終了時に本剤 10 mg/日増量開始前と比較して、「著明改善」，「改善」，「軽度改善」，「不変」，「軽度悪化」，「悪化」，「著明悪化」の7段階と「判定不能」で評価した。全般改善度が「著明改善」，「改善」，「軽度改善」と評価された症例を有効とした。また，有効に「不変」を加えた症例を維持効果ありとした。有効率は，有効症例数 / 有効性解析対象症例数 × 100 (%)，維持効果

ありの割合は，維持効果あり症例数 / 有効性解析対象症例数 × 100 (%) としてそれぞれ算出した。また，有効性に影響を与えられようとする要因を検討するために要因別の有効率および維持効果ありの割合を算出した。

3) 検定方法

検定方法は χ^2 検定を用い，有意水準は両側 5% とした。

表3 要因別副作用発現状況

要因		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現率 (%)	p 値	
合計		378	24	29	6.35		
性別	男	127	7	9	5.51	p = 0.6348	
	女	251	17	20	6.77		
年齢	55歳未満	2	0	0	0	p = 0.9367	
	55歳以上 65歳未満	8	1	1	12.50		
	65歳以上 75歳未満	56	4	6	7.14		
	75歳以上 85歳未満	190	11	14	5.79		
	85歳以上	122	8	8	6.56		
年齢 (非高齢者 / 高齢者)	65歳未満	10	1	1	10.00	p = 0.6313	
	65歳以上	368	23	28	6.25		
体重	40 kg 未満	27	2	3	7.41	p = 0.2773	
	40 kg 以上 50 kg 未満	75	6	7	8.00		
	50 kg 以上 60 kg 未満	68	3	3	4.41		
	60 kg 以上	42	0	0	0		
	不明	166	13	16	7.83		
診療区分	入院	40	2	3	5.00	p = 0.7794	
	外来	333	22	26	6.61		
	往診	5	0	0	0		
アレルギー歴の有無	無	343	21	25	6.12	p = 0.6171	
	有	10	1	2	10.00		
	不明	25	2	2	8.00		
合併症の有無	無	90	4	4	4.44	p = 0.4356	
	有	283	19	24	6.71		
	不明	5	1	1	20.00		
合併症の内訳	精神疾患	無	275	16	17	5.82	p = 0.4891
		有	103	8	12	7.77	
	高血圧症	無	214	14	18	6.54	p = 0.8606
		有	164	10	11	6.10	
	脂質異常症	無	294	20	23	6.80	p = 0.4987
		有	84	4	6	4.76	
糖尿病	無	342	23	28	3.80	p = 0.3556	
	有	36	1	1	2.78		
心疾患	無	360	21	24	5.83	p = 0.0658	
	有	18	3	5	16.67		
腎疾患	無	368	23	27	6.25	p = 0.6313	
	有	10	1	2	10.00		
発症時年齢	55歳未満	4	0	0	0	p = 0.8909	
	55歳以上 65歳未満	14	1	1	7.14		
	65歳以上 75歳未満	69	6	9	8.70		
	75歳以上 85歳未満	170	11	13	6.47		
	85歳以上	45	2	2	4.44		
	不明	76	4	4	5.26		

表3 要因別副作用発現状況 (つづき)

要因		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現率 (%)	p 値	
合計		378	24	29	6.35		
罹病期間	3年未満	231	17	21	7.36	p = 0.8809	
	3年以上 5年未満	33	2	2	6.06		
	5年以上 10年未満	9	1	2	11.11		
	10年以上	5	0	0	0		
	不明	100	4	4	4.00		
剤形	錠	90	3	5	3.33	p = 0.1789	
	OD錠	288	21	24	7.29		
本剤 10 mg/日増量開始 までのドネベジル製剤 投与期間	1カ月未満	4	0	0	0	p = 0.5072	
	1カ月以上 2カ月未満	29	2	2	6.90		
	2カ月以上 3カ月未満	23	0	0	0		
	3カ月以上 6カ月未満	38	2	2	5.26		
	6カ月以上 1年未満	42	6	7	14.29		
	1年以上 2年未満	62	3	4	4.84		
	2年以上 4年未満	80	6	9	7.50		
	4年以上	61	4	4	6.56		
	不明	39	1	1	2.56		
本剤 10 mg/日増量開始直前の ドネベジル製剤 1日投与量	5 mg/日	352	22	27	6.25	p = 0.7710	
	5 mg/日超 10 mg/日未満	26	2	2	7.69		
併用薬剤の有無	無	73	5	5	6.85	p = 0.8453	
	有	305	19	24	6.23		
種類別の併用薬剤の有無	定型抗精神病薬	無	373	24	29	6.43	p = 0.5578
		有	5	0	0	0	
	非定型抗精神病薬	無	322	22	25	6.83	p = 0.3557
		有	56	2	4	3.57	
	抗うつ薬	無	335	22	26	6.57	p = 0.6276
		有	43	2	3	4.65	
	抗不安薬	無	355	21	24	5.92	p = 0.1743
		有	23	3	5	13.04	
	睡眠薬	無	312	21	25	6.73	p = 0.5083
		有	66	3	4	4.55	
	抗てんかん薬	無	361	23	27	6.37	p = 0.9356
		有	17	1	2	5.88	
抗パーキンソン薬	無	363	23	28	6.34	p = 0.9590	
	有	15	1	1	6.67		
脳循環・代謝改善薬	無	355	24	29	6.76	p = 0.1976	
	有	23	0	0	0		
漢方薬	無	337	20	25	5.93	p = 0.3434	
	有	41	4	4	9.76		
消化器系薬剤	無	269	15	16	5.58	p = 0.3329	
	有	109	9	13	8.26		
抗認知症薬 (メマンチン塩酸塩)	無	324	19	23	5.86	p = 0.3435	
	有	54	5	6	9.26		

表4 副作用に対する本剤の処置および転帰

処置	件数	構成比 (%)	転帰							
			回復	構成比 (%)	軽快	構成比 (%)	未回復	構成比 (%)	死亡	構成比 (%)
継続	1	3.4	1	100	0	0	0	0	0	0
減量	19	65.5	16	84.2	2	10.5	1	5.3	0	0
休薬 ^{a)}	1	3.4	1	100	0	0	0	0	0	0
中止	8	27.6	6	75	1	12.5	0	0	1	12.5
合計	29	100	24	82.8	3	10.3	1	3.4	1	3.4

^{a)} 休薬は副作用発現により本剤投与を一旦中断し、回復後に 10 mg/ 日で再開

Ⅲ. 結 果

1. 症例構成

症例構成を図1に示した。全国96施設96診療科から392例が登録され、全例の調査票を回収した。このうち安全性解析対象症例は378例、有効性解析対象症例は346例であった。

96診療科の内訳は精神科45(47.0%)、内科27(28.1%)、神経内科8(8.3%)、心療内科8(8.3%)、脳神経外科7(7.3%)、外科1(1.0%)であった。

2. 患者背景

患者背景を表1に示した。安全性解析対象症例378例において、性別は女性が66.4%(251/378例)、年齢は65歳以上の高齢者が97.4%(368/378例)を占め、平均年齢は81.2歳であった。診療区分は外来が88.1%(333/378例)であり、本剤10mg/日増量開始直前のドネペジル製剤1日投与量は5mg/日が93.1%(352/378例)であった。合併症は「有」が74.9%(283/378例)を占めており、主な合併症は高血圧症、精神疾患、脂質異常症であった。罹病期間は3年未満が61.1%(231/378例)と多く、10年以上は1.3%(5/378例)と少なかった。併用薬剤は「有」が80.7%(305/378例)であり、その中では消化器系薬剤の併用が28.8%(109/378例)と最も多かった。また、抗認知症薬の併用は14.3%(54/378例)で、すべてメマンチン塩酸塩の併用であった。

これらの患者背景の構成比は、有効性解析対象症例346例でもほぼ同様であった。

3. 安全性

1) 副作用発現状況

副作用発現状況を表2に示した。安全性解析対象

症例378例のうち、副作用は24例に29件認められ、副作用発現率は6.35%(24/378例)であった。主な副作用は「悪心」6件、「食欲減退」4件であった。SOC別では「胃腸障害」の発現率が2.65%(10/378例)で最も高かった。なお、24例中5例に複数の副作用が発現したが、同一症例で同じSOCに分類される副作用の発現はなかった。

添付文書「2014年11月改訂(第11版)」の使用上の注意から予測できない副作用は「異常行動」、「末梢冷感」がそれぞれ1件認められた。

2) 安全性に影響を与える因子

安全性解析対象症例378例での要因別副作用発現状況を表3に示した。副作用発現率に有意差が認められた要因はなかった。

3) 重篤な副作用

重篤な副作用は1例に1件認められた「死亡」のみであった。患者は88歳の男性で、本剤10mg/日増量開始11日後に死亡した。患者は死亡前日まで普段と同じ状態であり、突然死であった。合併症である解離性大動脈瘤の破裂による死亡の可能性が考えられたが、突然死の原因が特定できなかったことから本剤との因果関係を否定できず、調査担当医師、企業ともに本剤との因果関係を「評価不能」と判断した。

4) 副作用に対する本剤の処置および転帰

副作用に対する本剤の処置および転帰を表4に示した。副作用29件に対する本剤の処置は減量が最も多く、その割合は65.5%(19/29件)であり、次いで中止が27.6%(8/29件)、継続および休薬はいずれも3.4%(1/29件)であった。

副作用の転帰は回復が82.8%(24/29件)、軽快が10.3%(3/29件)、未回復が3.4%(1/29件)、死亡が3.4%(1/29件)であった。

表5 副作用の種類別重篤性および発現時期と転帰

副作用の種類	合計	重篤性		発現時期				本剤の処置				転帰			
		非重篤	重篤	2週以内	3～4週	5～8週	9～12週	継続	減量	休薬	中止	回復	軽快	未回復	死亡
副作用の発現件数	29	28	1	16	4	5	4	1	19	1	8	24	3	1	1
構成比 (%)	100	96.6	3.4	55.2	13.8	17.2	13.8	3.4	65.5	3.4	27.6	82.8	10.3	3.4	3.4
代謝および栄養障害	4	4	0	2	1	1	0	0	2	0	2	3	0	1	0
食欲減退	4	4		2	1	1			2		2	3		1	
精神障害	5	5	0	1	0	2	2	0	3	0	2	3	2	0	0
攻撃性	1	1				1			1				1		
怒り	2	2		1			1		1		1	1	1		
脱抑制	1	1				1					1	1			
* 異常行動	1	1					1		1			1			
神経系障害	4	4	0	3	0	0	1	0	3	0	1	4	0	0	0
意識変容状態	1	1		1							1	1			
頭痛	1	1					1		1			1			
振戦	2	2		2					2			2			
心臓障害	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
徐脈	1	1		1					1			1			
血管障害	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
* 末梢冷感	1	1			1				1			1			
胃腸障害	10	10	0	6	1	2	1	1	6	1	2	9	1	0	0
下痢	2	2		1		1			2			1	1		
悪心	6	6		4	1		1	1	3		2	6			
嘔吐	2	2		1		1			1	1		2			
一般・全身障害および投与部位の状態	3	2	1	2	1	0	0	0	2	0	1	2	0	0	1
胸部不快感	1	1			1				1			1			
死亡	1		1	1							1				1
倦怠感	1	1		1					1			1			
臨床検査	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
血圧低下	1	1		1					1			1			

* 添付文書「2014年11月改訂（第11版）」の使用上の注意から予測できない副作用

網掛け部分：SOC，発現症例数 非網掛け部分：PT，発現件数

減量の処置がとられた副作用19件中，94.7% (18/19件) が回復または軽快した。

5) 副作用の種類別重篤性，発現時期，本剤の処置および転帰

副作用の種類別重篤性，発現時期，本剤の処置および転帰を表5に示した。発現時期別では10 mg/日増量開始後2週以内に55.2% (16/29件)，増量開始後4週以内に69.0% (20/29件) の副作用が発現していた。

転帰が未回復の1件は「食欲減退」であり，減量の処置がとられたが入手した情報からは回復を確認できなかった。

6) 観察期間終了時の状況

観察期間終了時の本剤投与の継続・中止および中止理由を表6に示した。安全性解析対象症例378例での本剤10 mg/日増量開始12週後まで本剤の投与が継続された症例（減量，休薬例を含む）の割合は92.1% (348/378例) であり，中止症例の割合

表6 観察期間終了時の本剤投与の継続・中止および中止理由

要因	安全性解析対象症例	
	症例数	構成比 (%)
合計	378	100
継続	348	92.1
中止 (12週未満で投与中止または来院なし)	30	7.9
中止理由 ^{a)}	症例数	
有害事象	9	
患者の服薬拒否または服薬困難	2	
家族または介護者による中止希望	3	
本剤 10 mg/日 増量後途中から来院せず	8	
他	11	

^{a)} 重複集計あり

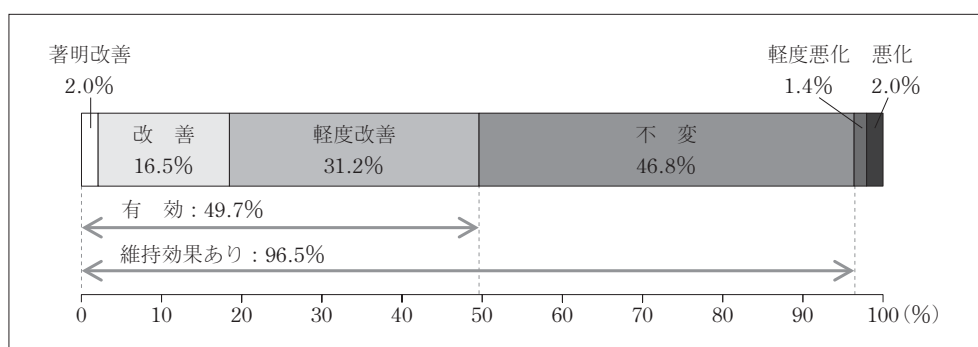


図2 全般性改善度

は、7.9% (30/378例)であった。また、中止症例30例のうち中止理由として「有害事象」が選択された症例は9例であり、当該症例に発現した有害事象はすべて副作用であった。

4. 有効性

全般改善度を図2に示した。有効性解析対象症例346例での全般改善度は「著明改善」2.0% (7/346例), 「改善」16.5% (57/346例), 「軽度改善」31.2% (108/346例), 「不変」46.8% (162/346例), 「軽度悪化」1.4% (5/346例), 「悪化」2.0% (7/346例)であった。有効率は49.7% (172/346例), 維持効果ありの割合は96.5% (334/346例)であった。

1) 有効性に影響を与えると考えられる要因

(1) 有効率

有効性解析対象症例346例の要因別有効率を表7に示した。剤形、本剤10 mg/日増量開始直前のドネペジル製剤1日投与量、併用薬剤の有無で有効率に有意差が認められた。

(2) 維持効果ありの割合

有効性解析対象症例346例における要因別の維持効果ありの割合を表8に示した。定型抗精神病薬併用の有無および漢方薬併用の有無で維持効果ありの割合に有意差が認められた。漢方薬は41例に44剤が併用され、そのうち抑肝散または抑肝散配合薬が併用されていた症例は75.6% (31/41例)であった。

IV. 考 察

高度AD患者を対象に使用実態下でのドネペジル製剤から本剤10 mg/日に増量した時の安全性および有効性を検討することを目的に本調査を実施した。

安全性解析対象症例378例での症例構成は、性別では女性が66.4% (251/378例), 年齢分布では65歳以上が97.4% (368/378例), 年齢層別では75歳以上85歳未満が50.3% (190/378例)となっており、これらは厚生労働省の平成23年患者調査

表7 要因別有効率

要因		症例数	有効	有効率 (%)	不変	軽度悪化	悪化	p 値	
合計		346	172	49.7	162	5	7		
性別	男	118	57	48.3	55	2	4	p = 0.7067	
	女	228	115	50.4	107	3	3		
年齢	55歳未満	2	0	0/2	2	0	0	p = 0.1165	
	55歳以上 65歳未満	7	6	6/7	1	0	0		
	65歳以上 75歳未満	54	31	57.4	21	1	1		
	75歳以上 85歳未満	178	84	47.2	87	3	4		
	85歳以上	105	51	48.6	51	1	2		
年齢 (非高齢者 / 高齢者)	65歳未満	9	6	6/9	3	0	0	p = 0.3026	
	65歳以上	337	166	49.3	159	5	7		
体重	40 kg 未満	26	15	57.7	10	0	1	p = 0.0950	
	40 kg 以上 50 kg 未満	69	50	72.5	18	1	0		
	50 kg 以上 60 kg 未満	61	32	52.5	27	1	1		
	60 kg 以上	38	26	68.4	11	1	0		
	不明	152	49	32.2	96	2	5		
診療区分	入院	30	17	56.7	13	0	0	p = 0.6696	
	外来	311	153	49.2	146	5	7		
	往診	5	2	2/5	3	0	0		
アレルギー歴の有無	無	316	158	50.0	146	5	7	p = 0.3241	
	有	9	6	6/9	3	0	0		
	不明	21	8	38.1	13	0	0		
合併症の有無	無	78	37	47.4	38	1	2	p = 0.6268	
	有	263	133	50.6	121	4	5		
	不明	5	2	2/5	3	0	0		
種類別の合併症の有無	精神疾患	無	246	120	48.8	119	3	4	p = 0.5872
		有	100	52	52.0	43	2	3	
	高血圧症	無	198	92	46.5	101	1	4	p = 0.1624
		有	148	80	54.1	61	4	3	
	脂質異常症	無	266	133	50.0	124	4	5	p = 0.8446
		有	80	39	48.8	38	1	2	
	糖尿病	無	314	156	49.7	148	5	5	p = 0.9726
		有	32	16	50.0	14	0	2	
	心疾患	無	328	167	50.9	149	5	7	p = 0.0559
		有	18	5	27.8	13	0	0	
	腎疾患	無	336	169	50.3	155	5	7	p = 0.2058
		有	10	3	30.0	7	0	0	
剤形	錠	76	47	61.8	24	1	4	*p = 0.0166	
	OD錠	270	125	46.3	138	4	3		
発症時年齢	55歳未満	4	1	1/4	3	0	0	p = 0.5025	
	55歳以上 65歳未満	13	9	69.2	3	0	1		
	65歳以上 75歳未満	65	30	46.2	32	2	1		
	75歳以上 85歳未満	163	82	50.3	74	2	5		
	85歳以上	37	19	51.4	17	1	0		
	不明	64	31	48.4	33	0	0		

表7 要因別有効率 (つづき)

要因		症例数	有効	有効率 (%)	不変	軽度悪化	悪化	p 値	
合計		346	172	49.7	162	5	7		
罹病期間	3年未満	215	115	53.5	89	4	7	p = 0.4047	
	3年以上 5年未満	31	13	41.9	18	0	0		
	5年以上 10年未満	9	3	3/9	6	0	0		
	10年以上	5	2	2/5	3	0	0		
	不明	86	39	45.3	46	1	0		
本剤 10 mg/ 日増量開始 までのドネペジル製剤 投与期間	1カ月未満	4	3	3/4	1	0	0	p = 0.4284	
	1カ月以上 2カ月未満	28	16	57.1	11	0	1		
	2カ月以上 3カ月未満	20	10	50.0	10	0	0		
	3カ月以上 6カ月未満	36	22	61.1	14	0	0		
	6カ月以上 1年未満	41	25	61.0	15	0	1		
	1年以上 2年未満	60	29	48.3	29	1	1		
	2年以上 4年未満	68	29	42.6	35	2	2		
	4年以上	54	25	46.3	26	1	2		
	不明	35	13	37.1	21	1	0		
本剤 10 mg/ 日増量開始直前の ドネペジル製剤 1日投与量	5 mg/ 日	326	167	51.2	149	4	6	*p = 0.0228	
	5 mg/ 日 超 10 mg/ 日 未満	20	5	25.0	13	1	1		
併用薬剤の有無	無	66	25	37.9	38	1	2	*p = 0.0326	
	有	280	147	52.5	124	4	5		
種類別の併用薬剤の有無	定型抗精神病薬	無	342	170	49.7	161	5	6	p = 0.9907
		有	4	2	2/4	1	0	1	
	非定型抗精神病薬	無	296	146	49.3	139	4	7	p = 0.7263
		有	50	26	52.0	23	1	0	
	抗うつ薬	無	303	146	48.2	148	4	5	p = 0.1318
		有	43	26	60.5	14	1	2	
	抗不安薬	無	325	161	49.5	152	5	7	p = 0.8007
		有	21	11	52.4	10	0	0	
	睡眠薬	無	281	138	49.1	134	4	5	p = 0.6422
		有	65	34	52.3	28	1	2	
	抗てんかん薬	無	329	161	48.9	156	5	7	p = 0.2048
有		17	11	64.7	6	0	0		
抗パーキンソン薬	無	332	166	50.0	154	5	7	p = 0.6006	
	有	14	6	42.9	8	0	0		
脳循環・代謝改善薬	無	323	162	50.2	150	4	7	p = 0.5361	
	有	23	10	43.5	12	1	0		
漢方薬	無	308	153	49.7	147	4	4	p = 0.9699	
	有	38	19	50.0	15	1	3		
消化器系薬剤	無	251	126	50.2	117	3	5	p = 0.7678	
	有	95	46	48.4	45	2	2		
抗認知症薬 (メマンチン塩酸塩)	無	295	145	49.2	140	5	5	p = 0.6173	
	有	51	27	52.9	22	0	2		

表8 要因別維持効果

要因		症例数	維持効果あり	割合 (%)	軽度悪化	悪化	p 値	
合計		346	334	96.5	5	7		
性別	男	118	112	94.9	2	4	p = 0.2371	
	女	228	222	97.4	3	3		
年齢	55歳未満	2	2	2/2	0	0	p = 0.9670	
	55歳以上 65歳未満	7	7	7/7	0	0		
	65歳以上 75歳未満	54	52	96.3	1	1		
	75歳以上 85歳未満	178	171	96.1	3	4		
	85歳以上	105	102	97.1	1	2		
年齢 (非高齢者 / 高齢者)	65歳未満	9	9	9/9	0	0	p = 0.5645	
	65歳以上	337	325	96.4	5	7		
体重	40 kg 未満	26	25	96.2	0	1	p = 0.8881	
	40 kg 以上 50 kg 未満	69	68	98.6	1	0		
	50 kg 以上 60 kg 未満	61	59	96.7	1	1		
	60 kg 以上	38	37	97.4	1	0		
	不明	152	145	95.4	2	5		
診療区分	入院	30	30	100.0	0	0	p = 0.4968	
	外来	311	299	96.1	5	7		
	往診	5	5	5/5	0	0		
アレルギー歴の有無	無	316	304	96.2	5	7	p = 0.5514	
	有	9	9	9/9	0	0		
	不明	21	21	100.0	0	0		
合併症の有無	無	78	75	96.2	1	2	p = 0.8583	
	有	263	254	96.6	4	5		
	不明	5	5	5/5	0	0		
種類別の合併症の有無	精神疾患	無	246	239	97.2	3	4	p = 0.3208
		有	100	95	95.0	2	3	
	高血圧症	無	198	193	97.5	1	4	p = 0.2675
		有	148	141	95.3	4	3	
	脂質異常症	無	266	257	96.6	4	5	p = 0.8752
		有	80	77	96.3	1	2	
糖尿病	無	314	304	96.8	5	5	p = 0.3666	
	有	32	30	93.8	0	2		
心疾患	無	328	316	96.3	5	7	p = 0.4088	
	有	18	18	100.0	0	0		
腎疾患	無	336	324	96.4	5	7	p = 0.5430	
	有	10	10	100.0	0	0		
剤形	錠	76	71	93.4	1	4	p = 0.0934	
	OD錠	270	263	97.4	4	3		
発症時年齢	55歳未満	4	4	4/4	0	0	p = 0.9391	
	55歳以上 65歳未満	13	12	92.3	0	1		
	65歳以上 75歳未満	65	62	95.4	2	1		
	75歳以上 85歳未満	163	156	95.7	2	5		
	85歳以上	37	36	97.3	1	0		
不明		64	64	100.0	0	0		

表8 要因別維持効果 (つづき)

要因		症例数	維持効果あり	割合 (%)	軽度悪化	悪化	p 値	
合計		346	334	96.5	5	7		
罹病期間	3年未満	215	204	94.9	4	7	p = 0.4929	
	3年以上 5年未満	31	31	100.0	0	0		
	5年以上 10年未満	9	9	9/9	0	0		
	10年以上	5	5	5/5	0	0		
	不明	86	85	98.8	1	0		
本剤 10 mg/ 日増量開始までのドネペジル製剤投与期間	1カ月未満	4	4	4/4	0	0	p = 0.7689	
	1カ月以上 2カ月未満	28	27	96.4	0	1		
	2カ月以上 3カ月未満	20	20	100.0	0	0		
	3カ月以上 6カ月未満	36	36	100.0	0	0		
	6カ月以上 1年未満	41	40	97.6	0	1		
	1年以上 2年未満	60	58	96.7	1	1		
	2年以上 4年未満	68	64	94.1	2	2		
	4年以上	54	51	94.4	1	2		
	不明	35	34	97.1	1	0		
	本剤 10 mg/ 日増量開始直前のドネペジル製剤 1 日投与量	5 mg/ 日	326	316	96.9	4		6
5 mg/ 日超 10 mg/ 日未満		20	18	90.0	1	1		
併用薬剤の有無	無	66	63	95.5	1	2	p = 0.5949	
	有	280	271	96.8	4	5		
種類別の併用薬剤の有無	定型抗精神病薬	無	342	331	96.8	5	6	*p = 0.0179
		有	4	3	3/4	0	1	
	非定型抗精神病薬	無	296	285	96.3	4	7	p = 0.5396
		有	50	49	98.0	1	0	
	抗うつ薬	無	303	294	97.0	4	5	p = 0.1791
		有	43	40	93.0	1	2	
	抗不安薬	無	325	313	96.3	5	7	p = 0.3701
		有	21	21	100.0	0	0	
	睡眠薬	無	281	272	96.8	4	5	p = 0.5749
		有	65	62	95.4	1	2	
	抗てんかん薬	無	329	317	96.4	5	7	p = 0.4229
		有	17	17	100.0	0	0	
抗パーキンソン薬	無	332	320	96.4	5	7	p = 0.4691	
	有	14	14	100.0	0	0		
脳循環・代謝改善薬	無	323	312	96.6	4	7	p = 0.8114	
	有	23	22	95.7	1	0		
漢方薬	無	308	300	97.4	4	4	*p = 0.0117	
	有	38	34	89.5	1	3		
消化器系薬剤	無	251	243	96.8	3	5	p = 0.6425	
	有	95	91	95.8	2	2		
抗認知症薬 (メマンチン塩酸塩)	無	295	285	96.6	5	5	p = 0.8480	
	有	51	49	96.1	0	2		

(傷病分類編)²⁾ のアルツハイマー病の調査結果と類似していた。

1. 安全性について

本調査の副作用発現率は6.35% (24/378例)であった。一方、先発医薬品の特定使用成績調査中間報告³⁾の副作用発現率は17.6% (142/807例)であったが、両調査で発現率が異なる理由は明らかにできなかった。

AD治療における本剤のようなアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の有害事象としては食欲不振、悪心、嘔吐、下痢等の消化器症状が多いとの報告がある⁴⁾。本調査で認められた副作用のうち、SOC「胃腸障害」に分類される副作用にSOC「代謝および栄養障害」の「食欲減退」を加えた消化器系の副作用(食欲減退、下痢、悪心、嘔吐)の割合は48.3% (14/29件)であり、副作用の約半分を占めた。この結果は前述の中間報告³⁾の消化器系副作用の割合と同様であった。

副作用の発現時期について、本調査では、増量開始後2週以内に55.2% (16/29件)、4週以内に69.0% (20/29件)の副作用が発現しており、消化器系の副作用(食欲減退、下痢、悪心、嘔吐)は2週以内に57.1% (8/14件)が、4週以内に71.4% (10/14件)が発現していた。先発医薬品の特定使用成績調査中間報告³⁾では、副作用は10 mg/日投与後1カ月時までに61.9% (120/194件)が、2カ月時までに79.9% (155/194件)が発現しており、特に消化器系の副作用は10 mg/日投与後2週時までにその64.2%が、6週時までに86.3%が発現したと報告されており、本調査でも同様の結果であった。これらのことから、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に記載されている注意喚起のとおり、本剤を10 mg/日に増量する場合は消化器系副作用に注意しながら投与することが重要と考える。

本調査から得られた情報からは安全性(副作用発現率)に影響を与える要因は検出できなかった。

観察期間終了時において、本剤の投与は減量、休薬例を含め92.1% (348/378例)で継続されており、多くの症例で本剤による治療が継続されていた。また、減量の処置が取られた副作用の94.7% (18/19件)が回復または軽快しており、副作用が発現しても適切な処置により本剤による治療が継続

できたものとする。

2. 有効性(投与12週後)について

有効率は49.7% (172/346例)であり、約半数の患者で改善が認められた。要因別では剤形、本剤10 mg/日増量開始直前のドネペジル製剤1日投与量、併用薬剤の有無で有効率に有意差が認められたが、その要因が効果に与える影響は明らかにできなかった。

維持効果ありの割合は96.5% (334/346例)であり、多くの患者で維持効果が認められた。要因別では定型抗精神病薬の併用の有無および漢方薬併用の有無で維持効果ありの割合に有意差が認められたが、その要因が効果に与える影響は明らかにできなかった。

3. 本剤とメマンチン塩酸塩の併用

認知症疾患治療ガイドライン³⁾に、高度AD患者に対してドネペジル製剤とメマンチン塩酸塩の併用治療の選択肢が示されており、今後両剤の併用が増えることが予想されることから、本調査でのメマンチン塩酸塩併用の有無別の安全性、有効性を確認した。副作用発現率はメマンチン塩酸塩併用「有」で9.26% (5/54例)、メマンチン塩酸塩併用「無」で5.86% (19/324例)であり、有意差は認められなかった($p=0.3435$)。また、有効率はメマンチン塩酸塩併用「有」で52.9% (27/51例)、メマンチン塩酸塩併用「無」で49.2% (145/295例)であり、有意差は認められなかった($p=0.6173$)。これらのことから、本調査ではドネペジル製剤とメマンチン塩酸塩を併用している患者に本剤を10 mg/日に増量した場合と併用していない患者に増量した場合とで、安全性に差は認められず、同程度の有効性を示すことが確認された。

V. ま と め

ドネペジル製剤を投与中の高度AD患者を対象に本剤を10 mg/日に増量した時の使用実態下における安全性および有効性を検討することを目的として使用成績調査を実施した。

1) 安全性解析対象症例は378例、有効性解析対象症例は346例であった。

2) 副作用発現率は6.35% (24/378例)であった。主な副作用は「悪心」、「食欲減退」であり、種類別では消化器系副作用の発現率が高かった。添付

文書の使用上の注意から予測できない副作用は、「異常行動」、「末梢冷感」がそれぞれ1件認められた。副作用発現率に有意差が認められた要因はなかった。

3) 重篤な副作用は1例に1件認められた「死亡」であった。調査担当医師、企業ともに本剤との因果関係を「評価不能」と判断した。

4) 副作用に対する本剤の処置は減量が最も多く、その割合は65.5% (19/29件)であり、中止は27.6% (8/29件)、継続および休薬はいずれも3.4% (1件/29件)であった。

5) 副作用の転帰は回復が82.8% (24/29件)、軽快が10.3% (3/29件)、未回復が3.4% (1/29件)、死亡が3.4% (1/29件)であった。

6) 副作用は10 mg/日増量開始後2週以内に55.2% (16/29件)、増量開始後4週以内に69.0% (20/29件)が発現しており、消化器系の副作用(食欲減退、下痢、悪心、嘔吐)は2週以内に57.1% (8/14件)が、4週以内に71.4% (10/14件)が発現していた。

7) 観察期間終了時において本剤の投与が継続されていた症例の割合は92.1% (348/378例)であった。

8) 有効率は49.7% (172/346例)であり、要因別では剤形、本剤10 mg/日増量開始直前のドネペジル製剤1日投与量、併用薬剤の有無で有意差が認められたが、その要因が効果に与える影響は明らかにできなかった。

9) 維持効果ありの割合は96.5%であり、要因別では定型抗精神病薬併用の有無および漢方薬併用の有無で有意差が認められたが、その要因が効果に与える影響は明らかにできなかった。

10) ドネペジル製剤とメマンチン塩酸塩を併用している患者に本剤を10 mg/日に増量した場合と併用していない患者に増量した場合とで、安全性に差は認められず、有効性は同程度であった。

以上の結果から、ドネペジル製剤を投与中の高度AD患者に本剤を10 mg/日に増量した時の安全性に特筆すべき問題点は認められず、良好な有効性を示したことから、本剤が有用な薬剤であることが確認できた。

利益相反

竹中修一、笠原 浩、秋山浩喜、松本正人、島田誠也はMeiji Seika ファルマ株式会社の社員である。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本調査にご協力を賜りましたご施設および調査担当医師を務められた先生方に深謝致します。

引用文献

- 1) 厚生労働省：「後発医薬品のさらなる使用促進のためのロードマップ」について：平成25年4月5日 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002z7fr-att/2r9852000002z7it.pdf> (参照2015-10-1)
- 2) 厚生労働省：平成23年患者調査(傷病分類編)上巻(全国)2011 <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103073> 表番号63 CSV (参照2015-7-1)
- 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10 mg/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). 老年医学 **49** : 439-467, 2011.
- 4) 一般社団法人日本神経学会：認知症疾患治療ガイドライン2010 コンパクト版2012. 第5章 Alzheimer病 http://www.neurology-jp.org/guidelinem/deg1/sinkei-degl_c_2012_06.pdf (参照2015-10-1)