

重大な副作用から見た抗認知症薬の比較

～アセチルコリン作用増強型～

何種類かの同効薬がある場合、重大な副作用を比較してみるとそれらの薬剤の特徴が際立って見えてくるのではないかと。そう思ってこれまでも不整脈の薬(No.158)やNSAIDs(No.168)についてみてきましたが、今回は三種類のアセチルコリン作用増強型の抗認知症薬で比較してみました。もう一つの中核症状用メマンチン(メマリー®)は作用機序が異なっているので今回は対象外としています。

●●は重大な副作用が添付文書に記載してあることを示します。()内は頻度。明らかに同義語のものは同じ分類に入れました(胃潰瘍、十二指腸潰瘍は消化性潰瘍に含ませる等)。△はその他の副作用に分類される副作用を示します。

一般名	ドネペジル	ガラントミン	リバスチグミン
商品名	アリセプト	レミニール	イクセロン/リバスタッチ・パッチ
適応	①軽度～重度 AD 進行抑制 ②レビー小体型進行抑制	軽度～中度 AD 進行抑制	軽度～中度 AD 進行抑制
機序	①アセチルコリンエステラーゼ 阻害	①アセチルコリンエステラーゼ 阻害 ②ニコチン受容体に作用しアセチルコリン感受性亢進	①アセチルコリンエステラーゼ 阻害 ②ブチリルコリンエステラーゼ 阻害
QT延長	●(0.1-1%)	●(0.9%)	
心室頻拍	●(不明)		
心室細動	●(不明)		
洞不全症候群	●(不明)		●(不明)
洞停止	●(不明)		
高度徐脈	●(不明)	●徐脈(1.1%)	●徐脈(0.8%)
心ブロック	●(0.1-1%)	●(1.3%)	●房室ブロック(0.2%)
失神	●(0.1-1%)	●(0.1%)	●(0.1%)
心筋梗塞	●(<0.1%)		●(0.3%)
狭心症			●(0.3%)
心不全	●(<0.1%)		
消化性潰瘍	●(<0.1%)		●(0.1%)
十二指腸潰瘍穿孔	●(不明)		
消化管出血	●(<0.1%)		●胃腸出血(0.1%)
食道破裂重度嘔吐			●(不明)
肝炎	●(不明)	●(不明)	●(不明)
肝機能障害	●(0.1~1%)		
黄疸	●(不明)		
脳性発作(てんかん)	●(0.1-1%)		●痙攣発作(0.2%)
脳出血	●(<0.1%)		●脳血管発作(0.3%)
脳血管障害	●(<0.1%)		

一般名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン
錐体外路症状	●アルツ(0.1-1%) ●レビ(9.5%)	△パーキンソン病(<1%) △錐体外路症状(不明)	
幻覚	△(0.1-1%)	△(<1%)	●(0.2%)
激越	△; 易怒・攻撃(0.1-1%)	△(<1%)	●(0.1%)
せん妄	△(0.1-1%)	△(<1%)	●(不明)
錯乱	△(<0.1%)		●(不明)
悪性症候群	●(<0.1%)		
横紋筋融解症	●(不明)	●(不明)	
呼吸困難	●(<0.1%)		
急性膵炎	●(<0.1%)		
急性腎不全	●(<0.1%)		
原因不明の突然死	●(<0.1%)		
血小板減少症	●(<0.1%)		
急性汎発性発疹性膿疱症		●(不明)	
脱水		△(<1%)	●(0.4%: 下痢嘔吐に依る)
合計数	27個	7個	17個
【その他の副作用】			
アセチルコリンの過剰反応と考えられる副作用について			
下痢	△(1-3%)	△(5%≦)	△(1-5%)
嘔吐	△(1-3%)	△(12.4%)	△(5%≦)
流涎	△(0.1-1%)		
振戦	△(0.1-1%)	△(<1%)	△(<1%)
尿失禁、頻尿	△(0.1-1%)	△(<1%)	△(<1%)
縮瞳	△(不明)		△(不明)
多汗症	△発汗(不明)	△(<1%)	△(<1%)

1) 心臓系の副作用

各薬剤のアセチルコリンによる過剰な作用によって洞房結節や房室結節のムスカリン受容体が刺激され、その結果抑制的に作用し電気信号の伝達速度が減少し徐脈になります。さらに徐脈がQT延長の原因となり、心室頻拍などの重篤な副作用を引き起こすことも知られています。

- ① **ドネペジル**は項目数から見て心臓への副作用が他薬より大きいと分かります。副作用の大きさが逆に他剤にはない重度への適応を可能にしているのかもしれませんが。
- ② **ガランタミン**と**リバスチグミン**は不整脈の項目数は同じ(4個)ですが**虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症)**に関する限り**リバスチグミン**の作用が強く出ています。

いずれの薬剤もアセチルコリン本来の作用である**心臓への負荷には気をつけるべき**だろうと分かります。

2) 消化器系の副作用

腸管へのアセチルコリンの作用は収縮に作用し**腸管運動を活発**にします。また胃への作用は胃酸分泌を亢進します。その影響が消化性潰瘍などの副作用と連動していると考えられます。

- ① **ドネペジル**と**リバスチグミン**では同じ項目数(3個)の副作用が見られます。ドネペジルはもともと作が強く、リバスチグミンのターゲットとなるブチリルコリンエステラーゼは血清中にも多いこと

から末梢性の副作用も出やすいのかもしれませんが。

②**ガラタミン**は消化器系の**重篤な副作用がなく**他の2剤と比べて穏和な印象を与えています。

3) 肝臓の副作用

薬剤性の肝障害はアレルギー性と中毒性(直接傷害性)に分類されます。重大な副作用に記載のある肝障害は**アレルギー性の場合が多く**、少なくとも直ぐに原因の情報を得られない場合はアレルギー性として対応し直ぐに中止するのが望ましいとされています(本ニュース No.153)。3剤とも肝炎の疑いが出た場合は直ぐに中止するように対応すべきでしょう。

4) 脳の副作用

血管に対するアセチルコリンの作用は血管内皮への作用は弛緩(血圧低下)に作用し、内皮が傷害された血管には収縮(血圧上昇や血管の攣縮⇒狭心症の誘因にもなる)に作用するため、血管の状況によっては脳出血を起す可能性があり、またアセチルコリンによる脳神経の興奮増強が痙攣やてんかんを引き起こす可能性があります。

①**ドネペジル**と**リバスチグミン**は脳への作用が強く出ている。

②**ガラタミン**は脳への**副作用記載がない**。

5) 錐体外路症状の副作用

黒質線条体系のドパミン経路の介在ニューロンの一部ではアセチルコリン優位になるとドパミンの作用が減弱されパーキンソン病様症状(錐体外路症状)を来すことが知られています。脳内での**アセチルコリンの作用が強いほど錐体外路症状も強くでてくる**可能性があります。

①**ドネペジル**は3剤の中で唯一、錐体外路症状が重大な副作用として挙げられています。それだけ強い間接的な抗ドパミン作用があると言えます。また**レビー小体型認知症**に使った際の**発症頻度が高い(9.5%)**との記載がありますが、これはレビー小体型認知症自体が**パーキンソン病の拡張型**であるためでしょう。もともと錐体外路症状が出やすい認知症にアセチルコリン増強型薬剤を利用するわけですから発症頻度も当然高くなるのが道理です。またレビー小体型は一般に**薬剤感受性が高くなっている**ので少量から薬剤を使う必要があります。

②**ガラタミン**は「**その他の副作用**」の中で「**パーキンソニズム**」と「**錐体外路症状**」が記載されています。「**重大な副作用**」の項目に記載されていない以上、その**程度は軽め**と考えて良さそうです。

③**リバスチグミン**には錐体外路症状やパーキンソニズムという記載がありません。唯一類推させるのが「**その他の副作用**」の頻度が1%未満の「**振戦**」になります。他の2剤と比べると抗ドパミン作用がかなり弱いと考えて良さそうです。

◆ちなみに資料によるとドパミンの抑制作用が強くパーキンソン症状が現れやすい順番は**ドネペジル>ガラタミン>リバスチグミン**となっており添付文書からの類推した通りとなっています(資料：河野和彦：コウノメソッド2016)

6) 興奮性精神症状の副作用

煙草のニコチンが体内のニコチン受容体に作用して覚醒・興奮作用を示すようにアセチルコリンもニコチン受容体を刺激して興奮的に作用すると考えれば、アセチルコリン作用増強型薬剤が興奮性の精神症状を引き起こすであろうことは(それが易怒性や攻撃性にまで結び付くかどうかまでは分かりませんが)ある程度理解できます。

①**リバスチグミン**だけが「**重大な副作用**」に興奮性精神症状「**幻覚など**」の副作用を記載しています。

②**ドネペジル**、**ガラタミン**は「**その他の副作用**」として記載しています。しかし一部の医師たちの間ではドネペジルの興奮性副作用を問題視しており、少量維持療法によって易怒性が治まり症状の

進行抑制効果も継続できているとしています。彼らの評価ではドネペジルが強興奮作用、次にガラランタミンとリバステグミンが弱興奮作用の位置付けになっています。

7) 脱水の副作用

「脱水」を重大な副作用として記載しているのはリバステグミンのみです。理由として「下痢や嘔吐の持続により脱水状態になるため」としています。

- ①リバステグミンはもともと消化器症状の副作用が強いため貼付剤となった経緯があります。貼付剤となった今も他の薬剤と比べると消化器症状が強くなる可能性を秘めているのかもしれませんが。
- ②ドネペジルでは「その他の副作用」にも「脱水」の副作用記載はありません。低用量での消化器症状への慣らし服用期間が1～2週間ともっとも短い本剤はそれだけ消化管症状への慣れも早いと考えられ消化管への負荷が他の2剤よりは緩和されているのかもしれませんが。

8) 「その他の副作用」について

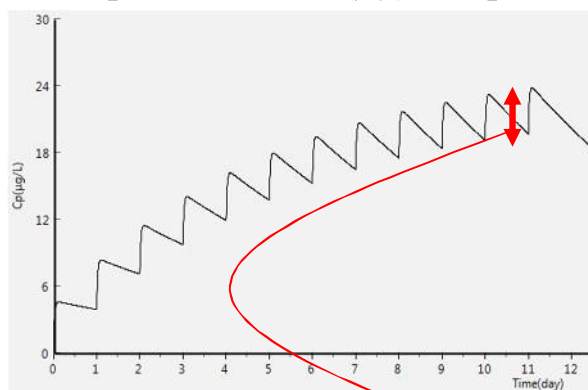
アセチルコリンの作用に基づく副作用について列記して記載してみました。薬理作用による副作用は出現しやすいので、副作用チェックする際の参考になるでしょう。

9) まとめ

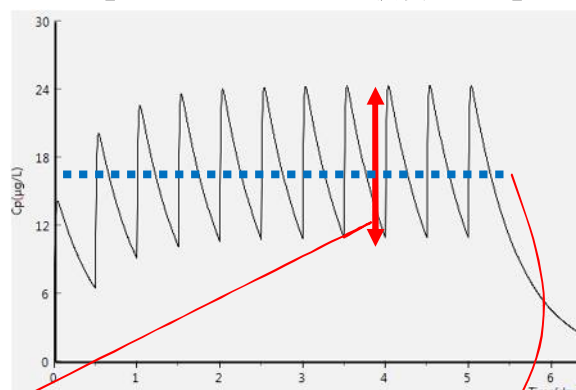
重大な副作用の総項目数からみると「ドネペジルは27個、ガラランタミン7個、リバステグミン17個」となっており、単純に項目数から見ると副作用の強い順は「ドネペジル(高度認知対応) > リバステグミン(中等認知対応) > ガランタミン(中等認知対応)」と言えるかもしれません。

- ①ドネペジルは半減期が最も長く約90時間あり約2週間かけて定常状態に達し血中濃度の高い位置で上下動幅が大きくはぶれずに推移します(下図左)。
- ②リバステグミンは一定の速度で薬剤が放出されるパッチ製剤のため貼付している限り一定の血中濃度が維持できますから、ドネペジルも含めてぶれの少ない血中濃度の維持が重大な副作用の数を増やしているとは考えられないでしょうか。
- ③ガラランタミンは半減期が約9時間と短いため1日2回投与製剤となっています。1日半程度で定常状態に達しますがドネペジルと比べると上下動幅は大きくぶれるようになり血中濃度の低い時間帯も多くなることが予想されます。これが副作用の少ない結果になっているのかもしれませんが(下記モデルはQflexを利用)。

【ドネペジルの血中濃度モデル】



【ガラランタミンの血中濃度モデル】



- ・ガラランタミンの定常状態時の振れ幅の違い。つまり**低血中濃度の存在**が副作用の少なさを反映。
- ・ガラランタミンの効果は**平均血中濃度**と相関するとすれば臨床効果は他薬と同様の効果有りとなる。

【おわり】