

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 公益社団法人日本老年精神医学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	ドネペジル塩酸塩
	販売名	アリセプト錠、アリセプト細粒、 アリセプトD錠、アリセプト内服ゼリー、 アリセプトドライシロップ、及びドネペジル塩酸塩ジェネリック医薬品
	会社名	エーザイ株式会社、他、ジェネリック医薬品販売会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量し、経口投与する。さらに、症状に応じて、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量することができる。なお、症状により適宜減量する 注：現時点で高度ADで可能な10mg/日への増量を、軽度から中等度ADでも可能とする用法・用量への変更の要望
	備考	(特記事項等)

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	該当せず 約 _____ 人 <推定方法>	
国内の承 認内容 (適応外 薬のみ)	【効能・効果】 アルツハイマー型認知症及びレビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制 【用法・用量】 アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。高度のアルツハイマー型認知症患者には、5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により適宜減量する。 レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制 通常、成人にはドネペジル塩酸塩として1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量し、経口投与する。5mgで4週間以上経過後、10mgに増量する。なお、症状により5mgまで減量できる。	
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について記 載する。複 数の項目 に該当す る場合は、 最も適切 な1つに チェック する。)	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ADは、進行性の神経変性疾患である。臨床的には、潜行性に発症し、認知と行動症状は緩徐に進行する。典型的には認知機能障害は記憶・学習障害から発症し、次第に注意障害、遂行障害などの他の認知機能の低下を認め、これにより日常生活動作に支障をきたすだけでなく、精神症状と行動障害がみられる。障害が高度に進行すると、語彙と言語能力の貧困化からコミュニケーション能力が大きく低下し、日常生活の基本的動作(着衣、食事、排便・排尿等)にも介護を要し、また、意欲の低下、興奮、易刺激性等の精神症状が顕著になる。さらに、これら認知症の行動・心理症状は介護者の大きな負担となっている。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている	

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

軽度・中等度アルツハイマー型認知症 (AD) に対する標準的薬物療法は、3つのコリンエステラーゼ阻害剤 (ChEI) (ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン) であり、国内外で一致している。しかしながら、ドネペジルの推奨最大用量は国内外で異なっており、日本を除く世界 90 カ国以上で 10 mg/日が承認されており、日本だけが 5 mg/日である。AD の病態そのものを根本的に治療する疾患修飾薬が世界的に承認されていない状況下では、症状改善剤である ChEI を使い分けながら、対症的に患者の日常生活機能をより高い状態でより長期間維持することが薬物療法の課題である。したがって、治療の選択肢を拡大することが医療上重要であり、我が国においても、軽度・中等度 AD に対するドネペジルの推奨最大用量を 10 mg/日とすることが強く望まれる。

軽度・中等度 AD に対するドネペジル 10 mg の有効性は、欧米で実施されたプラセボ対照試験 (3 試験) で検証され、そのうち 2 試験でプラセボ、5 mg、10 mg の用量反応性が確認された。この結果にもとづき、世界 90 カ国以上で、軽度・中等度 AD に対して 10 mg/日が最大推奨用量として承認されている。米国、英国、独国、仏国、加国における AD の治療のガイドラインでは、非薬物療法と薬物療法が推奨されており、ドネペジル塩酸塩を含む ChEI は、認知機能向上を目標とした薬物療法として、標準的療法に位置づけられている。ドネペジルの推奨用量は、添付文書に記載された承認用量が基本とされている。欧米等 6 カ国の添付文書における軽度から中等度 AD に対する用法・用量は、「1 ヶ月 5 mg を投与し、臨床症状を評価の上、10 mg に増量する」である。米国及び豪州の添付文書、及び米国精神医学会のガイドラインには、5 mg と 10 mg の間に統計学的に有意な効果の差は認められないが、数値上、10 mg の方が上回っていることが述べられている。すなわち、欧米等においてドネペジル 10 mg は、軽度中等度 AD に対する標準療法に位置づけられている。

日本のガイドラインでも AD に対する標準的薬物療法は ChEI (ドネペジル塩酸塩を含む) 及びメマンチン塩酸塩とされており、国内外で一致している。また、ドネペジル以外の ChEI の適応症及び用法用量は国内外で一致しており、ChEI の反応に人種差はないと考えられる。従って、AD の薬物療法を取り巻く医療環境に、国内外で大きな差はない。

国内では、軽度・中等度 AD に対して 5 mg/日投与が承認されている。これは、5 mg を最大投与量とした軽度・中等度 AD を対象の用量反応性試験及び検証試験を実施し、同用量の有用性が確認されたことに基づいている。国内において 5 mg/日を最大用量とした理由は、健康成人を対象とした反復投与試験結果から 5 mg/日が忍容性の上限の投与量と考えられた ([本間昭, ほか, 1998](#)) ためであるが、AD 患者では、コリン作動性神経の脱落が進行しているため、5 mg/日を超える投与量であっても、健康成人ほど忍容性に問題を生じないと考えられる。事実、その後、10 mg/日の用量は、日本人高度 AD に対して有効性及び安全性が確認され承認された。

国内のガイドラインにおいては、要望用法・用量での投与を推奨する記載はないものの、実臨床においては、軽度及び中等度 AD に対して要望用法・用量が広く用いられている。2010 年から開始した、軽度中等度 AD (FAST ステージ 4 及び 5) を対象としたアリセプト特定使用成績調査の中間集計結果で、8,254 例 (有効性集計対象例) のうち、調査開始時のドネペジル投与量が 10 mg/日の症例は 762 例 (9.23%) であった ([新井平伊, ほか, 2013](#))。さらに、2013 年から開始した、AD を対象としたアリセプト特定使用成績調査の結果、調査開始時に軽度中等度 AD (FAST ステージ 4 及び 5) であっ

	た症例 1,852 例（有効性集計対象例）のうち、調査開始時のドネペジル投与量が 10 mg/日の症例は 393 例（21.22%）であった（ 中村祐, ほか, 2017 ）。以上より、ドネペジル 10 mg は、日本人軽度・中等度 AD に対しても有用性が期待できると考える。
追加のエビデンス（使用実態調査を含む）収集への協力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 （必ずいずれかをチェックする。）
備考	上記医療上の必要性に加え、今回の要望に至ったもうひとつの理由は、AD の新薬開発への影響である。軽度から中等度 AD を対象とした新薬の治験では、ベースとして使用されている AD 治療薬はドネペジルが最も多い。しかしながらドネペジルは、承認用量が日本と海外で異なるため、日本が国際共同治験に参入する障壁になっている。具体的には、ドネペジルと併用することで追加のベネフィットを期待する新規症状改善剤や疾患修飾薬の治験の場合、併用薬としてのドネペジルの用量が国内外で異なるため、同一プロトコルでの実施が困難である。また、アセチルコリン系に作用する新規症状改善薬の単剤療法の治療であれば、実薬対照群としてドネペジル治療群を設けるデザインが考えられるが、ドネペジル群の用量が国内外で異なるため、同一プロトコルでの実施が困難となる。ドラッグラグを生じることなく、また効率的に AD の新規治療薬を本邦で使用できるようにするためにも、海外と同様の用法用量を要望する。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州						
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕						
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）					
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名（企業名）</td> <td>アリセプト錠、アリセプト口腔内崩壊錠 (Eisai Inc.)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td><u>アリセプトは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型認知症治療の適応を有する。有効性は、軽度、中等度及び高度アルツハイマー病の患者で検証されている。</u></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>アリセプトは、夜、就寝直前に、経口にて服薬すること。 アリセプトは、食前、食間、食後のいずれにおいても服薬できる。 23 mg錠を割ったり、粉碎したり、嚙んだりしないこと（吸収率が上昇することがある）。 アリセプト口腔内崩壊錠は、舌の上で溶かして水で服用できる。 <u>軽度から中等度アルツハイマー病比較臨床試験において効果が確認されてい</u></td> </tr> </table>	販売名（企業名）	アリセプト錠、アリセプト口腔内崩壊錠 (Eisai Inc.)	効能・効果	<u>アリセプトは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型認知症治療の適応を有する。有効性は、軽度、中等度及び高度アルツハイマー病の患者で検証されている。</u>	用法・用量
販売名（企業名）	アリセプト錠、アリセプト口腔内崩壊錠 (Eisai Inc.)						
効能・効果	<u>アリセプトは、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤であり、アルツハイマー型認知症治療の適応を有する。有効性は、軽度、中等度及び高度アルツハイマー病の患者で検証されている。</u>						
用法・用量	アリセプトは、夜、就寝直前に、経口にて服薬すること。 アリセプトは、食前、食間、食後のいずれにおいても服薬できる。 23 mg錠を割ったり、粉碎したり、嚙んだりしないこと（吸収率が上昇することがある）。 アリセプト口腔内崩壊錠は、舌の上で溶かして水で服用できる。 <u>軽度から中等度アルツハイマー病比較臨床試験において効果が確認されてい</u>						

		<p>るアリセプトの用量は、<u>5 mg/日と10 mg/日である。</u> <u>高用量である10 mgの臨床上の有益性は、統計学的に有意に5 mgを上回るものではない。</u> <u>しかしながら、臨床試験のデータを分析すると、</u> <u>平均値において5 mgより10 mgの方が優れる傾向があることから、10 mg/日の方が、患者によっては、追加の有益性が得られる可能性がある。</u> <u>従って、10 mgの用量を用いるか否かの選択は、処方する者と患者が決定すること。</u> 中等度から高度アルツハイマー病 アリセプトは、比較臨床試験において、 <u>10 mg/日と23 mg/日投与の有効性が示されている。</u> アリセプト23 mg/日と10 mg/日を比較した 中等度から高度アルツハイマー病の比較臨床試験により、アリセプト23 mgの用量で追加のベネフィットが得られることを示唆された。</p> <p><u>漸増</u> アリセプトは、<u>1日1回5 mgから開始することを推奨する。</u><u>軽度から中等度アルツハイマー病の比較臨床試験結果から、1週間の漸増後に10 mgを投与すると、5 mg投与と比べ、コリン作動性有害事象の発現頻度が高くなる</u> <u>ことが分かっている。</u><u>6週間の漸増投与を行った非盲検試験においては、コリン作動性有害事象の種類と頻度は、5 mgと10 mgの投与群で同様であった。</u><u>従って、アリセプトは投与開始約15日で定常状態に達すること、及び増量までの日数が有害事象の発現頻度に影響することから、5 mgで4～6週間投与後に10 mgを投与すること。</u> 10 mg/日の用量を3ヵ月以上投与後、23 mg/日を投与することができる。</p>
	備考	-
英国	販売名（企業名）	アリセプトフィルムコード錠、アリセプトEVESS 口腔内崩壊錠（Eisai Ltd.）
	効能・効果	アリセプトは、軽度から中等度アルツハイマー型認知症における認知症症状の治療の適応を有する。
	用法・用量	成人/高齢者： 治療は、 <u>5 mg/日（1日1回投与）から開始する。</u> <u>夜、就寝直前に、経口にて服薬する。</u> <u>5 mg/日の用量を少なくとも1ヵ月間継続し、投与初期の臨床症状を評価し、かつ、ドネペジル塩酸塩の血中濃度を定常状態に到達させること。</u> <u>5 mg/日で1ヵ月経過し、臨床評価を行ったうえで、10 mg/日（1日1回投与）に増量できる。</u> <u>推奨される最大1日投与量は10 mgである。</u> 臨床試験で10 mg/日

		<p>を超える用量が投与された経験はない。 アルツハイマー型認知症の診断及び治療に精通した医師が、治療を開始・管理すること。 一般に受け入れられたガイドライン（例：DSM IV, ICD 10）に基づき、診断すること。 定期的に患者の服薬管理が可能な介護者を有する場合に限り、本剤による治療を開始すること。本剤投与による患者利益が認められている間は、治療を継続できる。従って、定期的に本剤の臨床効果を確認すること。治療効果を示す根拠がなくなった場合は、中止を考慮すること。本剤への反応は、患者個々に異なり、予測できない。 治療を中止すると、本剤で認められていた有益な効果は、漸減する。 肝疾患及び腎機能障害患者： ドネペジル塩酸塩のクリアランスは腎機能障害の影響を受けないため、腎機能障害患者に対しては、同様の用法・用量が適用できる。軽度から中等度の肝障害により暴露量が増加する可能性があるため、患者個々の忍容性に依りて増量すること。高度肝障害患者におけるデータはない。 小児： 小児に対する投与は推奨されていない。</p>
	備考	—
独国	販売名（企業名）	アリセプトフィルムコード錠、アリセプト EVESS 口腔内崩壊錠（Eisai Ltd.）
	効能・効果	英国に同じ
	用法・用量	英国に同じ
	備考	—
仏国	販売名（企業名）	アリセプトフィルムコード錠、アリセプト EVESS 口腔内崩壊錠（Laboratoires EISAI S.A.）
	効能・効果	英国に同じ
	用法・用量	英国に同じ
	備考	—
加国	販売名（企業名）	アリセプト錠、アリセプト急速崩壊錠（Pfizer Canada Inc.）
	効能・効果	<p>アリセプト（ドネペジル塩酸塩）は、軽度、中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者の症状治療の適応を有する。 <u>軽度から中等度アルツハイマー病患者におけるアリセプトの有効性は、2つの24週間プラセボ対照比較試験及び1つの54週間プラセボ対照比較試験で確認された。</u> 高度アルツハイマー病患者における有効性は、24週間又は6カ月のプラセボ対照比較試験で確認された。 アリセプト錠は、アルツハイマー病の診断と</p>

			管理に精通した医師により（または、その意見を聞いたうえで）、処方されること。
		用法・用量	成人：アリセプト又はアリセプト急速崩壊錠の、推奨開始用量は1日1回5 mgである。 <u>5 mgによる治療を4～6週間維持すること。これにより、増量に伴い高頻度で発現する副作用を予防又は軽減し、かつ血漿中濃度を定常状態に到達させ、その後に増量を検討すること。</u> <u>10 mg/日の用量は、5 mg/日を4から6週間投与後に、臨床的判断に基づき検討できる。推奨最大1日投与量は10 mgである。</u> 治療開始後、または増量後は、有害事象の発現に注意し、患者を十分に観察すること。
		備考	－
	豪州	販売名（企業名）	アリセプト、アリセプト-D（Pfizer Australia Pty Ltd）
		効能・効果	<u>アリセプト（ドネペジル塩酸塩）は、軽度、中等度及び高度アルツハイマー型認知症患者の症状治療の適応を有する。</u>
		用法・用量	成人/高齢者 アルツハイマー型認知症の診断及び治療に精通した医師が、治療を開始・管理すること。本剤への反応は、患者個々に異なり、予測できない。本剤投与による患者利益が認められている間は、治療を継続できる。患者及び介護者からの情報をもとに、医師が定期的に評価を行い、治療効果を示す根拠がなくなった場合は、中止を考慮すること。 <u>比較臨床試験において効果が確認されているアリセプトの用量は、5 mg/日と10 mg/日である。10 mgを投与することで、より大きな治療効果が得られることを示す統計学的に有意な根拠はないが、統合解析の結果から、一日投与量10 mgの方が、患者によっては、追加の有益性が得られる可能性がある。</u> <u>治療は、5 mg/日（1日1回投与）から開始する。アリセプトは、夜、就寝直前に、経口にて服薬すること。アリセプト-D 口腔内崩壊錠は、舌の上に置き、崩壊させてから、嚥下する。その際、患者の好みで、水なしでも、水ありでも服用できる。アリセプトは、食前、食間、食後のいずれにおいても服薬できる。</u> <u>5 mg/日の用量を少なくとも1か月間継続し、投与初期の臨床症状を評価し、かつ、ドネペジル塩酸塩の血中濃度を定常状態に到達させること。5 mg/日で1か月经過し、臨床評価を行ったうえで、10 mg/日（1日1回投与）に増量できる。推奨される最大1日投与量は10 mgである。臨床試験で10 mg/日を超える用量が投与された経験はない。</u> 治療を中止すると、本剤で認められていた有

			益な効果は、漸減する。急に治療を中止するとリバウンド現象がみられるという科学的根拠はない。	
	備考		-	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]			
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	ガイドライ ン名	-	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	-	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	-	
		ガイドライン の根拠論文	-	
		備考	-	
	英国	ガイドライ ン名	-	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	-	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	-	
		ガイドライン の根拠論文	-	
		備考	-	
	独国	ガイドライ ン名	-	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	-	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	-	
		ガイドライン の根拠論文	-	

		備考	-
仏国		ガイドライ ン名	-
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	-
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	-
		ガイドライン の根拠論文	-
		備考	-
	加国		ガイドライ ン名
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	-
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	-
		ガイドライン の根拠論文	-
		備考	-
豪州		ガイドライ ン名	-
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	-
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	-
		ガイドライン の根拠論文	-
		備考	-

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 学術文献検索システム Embase を用いて、検索条件“alzheimer disease & donepezil”で文献検索し、抽出された 5904 件に対して、さらに Study Types を“controlled clinical trial”、Age を“adult & aged & middle aged & very elderly”、Publication Types を“article”で絞り込み、当該 240 件に対し、さらに Drugs を“donepezil”、Diseases を“alzheimer disease”に絞込み、227 件とした（検索時期：2015 年 3 月）。当該 227 報を、要望内容に係る適応症「軽度から中等度 AD」を対象とし、かつ要望内容に係る用量「ドネペジル 5 mg/日、ドネペジル 10 mg/日」の有効性及び安全性をプラセボ対照で検証した二重盲検群間比較試験を目視で選定し、当該 4 報を評価した。

Embase を用いた上述の検索では、要望内容に係る国内公表文献が抽出されなかったため、学術文献検索システム医中誌 web を用いて、検索条件“Donepezil or ドネペジル”、“Alzheimer 病 or アルツハイマー病”、“増量 or 10 mg”で文献検索し、抽出された 88 件に対して、要望内容に係る適応症「軽度から中等度 AD」を投与対象に含み、かつ要望内容に係る用量「ドネペジル 5 mg/日、ドネペジル 10 mg/日」の有効性及び安全性を検討した臨床試験を目視で選定した。その結果、5 mg 群と 10 mg 群を並行群間比較した臨床試験は該当がなかったため、5 mg から 10 mg に増量した際の薬物用量反応関係を検討した文献 5 件を選定した。このうち、3 報は、同一著者が同一自験例を継続的に評価・報告したものであったため、最も評価期間が長い 1 報を選定した。残る 2 報中 1 報は、軽度から高度 AD までを投与対象としたが、要望内容に係る「軽度から中等度 AD」の患者層の解析結果が示されていなかったため、除外した。結果的に、残る 2 報を評価した。

<海外における臨床試験等>

1)

1. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease. A 15-week, double-blind, placebo-controlled study (Rogers SL, ほか, 1998) . 米国精神医学会ガイドライン引用文献 141、[GCP 準拠]

1.1 試験デザイン

プラセボを対照としたドネペジル 5 mg、10 mg の 2 用量による二重盲検並行群間比較試験。プラセボ、ドネペジル 5 mg、10 mg を 1 日 1 回、12 週間、就寝時に経口投与した。10 mg/日投与群は、最初の 7 日間は 5 mg/日を投与し、その後 10 mg/日に漸増した。投与終了後、3 週間の単盲検プラセボ投与によるウォッシュアウトを行った。

1.2 対象

DSM-III-R 及び NINCDS-ADRDA の診断基準による AD 患者。軽度から中等度 AD 患者の選択基準として、MMSE が 10 点以上 26 点以下、かつ CDR が 1（軽度）～2（中等度）とした。性別、人種は不問とし、年齢 50 歳以上の患者を対象とした。

1.3 症例数

468 例（プラセボ群：153 例、5 mg 群：157 例、10 mg 群：158 例）

1.4 有効性の主要評価項目

ADAS-cog（認知機能）、CIBIC plus（全般臨床症状）

1.5 安全性の評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査

1.6 有効性の結果

5 mg/日と 10 mg/日の比較に関する記述：概して、5 mg 群よりも 10 mg 群の方が ADAS-cog スコアの改善が大きかった。本試験計画は、用量反応性を確認するための検出力を有しておらず、最終時における用量反応性は統計学的に有意ではなかった ($P=0.28$)。

1.6.1 ADAS-cog

最終時の ADAS-cog の平均変化量は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、0.4 点、-2.1 点、-2.7 点、また、プラセボ群との平均変化量の差は、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、2.5 点、3.1 点であり、5 mg 群と 10 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた（5 mg 群、10 mg 群ともに $P<0.001$ ；Fisher の両側最小有意差法）。

1.6.2 CIBIC plus

最終時においてプラセボ群と比較して 5 mg 群、10 mg 群ともに有意な改善が認められ

た (5 mg 群 : $P=0.003$ 、10 mg 群 : $P=0.008$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。プラセボ群との CIBIC plus 平均値の差は、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、0.3 点、0.4 点であり、10 mg 群の方がわずかに優れていた。「改善」以上 (CIBIC plus のスコアが 1、2 又は 3 点) の割合は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群それぞれで、18%、32%、38%であり、実薬群はプラセボ群の約 2 倍であった。

1.7 安全性の結果

1.7.1 有害事象

有害事象の発生頻度は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、69%、68%、78%であった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 7 例、ドネペジル各群で 6 例に発現した。死亡はプラセボ群で 1 例に認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、5 mg 群で 2 例、10 群で 1 例であった。

主な有害事象 (プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群の発現頻度) は、悪心 (8%、7%、22%)、不眠 (5%、8%、18%)、下痢 (3%、6%、13%) であり、用量相関性が示唆された ($P<0.001$ 、Fisher の直接確率法)

1.7.2 心電図検査

両ドネペジル投与群で、ベースラインと比較して心拍数の減少が認められ (5 mg 群 2.65/min、10 mg 群 2.26/min)、プラセボ群との差 (0.09/min) は統計学的に有意であった ($P<0.03$)。しかし、徐脈 (心拍数 <50 /min) は投与群間で有意な差を認めなかったため、心拍数の変化は小さく、臨床的に重要でないと考えられた。临床上重要な心電図変化が 2 例 (いずれも 5 mg 群) で認められた。

1.7.3 臨床検査、バイタルサイン

臨床的に重要な所見はいずれの投与群にも認められなかった。

2. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease ([Rogers SL, ほか, 1998](#)) . 米国精神医学会ガイドライン引用文献 140、[GCP 準拠]

2.1 試験デザイン

プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験。プラセボ、ドネペジル 5 mg、ドネペジル 10 mg を 1 日 1 回、24 週間、就寝時に経口投与した。10 mg/日投与群は、最初の 7 日間は 5 mg/日を投与し、その後 10 mg/日に漸増した。投与終了後、6 週間の単盲検プラセボ投与によるウォッシュアウトを行った。

2.2 対象

DSM-III-R 及び NINCDS-ADRDA の診断基準による AD 患者。軽度から中等度 AD 患者の選択基準として、MMSE が 10 点以上 26 点以下、かつ CDR が 1 (軽度) ~2 (中等度) とした。性別、人種は不問とし、年齢 50 歳以上の患者を対象とした。

2.3 症例数

473 例 (プラセボ群 : 162 例、5 mg 群 : 154 例、10 mg 群 : 157 例)

2.4 有効性の主要評価項目

ADAS-cog (認知機能)、CIBIC plus (全般臨床症状)

2.5 安全性の評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン

2.6 有効性の結果

5 mg/日と 10 mg/日の比較に関する記述 : 有効性評価結果には用量反応性が確認された。10 mg 群は 5 mg 群より、改善効果が若干高く、用量反応性は統計学的に有意であった ($P\leq 0.05$ 、Fisher の直接確率法、ロジスティック回帰)。

2.6.1 ADAS-cog

最終時の ADAS-cog の平均変化量は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、1.82 点、-0.67 点、-1.06 点、また、プラセボ群との平均変化量の差は、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ -2.49 点、-2.88 点であり、5 mg 群と 10 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (5 mg 群、10 mg 群ともに $P<0.0001$; Fisher の両側最小有意差法)。

2.6.2 CIBIC plus

最終時においてプラセボ群と比較して 5 mg 群、10 mg 群ともに有意な改善が認められ

た (5 mg 群 : $P=0.0047$ 、10 mg 群 : $P<0.0001$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。プラセボ群との CIBIC plus 平均値の差は、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、0.36 点、0.44 点であり、用量依存的であった。「改善」以上 (CIBIC plus のスコアが 1、2 又は 3 点) の割合は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群それぞれ、11%、26%、25%であった。

2.7 安全性の結果

2.7.1 有害事象

有害事象による中止の割合は、プラセボ群 5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、7%、6%、16%であった。重篤な有害事象は、プラセボ群 9 例 (6%)、5 mg 群 7 例 (5%)、10 mg 群 15 例 (10%) に発現し、10 mg 群が若干多かった。死亡はプラセボ群 1 例、10 mg 群 1 例であった。

主な有害事象 (プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群の発現頻度) は、倦怠感 (2%、5%、8%)、下痢 (7%、9%、17%)、悪心 (4%、4%、17%)、嘔吐 (2%、3%、10%)、筋痙攣 (1%、6%、8%) であり、ドネペジル群の発現頻度がプラセボ群よりも有意に高かった ($P\leq 0.05$ 、Fisher の直接確率法)。本試験では漸増投与期間が短かったため、10 mg 群でコリン作動性有害事象が多かったと考えられた。5 mg/日を 4 から 6 週間服薬した後に 10 mg/日に増量した他の臨床試験では、10 mg 群のコリン作動性有害事象の発生頻度は、5 mg 群、プラセボ群と同程度まで減少したという報告がある。

2.7.2 臨床検査、バイタルサイン

全ての臨床検査項目の中で、異常変動発現頻度で有意差が認められたのはヘモグロビン量 ($P=0.0232$; Fisher の直接確率法) のみで、10 mg 群の 4 例で低値を示し、5 mg 群やプラセボ群ではみられなかった。しかしながら、ヘモグロビン量が低値を示した患者のうち 2 例は、試験開始前から低値を示しており、したがって、本剤の投与による異常変動については、投与群間の差はないと考えられた。

3. The effect of donepezil in Alzheimer's disease – results from a multinational trial (Burns A, [ほか, 1999](#)) . 米国精神医学会ガイドライン引用文献 138、[GCP 準拠]

3.1 試験デザイン

プラセボを対照としたドネペジル 5 mg、ドネペジル 10 mg の 2 用量による二重盲検並行群間比較試験:プラセボ、5 mg、10 mg を 1 日 1 回、24 週間、就寝時に経口投与した。10 mg/日投与群は、最初の 7 日間は 5 mg/日を投与し、その後 10 mg/日に漸増した。24 週間投与終了後、6 週間の単盲検プラセボ投与によるウォッシュアウトを行った。

3.2 対象

DSM-III-R 及び NINCDS-ADRDA の診断基準による AD 患者。軽度から中等度 AD 患者の選択基準として、MMSE が 10 点以上 26 点以下、かつ CDR が 1 (軽度) ~2 (中等度) とした。性別、人種は不問とし、年齢 50 歳以上の患者を対象とした。

3.3 症例数

818 例 (プラセボ群 : 274 例、5 mg 群 : 271 例、10 mg 群 : 273 例)

3.4 有効性の主要評価項目

ADAS-cog (認知機能)、CIBIC plus (全般臨床症状)

3.5 安全性の評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査

3.6 有効性の結果

5 mg/日と 10 mg/日の比較に関する記述:用量反応性が確認され、5 mg/日より 10 mg/日の効果が大きく、かつ持続することが明らかとなった。

3.6.1 ADAS-cog

最終時の ADAS-cog のプラセボ群との平均変化量の差は、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ 1.5 点、2.9 点であり、5 mg 群と 10 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた (5 mg 群 $P=0.021$ 、10 mg 群 $P<0.0001$; Fisher の両側最小有意差法)。

3.6.2 CIBIC plus

最終時においてプラセボ群と比較して 5 mg 群、10 mg 群ともに有意な改善が認められた (5 mg 群 : $P=0.0072$ 、10 mg 群 : $P=0.0002$; Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。「改善」以上 (CIBIC plus のスコアが 1、2 又は 3 点) の割合は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg

群それぞれで、14%、21%、25%であった。

3.7 安全性の結果

3.7.1 有害事象

有害事象の発生頻度は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、76%、79%、86%であった。重篤な有害事象は、プラセボ群 25 例 (9%)、5 mg 群 18 例 (7%)、10 mg 群 29 例 (11%) に発現した。死亡はプラセボ群 2 例、5 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例で認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

主な有害事象 (プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群の発現頻度) は、悪心 (7%、7%、24%)、嘔吐 (4%、4%、16%)、下痢 (4%、10%、16%) であり、ドネペジル群の発現頻度がプラセボ群よりも有意に高かった ($P \leq 0.05$, Fisher の直接確率法)。本試験では漸増投与期間が短かったため、10 mg 群でコリン作動性有害事象が多かったと考えられた。5 mg/日を 4 から 6 週間服薬した後に 10 mg/日に増量した他の臨床試験では、10 mg 群のコリン作動性有害事象の発生頻度は、5 mg 群、プラセボ群と同程度まで減少したという報告がある。

3.7.2 臨床検査、バイタルサイン、心電図検査

臨床的に重要な所見はいずれの投与群にも認められなかった。

4. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomized double-blind trial ([AD 2000 Collaborative Group, 2004](#)) .米国精神医学会ガイドライン引用文献 483、CCCDTD3 ガイドライン引用文献 24、[GCP 準拠は不明]

4.1 試験デザイン

二重盲検試験。12 週間の run-in 投与期では、プラセボ又はドネペジル 5 mg/日を無作為に割り付けた。run-in 投与期を終え、投与継続を希望する患者を、続く 48 週間の長期投与第 1 期では、プラセボ、5 mg/日又は 10 mg/日に再度、無作為に割り付けた。第 1 期を終えた患者は、6 週間の無治療によるウォッシュアウトを行った。第 1 期完了例は、医師及び介護者が治療の継続が妥当であると判断した場合、さらに 48 週間の第 2 期にエントリーし、第 1 期と同じ治療を受けた。以降同様に、4 週間の無治療によるウォッシュアウトと 48 週間の治療期を繰り返し、第 4 期まで継続した。治験薬は 12 週ごとに介護者の元に郵送された。この特性上、副作用を最小限に抑えるため、10 mg/日投与群は、最初の 12 週間は 5 mg/日を投与し、その後 10 mg/日に漸増した。

4.2 対象

DSM-IV の診断基準による AD 患者 (脳血管性認知症の合併は問わない)。ドネペジルの添付文書 (軽度から中等度 AD が適応症) を参考に、医師が問題ないと判断した患者は投与対象とし、治験のような特定の基準は設けなかった。

4.3 症例数

run-in 投与期 : 565 例 (プラセボ群 : 283 例、5 mg 群 : 282 例)
 第 1 期 : 486 例 (プラセボ群 : 244 例、5 mg 又は 10 mg 群 : 242 例)
 第 2 期 : 194 例 (プラセボ群 : 89 例、5 mg 又は 10 mg 群 : 105 例)
 第 3 期 : 51 例 (プラセボ群 : 20 例、5 mg 又は 10 mg 群 : 31 例)
 第 4 期 : 4 例 (プラセボ群 : 3 例、5 mg 又は 10 mg 群 : 1 例)

4.4 有効性の主要評価項目

介護施設への入所、障害の進行 (BADLS*の基本的日常生活動作 4 項目中 2 項目、または手段的日常生活動作 11 項目中 6 項目で悪化)

*Bristol Activities of Daily living Scale

4.5 有効性の副次評価項目

BADLS (日常生活動作)、NPI (精神症状)、MMSE (認知機能)、GHQ-30 (精神健康調査)

4.6 安全性の評価項目

有害事象

4.7 有効性の結果

5 mg/日と 10 mg/日の比較に関する記述 : ドネペジル 10 mg/日投与のベネフィットは、5 mg/日投与よりもわずかに大きい、その差に臨床的な意義はない。

4.7.1 介護施設への入所

介護施設に入所した患者の割合は、ドネペジル群とプラセボ群に有意差はなかった（1年後、9% vs. 14%、 $p=0.15$ 。3年後、42% vs. 44%、 $P=0.4$ ）。入所した患者の人数は、10 mg 群が 5 mg 群に比べ、わずかに少なかった（37 vs. 44、 $P=0.7$ ）。プラセボと比べたドネペジルの施設入所の相対リスクは、0.97（ $P=0.8$ ）であった。

4.7.2 障害の進行

障害が進行した患者の割合にも、介護施設への入所と同様の傾向が認められた。（1年後、ドネペジル群 13% vs. プラセボ群 19%、 $P=0.3$ 。3年後、55% vs. 53%、 $P=0.9$ ）。プラセボと比べたドネペジルの障害の進行または施設入所の相対リスクは、0.96（ $P=0.7$ ）であった。

4.7.3 BADLS スコア

BADLS スコアは得点が低いほうが、より高い日常生活動作を表す。投与 24 週以降、プラセボ群よりドネペジル群のスコアが低く、その差の平均値は 1.0 点（ $P=0.0004$ ）であった。10 mg 群の BADLS スコアは、5 mg 群より 1 点低かった（ $P=0.24$ ）。

4.7.4 MMSE

MMSE スコアは得点が高いほうが、より認知機能が高いことを表す。2 年後の MMSE スコア平均変化量の差は、ドネペジル群の方がプラセボ群よりも 0.8 点高かった（ $P<0.0001$ ）。10 mg 群の MMSE スコアは、5 mg 群よりも 0.2 点高かった（ $P=0.4$ ）。高度 AD（MMSE<10）に進行するリスクはドネペジル群とプラセボ群で有意な差はなかった。

4.7.5 NPI

NPI スコアは得点が低いほうが、精神症状の重症度が低いことを示す。NPI スコア平均変化量の差は、ドネペジル群の方がプラセボ群よりも 0.3 点低かった（ $P=0.6$ ）。10 mg 群の NPI スコアは、5 mg 群よりも 1.7 点高かった（ $P=0.3$ ）。

4.7.6 GHQ-30

GHQ-30 スコアは得点が低いほど、精神的健康度が高いことを示す。GHQ-30 スコア平均変化量の差は、ドネペジル群の方がプラセボ群よりも 0.3 点低かった（ $P=0.3$ ）。10 mg 群の GHQ-30 スコアは、5 mg 群よりも 0.8 点高かった（ $P=0.3$ ）。

4.8 安全性の結果

4.8.1 有害事象

重篤な有害事象の件数（ドネペジル群 29 件、プラセボ群 23 件、 $P=0.4$ ）、及び死亡の件数（ドネペジル群 63 件、プラセボ群 50 件、 $P=0.2$ ）は、両群でほぼ同じであった。

<日本における臨床試験等* >

1)

5. アルツハイマー病に対する高用量 donepezil の 1 年間の治療効果（[野澤宗央, ほか, 2009](#)）

5.1 試験デザイン

ドネペジル 5 mg/日の内服により「効果あり」と判断された症例に対して、10 mg/日に増量し、54 週間、1 日 1 回朝食後に内服した。

5.2 対象

ICD-10 基準で AD と診断され、頭部 MRI 又は CT による画像診断も AD と矛盾しない症例。ドネペジル 5 mg/日の内服により「効果あり」と判断された症例

5.3 症例数

61 例

5.4 有効性の主要評価項目

HDS-R、MMSE（認知機能）

5.5 安全性の評価項目

副作用、脈拍

5.6 有効性の結果

全 61 例中、43 例が有効性解析対象であった。このうち、中等度 AD は 17 例、軽度 AD は 12 名であった。10 mg/日投与開始前 24 週時（5 mg/日服薬期間中）、10 mg/日投与開

始前日、10 mg/日投与開始 4、8、24、52 週後を比較した。その結果、認知機能障害が比較的軽度群のほうが高度群より 10 mg/日の有効性が高いと考えられ、早期に適応が拡大される必要性が示唆された。

5.6.1 中等度 AD 群

HDS-R のスコアは、投与開始 24 週前から投与前日まで (5 mg/日服薬期間中) に有意に低下 ($P<0.05$) したが、増量後 8 週時点で投与開始 24 週前と比べ有意差がない程度まで改善した。MMSE の結果からは、5 mg/日服薬期間中に有意な低下を認めなかったことから、5 mg/日でも認知機能障害の進行を抑制していた可能性があり、増量後 52 週間後には投与開始 24 週前と比べて有意に低下していた ($P<0.05$)。

5.6.2 軽度 AD 群

HDS-R のスコアは、投与開始 24 週前と比べ全ての評価時点で有意に低下 ($P<0.05$) したが、5 mg/日服薬期間中の低下が有意であったのに対し、10 mg に増量後は有意な変化を認めなかった。MMSE のスコアは、全ての評価時点で統計学的有意差を認めなかった。

5.7 安全性の結果

全 61 例中、18 例が早期脱落し有効性解析から除外された。有害事象による中止は 7 例 (11.5%) であった。有効性解析対象症例 43 例では、副作用を認めなかった。副作用の内訳は、嘔吐 3 例、吐気 2 例、下痢 1 例、食欲不振 1 例であった。いずれも 10 mg/日に増量後 4 週以内に発現した。徐脈は出現しなかった。残りの 11 例は 10 mg/日開始 24 週後から 52 週後の間に入院のため中止した。

6. Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to 5 mg donepezil: a preliminary study (Yatabe Y, ほか, 2013)

6.1 試験デザイン

ドネペジルを 5 mg/日投与中の患者が、10 mg に増量し、8 週間、オープンラベルで朝食後に投与した。

6.2 対象

MMSE \geq 10、CDR \leq 2、ドネペジル 5 mg を 3 ヶ月以上投与中、同居の介護者による症状進行の確認、同居介護者同伴の外来受診可の条件を満たす軽度中等度 AD 患者

6.3 症例数

27 例

6.4 有効性の主要評価項目

ADAS-cog (認知機能)、NPI (精神症状)、Zarit 介護者負担尺度(ZBI)

6.5 安全性の評価項目

心電図

6.6 有効性の結果

10 mg に増量後、3 例が消化器症状で 5 mg に減量されたため、脱落扱いとした。その結果、有効性解析対象は 24 例 (男性 6、女性 18、平均 64.9 歳、MMSE17.8 点) となった。5 mg から 10 mg に増量後、認知機能 (ADAS-Jcog) は有意に改善したが、BPSD は改善しなかった。10 mg/日投与は、AD の疾患重症度によらず認知機能を改善する可能性が示唆されたが、5 mg 投与中に BPSD が悪化した症例には増量によるベネフィットは期待できないかもしれない。

6.6.1 ADAS-Jcog

ADAS-Jcog は 17.1 点から増量後には 15.3 点へと有意に改善した ($P=0.006$)。

6.6.2 NPI/ZBI

NPI/ZBI は増量前が 7.1 点/16.1 点、増量後が 8.3 点/17.6 点で、いずれも有意な変動は示さなかった。

6.7 安全性の結果

27 例中 3 例 (11.1%) が有害事象により中止した。有害事象は脱落例を含む 11 例 (40.7%) に認めたが、悪心 (29.6%)、食欲減退 (22.2%) 等のコリン作動性のものが殆どであった。その他に興奮を 2 例、上室性期外収縮を 1 例に認めた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

1. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (Birks J, Harvey R, 2006)**1.1 方法**

Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialized Register に対して、キーワード「donepezil」「ドネペジル」「Aricept」を用いて検索した(検索日 2006 年 4 月 5 日)。

1.2 選択基準

検索結果に対し、軽度、中等度、高度 AD を対象とし、プラセボとドネペジルを比較した臨床試験のうち、交因絡子のない二重盲検無作為化試験を抽出した。

1.3 主な結果

検索により 24 臨床試験(被験者数 5796 例)が該当し、そのうちメタ・アナリシスに適する試験結果は 15 報であった。大半の試験が、選択された患者における 6 ヶ月以下の臨床試験であった。疾患重症度別の内訳は、軽度から中等度 AD が 20 試験、中等度から高度 AD が 2 試験及び高度 AD が 2 試験であった。認知機能、ADL、行動、全般臨床症状、有害事象、医療経済的コストのデータが収集された。

24 週時 ADAS-cog の 5 mg/日及び 10 mg/日、24 週時 SIB の 10 mg/日、52 週時 MMSE の 10 mg/日において、ドネペジルはプラセボと比較して統計学的に有意に認知機能を改善する結果が示された。

「改善」以上と判定された被験者数でみると、24 週時全般臨床症状評価の 5 mg/日及び 10 mg/日において、ドネペジルはプラセボと比較して統計学的に有意な改善を認めた。ドネペジルのプラセボに対する効果は、ADL 及び行動面でも認められ、生活の質のスコアでは認められなかった。治療の早期中止の割合について 5 mg/日、10 mg/日それぞれをプラセボと比較すると、5 mg/日の早期中止は有意ではないが、10 mg/日では統計学的有意に早期に中止する結果であった。このため、プラセボに対するドネペジル群の効果は、10 mg/日の効果を過大評価した結果かもしれない。10 mg/日のベネフィットは、5 mg/日を若干上回った。疾患重症度によらず同様の結果であった。

2 つの試験で医療経済的コストが評価されているが、プラセボとドネペジルの間には統計学的に有意な差は認められなかった。

10 mg/日ではプラセボよりも有害事象が多く発現した。このうち、10 mg/日の投与により有意にリスクが上昇する有害事象は、悪心、嘔吐、下痢、筋痙攣、浮動性めまい、倦怠感及び食欲減退であった。5 mg/日で発生頻度が高くなる有害事象は食欲減退、下痢及び筋痙攣であるが、浮動性めまい、倦怠感、悪心及び嘔吐は該当しなかった。介入が直接の原因となって臨床試験を中止した患者はほとんどいなかった。

1.4 結論

ドネペジルは、軽度、中等度、高度 AD の 12 週時、24 週時、52 週時の認知機能、ADL 及び行動面でベネフィットをもたらす。治験担当医は、ドネペジル投与の患者において、よりポジティブな全般臨床症状評価をしており、また疾患重症度の進行の程度も小さいと評価した。10 mg/日のベネフィットは、わずかであるが 5 mg/日を上回った。5 mg/日の忍容性は 10 mg/日より良好であり、また低価格であることを考慮すると、5 mg/日を選ぶほうが良いかもしれない。ドネペジルの有効性は臨床試験で確認されているものの、その治療効果は小さく、また実際問題として必ずしも効果が現れないため、有用性に関する結論は得られていない。

2. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. (Whitehead A, ほか, 2004)**2.1 方法**

軽度から中等度 AD (MMSE スコア 10 点~26 点、CDR スコア 1 点~2 点)を対象とした、ドネペジルの無作為並行群間プラセボ対照二重盲検試験の患者個々のデータを用い、メタ解析を実施した。プラセボ、5 mg、10 mg のデータをメタ・アナリシスに用い

た。

2.2 主な結果

検討対象は10試験である。ドネペジル5 mg群は821例、10 mg群は662例、プラセボ群は893例の計2376例にて、割付全症例対象(ITT)解析で有効性を評価した。3群の患者背景には、有意差はなかった。

ADAS-cogの投与開始時からの変化量は、6週後、12週後、18週後、24週後のどれも5 mg群、10 mg群がプラセボに有意に優り、18週後と24週後は10 mg群が5 mg群に有意に優った。12週後/24週後にADAS-cogが投与前に比べ維持・改善されていたのは、プラセボ群で51%/42%、5 mg群で66%/59%、10 mg群で70%/64%であった。CIBIC-plusが改善した患者は、プラセボ群を1とした時のオッズ比で、5 mg群が12週後1.79、24週後2.01、10 mg群が12週後1.90、24週後2.05と有意に多かった。5 mg群と10 mg群には、有意差はなかった。MMSE、CDR-SBもドネペジルにより有意に改善したが、QOLは患者間、患者内の変動が大きく、有意差は示さなかった。試験を完了したのは、プラセボ群83.9%、5 mg群83.8%、10 mg群76.1%、有害事象による中止は各々5.8%、6.3%、13.9%であった。ドネペジルの忍容性は良好であった。主な有害事象はコリン作動性有害事象であり、その重症度は軽度から中等度で、一過性であった。

2.3 結論

ドネペジル(5 mg/日、10 mg/日)は、プラセボと比較し、AD患者の認知機能及び全般臨床症状の悪化を軽減する。10 mg/日の方が5 mg/日より、認知機能の改善効果が大きい。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

1. ハリソン内科学(日本語版第3版 p2639、原著第17版)

「FDAが現在Alzheimer病治療薬として承認しているのは、donepezil、rivastigmine、galantamine、memantine、そしてtacrineである」と記載されている。

<日本における教科書等>

1)

1. 内科学(第1版、p2812)

「軽度から中等度のAlzheimer病の症例で塩酸ドネペジル(アリセプト)の有用性が示され日常診療で用いられている。」と記載されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

1. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's disease and Other Dementias. (Second Edition): 米国精神医学会、米国 ([Rabins PV, ほか, 2007](#); [Rabins PV, ほか, 2014](#))

1.1 効能・効果に関連する記載

3つのコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)(ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン)が軽度から中等度ADの治療に対してFDAにより、承認されている。これらの治療は、潜在的なベネフィット/リスクについて患者と協議したのちに、軽度から中等度AD患者に処方すること[I]。

([I]: Recommended with substantial clinical confidence)

1.2 用法・用量に関連する記載

5 mg/日と10 mg/日を比較した臨床試験(3つ)中では、2つの臨床試験で10 mg/日が5 mg/日に優る結果が得られている。

2. Donepezil, Galantamine, Rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease:

英国国立医療技術評価機構、英国 ([National Institute for Health and Care Excellence \(NICE\) \[Internet\], 2011](#))

2.1 効能・効果に関連する記載

軽度から中等度 AD の疾患管理において、3 つのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (AChEI)、即ちドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンが選択肢の一つとして推奨される。ただし、以下の条件を満たすこと。

- ・ 認知症患者のケアに精通した医師のみ (即ち、学習障害に精通した精神科医、神経内科医、高齢者のケアに精通した医師) が治療を開始すること。投与開始前に介護者からみた患者状態を問診すること。
- ・ 認知/全般/機能/行動症状に有意義な効果があるとみなせる場合に限り、治療を継続すること。
- ・ 治療を継続する場合、患者は定期的に受診し、認知/全般/機能/行動面の評価を受けること。地域共同ケアのプロトコールで評価するか、当該プロトコールがない場合は、適切な専門チームが治療について見直すこと。
- ・ 最も低コストの AChEI から処方すること。ただし、有害事象、服薬アドヒアランス、合併症、薬物相互作用及び投与量の観点から、他の AChEI のほうが適切である場合は、この限りでない。

2.2 用法・用量に関連する記載

1 日一回 5 mg から開始し、就寝時、服用する。1 ヶ月後、治療を評価し、必要に応じ、最大で 1 日 1 回 10 mg に増量することができる。

3. S-3-Leitline “Demenzen”: ドイツ精神医学精神療法神経学会/ドイツ神経学会、独国 ([Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie \(DGPP\) \[Internet\], 2009](#))

3.1 効能・効果に関連する記載

AChEI (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) が軽度から中等度 AD に伴う ADL、認知機能障害、全般臨床症状に有効であり、使用を推奨する (エビデンスレベル B、引用したガイドライン NICE 2007)

3.2 用法・用量に関連する記載

1 日 1 回 2.5~5 mg から開始し、夜に服用する。1 ヶ月後、1 日 1 回 10 mg に増量することができる。1 日最大用量は 10 mg である。AChEI の効果は用量依存的であり、忍容性に問題なければ、1 日最大用量を投与すべきである。

1 日最大用量の投与を推奨する (エビデンスレベル A、引用したガイドライン NICE 2007)

4. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. Décembre 2011: フランス高等保険衛生機構、仏国 ([Haute Autorité de Santé \(HAS\) \[Internet\], 2011](#))

4.1 効能・効果に関連する記載

薬物療法は医師の判断に委ねられるが、患者の選択や薬物療法のベネフィット/リスクについて考慮しなければならない。アルツハイマー病の特異的な薬物療法として ChEI (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) と NMDA 受容体拮抗薬がある。これら薬物の初期投与は、神経科医、精神科医、老年医学に関する認定を受けた専門医もしくは老年精神医学に精通した家庭医によって行われるべきである。

4.2 用法・用量に関連する記載

推奨されるのは

- ・ 軽度 (MMSE>20) : ChEI
- ・ 中等度 (10<MMSE<20) : ChEI もしくは NMDA 受容体拮抗薬
- ・ 高度 (MMSE<10) : NMDA 受容体拮抗薬

現時点で併用療法 (ChEI+ChEI もしくは ChEI+NMDA 受容体拮抗薬) に関して推奨するデータはない。

用法: 最少用量から開始し、推奨される最大用量か許容可能な最大用量まで可能な限り

漸増する。忍容性と至適用量の評価のために、投与を開始した医師、主治医である家庭医、あるいは他の専門医が 1 ヶ月ごとに経過観察することが推奨される。忍容性の問題がある、もしくは推奨される最大用量の維持が難しい場合は、軽度～やや高度の場合は他の ChEI への変更、中等度～高度の場合は NMDA 受容体拮抗薬への変更も可能である。

5. EFNS Guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease: 欧州神経学会連合、欧州 ([Hort J, ほか, 2010](#))

5.1 効能・効果に関連する記載

ChEI (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) は、複数のプラセボ対照大規模無作為化臨床試験により、軽度から中等度 AD 患者の認知/全般/日常生活機能に有効であることが示されている (I)。

AD 患者においては、ChEI (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) の投与を診断時点から考慮する。その際、期待される効果と潜在的な安全性上の問題を考慮すること。軽度から中等度、及び高度 AD 患者の認知機能症状及び認知機能以外の症状に対する効果が、検証されている (Level A)。現実的に期待される効果と潜在的な副作用について、患者及び介護者と協議すること。

Evidence Class I: 十分な検出力を有する前向き無作為化盲検比較臨床試験、又は前向き無作為化盲検比較臨床試験に対する十分な検出力を有するシステマティックレビュー。

Level A: 有用性が確立している。

5.2 用法・用量に関連する記載

なし

6. CCCDTD3, CCCDTD4. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia: 認知症診断・治療カナダコセンサス会議、加国

6.1 効能・効果に関連する記載(CCCDTD4*) ([Gauthier S, ほか, 2012](#))

3 つ全ての ChEI (ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン) が軽度から高度 AD に有効であることが立証されている。当学会は、大半の AD 患者に ChEI の服薬を推奨する (Grade 1A)。

Grade 1A: evidence was strong and high

6.2 用法・用量に関連する記載(CCCDTD3*) ([Hogan DB, ほか, 2008](#))

開始用量は 1 日一回 5 mg。少なくとも 4~6 週間後、忍容性に問題がなければ、1 日 1 回 10 mg に増量。最大投与量は 10 mg/日。

*CCCDTD4 では、主に CCCDTD3 の診断基準の見直しを行っており、ドネペジルの用法用量に関する推奨は CCCDTD3 が最新。

7. WFSBP Guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care: 世界生物学的精神医学会の世界連盟 (WFSBP の会員は、欧州約 60%、アジア約 25%) ([IhI R, ほか, 2015](#))

7.1 効能・効果に関連する記載

AD の症状改善剤に限り、十分なデータがある (evidence level, B; recommendation grade 3)。ChEI (ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン) は、わずかな効果 (modest positive effect) を限られた期間内に AD 患者の一部集団に示す。

evidence level B: 限定的な効果を示すエビデンスが無作為化試験で示されており、ひとつ以上の無作為化臨床試験でプラセボに対して有意な結果があり、かつネガティブな結果が存在しない。

7.2 用法・用量に関連する記載

開始用量 5 mg/日 (4 週間以上投与する)。標準用量 10 mg/日

<日本におけるガイドライン等>

1)

1. 認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012 (日本神経学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年医学会、日本神経治療学会の 6

学会合同の認知症疾患治療ガイドライン作成合同委員会) ([「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会](#), [医学書院](#))

1.1 効能・効果に関連する記載

AD患者の認知機能障害に対して、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの有効性を示す科学的根拠があり、使用するよう薦められる(グレードA)

(推奨グレードA; 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる)

軽度: 軽度AD患者に対してはChEIのいずれか1剤を選択して投与する。効果がないか、不十分と思われる場合には、他のコリンエステラーゼ阻害剤への変更を考慮する。

中等度: 初めて治療を開始する場合にはChEIもしくはメマンチンのいずれかで加療する。効果がないか、不十分と思われる場合、あるいは副作用が発現した場合には、他のChEIもしくはメマンチンに変更する。さらには、ChEIによる治療が開始されている場合にはメマンチンを追加する。

1.2 用法・用量に関連する記載

10 mg/日を軽度から中等度ADに推奨する記載はない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1)

国内における軽度から中等度ADを対象とした臨床試験では、5 mg/日までの用量しか検討されていない。

1. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. ([Homma A, ほか, 2000](#)) [GCP 準拠]

1.1 試験デザイン

ドネペジル 5 mg 又はプラセボのいずれかを1日1回朝食後、24週間経口投与する並行群間二重盲検比較試験。5 mg は、最初の1週間は3 mg を1日1回投与し、その後5 mg に増量した。

1.2 対象

DSM-IVの診断基準によるADでHachinskiの脳虚血スコアで4点以下の患者。観察開始日及び投与直前のCDRが「1」又は「2」、観察開始日のMMSEが10点~26点、観察開始日及び投与直前のADAS-Jcogの得点が15点以上、観察期間中の4週間は症状の変動が少ない患者

1.3 症例数

268例(5 mg群: 136例、プラセボ群: 132例)

1.4 有効性の主要評価項目

ADAS-Jcog(認知機能)、J-CGIC(全般臨床症状)

1.5 安全性の評価項目

有害事象、臨床検査、バイタルサイン

1.6 有効性の結果

1.6.1 ADAS-cog

最終時のADAS-Jcogの変化量は、5 mg群で -2.43 ± 0.45 点、プラセボ群で 0.11 ± 0.49 点であり、プラセボ群と比較して5 mg群の有意な改善が認められた($P=0.000$; U検定)。また、投与12週後、16週後、20週後、24週後においてもプラセボ群と比較して有意な改善が認められた($P \leq 0.05$; U検定)。

1.6.2 J-CGIC

最終時の全般臨床症状評価において、プラセボ群と比較して5 mg群の有意な改善が認められた($P=0.000$; U検定)。5 mg群及びプラセボ群の「若干の改善」以上の割合(改善率)はそれぞれ52%、22%であり、「若干の悪化」以下の割合(悪化率)はそれぞれ17%、43%であった。

1.7 安全性の結果

1.7.1 有害事象

有害事象の発現率は、5 mg群40%(54/136)、プラセボ群25%(33/131)であり、5 mg

群の発現率が有意に高かった ($p=0.016$; Fisher の直接確率法)。主な有害事象 (プラセボ群、5 mg 群の発現頻度) は、風邪症候群 (2%、7%)、下痢 (3%、4%)、悪心 (1%、4%)、頭痛 (1%、3%) であり、このうち風邪症候群のみがプラセボ群よりも有意に発現頻度が高かった ($P=0.040$ 、Fisher の直接確率法)。

1.7.2 臨床検査、バイタルサイン

臨床検査、バイタルサインいずれにおいても、臨床的に重要な異常変動は認められなかった。

2. アルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩の長期投与による病態の推移および安全性(長期・大規模調査「J-GOLD」の中間集計結果)([新井平伊, ほか, 2013](#)) [GPSP 準拠]

軽度中等度 AD (FAST ステージ 4 及び 5) を対象としたアリセプト特定使用成績調査の中間集計結果で、有効性集計対象例 8,254 例のうち、調査開始時のドネペジル投与量が 10 mg/日の症例は 762 例 (9.23%) であった。また、調査開始時に既にドネペジルを継続投与していた症例 5,087 例のうち、ドネペジル 10 mg/日を投与していた症例は 758 例 (14.90%) であった。本調査は、かかりつけ医を中心とした 1798 施設で実施されており、軽度及び中等度 AD でも 10 mg が投与される実態を示している。

3. 高度のアルツハイマー型認知症に対する 10 mg/日投与の安全性及び有効性に関する調査(結果報告書)([エーザイ株式会社, 2013 年 2 月.](#)) [GPSP 準拠]

高度 AD を対象としたアリセプト特定使用成績調査において、10 mg を投与した 808 例中、ベースライン時の MMSE が 13~16 点の患者が 45 例、17 点以上の患者が 35 例であった。本調査は、FAST ステージ 6 以上 (やや高度以上) を対象としたものの、MMSE スコアからは軽度及び中等度とも目される症例で 10 mg が投与される症例が約 1 割いたことを示している。本調査は、広く全国 231 施設 216 診療科で実施しており、軽度及び中等度 AD でも 10 mg が投与される実態を示している。

4. アルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩、メマンテン製剤併用時の安全性および有効性(アリセプト特定使用成績調査)([中村祐, ほか, 2017](#)) [GPSP 準拠]

AD を対象としたアリセプト特定使用成績調査において、調査開始時に軽度中等度 AD (FAST ステージ 4 及び 5) であった有効性集計対象例 1,852 例のうち、併用開始時のドネペジル 1 日投与量が 10 mg であった症例は 393 例 (21.22%) であった。本邦での実臨床において、軽度中等度 AD に広く 10 mg が投与される実態を示している。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 要望内容に係る変更はない

< 要望用法・用量について >

1) 海外で実施された臨床試験結果に基づき、欧米等 6 カ国のドネペジルの添付文書、治療ガイドラインでは、軽度から中等度 AD に対する用法・用量は、「5 mg で 4~6 週間経過後、臨床症状を評価の上、10 mg に増量することができる。推奨する最大 1 日投与量は 10 mg である」が基本となっている。米国及び豪州の添付文書には、有効性において、5 mg と 10 mg の間に統計学的に有意な効果の差は認められないが、数値上、10 mg の方が上回っていることが述べられている。また、ドネペジル以外の ChEI の用法・用量は国内外で同じであり、ChEI に対する反応は国内外で異ならないと考える。安全性においては、日本人軽度・中等度 AD に 10 mg を投与した際の有害事象による中止は、野澤、Yatabe らによる臨床研究では約 11%であった。これは、メタ解析の結果 (13.9%)、及び日本人高度 AD における有害事象による中止率 (13.5%) ([Homma A, ほか, 2008](#)) とほぼ一致した。また、予想される有害事象は、投与量や AD の重症度に係らず、コリン作動性有害事象である。よって、日本人軽度・中等度 AD に対する 10 mg/日の忍容性は日本

人高度 AD に対する忍容性と同様であると推定できる。従って、日本人軽度・中等度 AD 患者に対するドネペジルの上限を 10 mg/日とすることは妥当であると考ええる。また、10 mg/日に増量する前の 5 mg/日の投与期間は、「4 週間以上」が基本となっており、日本の添付文書においても高度 AD 患者への用法用量として、「5 mg で 4 週間以上経過後、10mg に増量する」と記載されていることから、日本人軽度・中等度 AD 患者に対しても「4 週間以上」とすることは妥当であると考ええる。

以上より、AD における認知症症状の進行抑制について、日本人軽度・中等度 AD 患者に対するドネペジルの上限を 10 mg/日とし、以下のとおり、用法・用量を設定することは妥当であると考ええる。

アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制

通常、成人にはドネペジル塩酸塩として 1 日 1 回 3 mg から開始し、1~2 週間後に 5 mg に増量し、経口投与する。さらに、症状に応じて、5 mg で 4 週間以上経過後、10 mg に増量することができる。なお、症状により適宜減量する。

< 臨床的位置づけについて >

1) 要望用法・用量は、海外の臨床試験でプラセボ、5 mg/日、10 mg/日の用量反応性が確認されており、欧米及び主要学会の治療ガイドラインにおいて、推奨最大用量は 10 mg/日とされている。日本においても、10 mg/日の有効性が 5 mg/日を上回ることを示唆する臨床試験結果があり、また、通常診療下では、すでに軽度・中等度 AD にドネペジル 10 mg が使用されていることを学会としても認識している ([新井平伊, ほか, 2013](#); [内海久美子, 2010](#); [エーザイ株式会社, 2013 年 2 月](#); [福井俊哉, 2011](#); [中村祐, ほか, 2017](#))。従って、要望用法・用量が承認されれば、安全性に問題がない場合、5 mg/日を上回る効果を期待して 10 mg/日に増量することは十分に想定される。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) これまでの臨床試験及び臨床使用実態から、新たな試験は不要と考える。

5. 備考

6. 参考文献一覧

1)

Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD001190.

Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease—results from a multinational trial. Dement Geriatr Cogn Disord. 1999;10:237-44.

AD 2000 Collaborative Goup. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet. 2004;363:2105-15.

Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie (DGGPP) [Internet]. Wiehl: S3-Leitlinie "Demenzen". Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2009; [Accessed 10 April 2015]. Available from: <http://www.dggpp.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf>

Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). CGJ. 2012;15 Suppl 4:120-6.

Haute Autorité de Santé (HAS) [Internet]. Paris: RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. Décembre 2011; [Accessed 8 April 2015]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf

Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, Chertkow H, Clarke B, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ*. 2008;179 Suppl 10:1019–26.

Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, 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*. 2008;25:399-407.

Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: a 24 week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11 Suppl 6:299–313.

Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236–48.

Ihl R, Bunevicius R, Frölich L, Winblad B, Scheider LS, Dubois B, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for the pharmacological treatment of dementias in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2015;19:2–7.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [Internet]. London: Donepezil, Galantamine, Rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease 2011; [Accessed 8 April 2015]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA217>.

Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, et al [Internet]. Arlington: Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition 2007; [Accessed 8 April 2015]. American Psychiatric Association. Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/alzheimers.pdf

Rabins PV, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN [Internet]. Arlington: Guideline watch (October 2014): Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias 2014; [Accessed 8 April 2015]. American Psychiatric Association. Available from: http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/alzheimerwatch.pdf

Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT, the Donepezil Study Group. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med*. 1998;158:1021–31.

Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT, the Donepezil Study Group. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998;50:136–45.

Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:624–33.

Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, et al. Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to

5 mg donepezil: a preliminary study. *Psychogeriatrics*. 2013;13:88-93.

新井平伊, 秋山弘之, 兼松徹, 辰野剛, 石本総一郎, 安田雄, ほか. アルツハイマー型認知症患者に対するドネペジル塩酸塩の長期投与による病態の推移及び安全性-長期・大規模調査「J-GOLD」の中間集計結果-. *老年精神医学雑誌*. 2013;24(11):1160-9.

アンソニーS ファウチ, ほか, 編者. *ハリソン内科学*. 第3版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009.

内海久美子. トネペジル塩酸塩の投与開始と増量のタイミング及び留意点. *薬局*. 2010;61(13):3653-8.

エーザイ株式会社. 高度のアルツハイマー型認知症に対する 10 mg/日投与の安全性及び有効性に関する調査. アリセプト特定使用成績調査実施医療機関用資料. 2013年2月.

金澤一郎, 北原光夫, 山口徹, 小俣政男. *内科学*. 東京: 医学書院; 2006.

中村祐, 大嶽恵, 山川昇也, 石井美佳, 高瀬貴夫. アルツハイマー型認知症に対するドネペジル塩酸塩、メマンチン製剤併用時の安全性および有効性 (アリセプト特定使用成績調査). *Geriat. Med.* 2017;55(1):87-100.

「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会. *認知症疾患治療ガイドライン 2010 コンパクト版 2012*. 東京: 医学書院; 2012.

野澤宗央, 一宮洋介, 野澤詠子, 杉山秀樹, 村山憲男, 井関栄三, ほか. アルツハイマー病に対する高用量 donepezil の1年間の治療効果. *精神医学*. 2009;51 Suppl 12:1147-54.

福井俊哉. ドネペジル開始と増量のタイミング. *治療*. 2011;93(9):1863-7.

本間昭, 今井幸充, 播口之郎, 長谷川和夫, 亀山正邦, 西村健. アルツハイマー型痴呆患者を対象としたアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 E2020 錠の後期臨床第 II 相試験 (4) - プラセボ、3 mg、5 mg を 12 週間投与した二重盲検比較試験 -. *臨床評価*. 1998;26 Suppl 2:251-84.