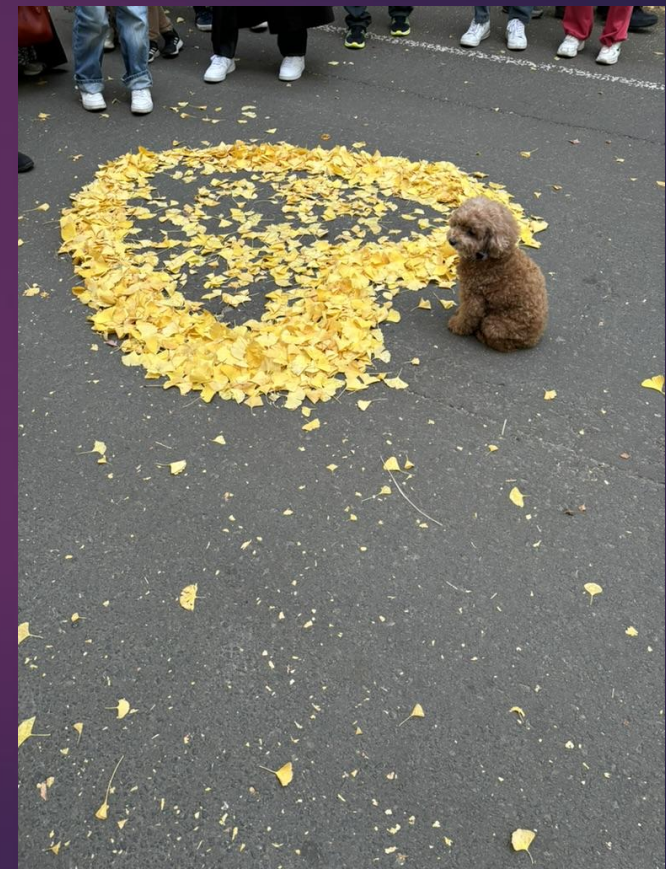


認知症治療のアップデート

中野脳神経外科・総合内科クリニック
院長 中野 高広



開示すべきCOIはありません



研修の目的・意義

- 最近発売された新たな認知症治療薬の特性を理解する
- 従来の認知症薬の効果や使用法について整理する

Alois Alzheimer (1864~1915)

フランクフルト市立精神病院
1901年11月25日



アロイス・アルツハイマー

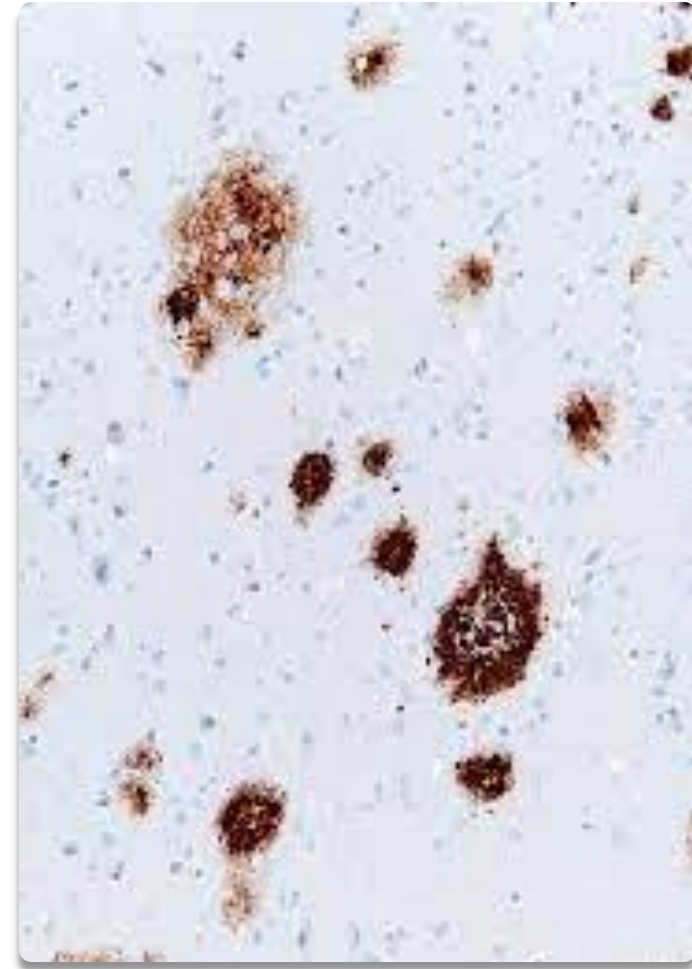
Auguste Deter

51歳 女性

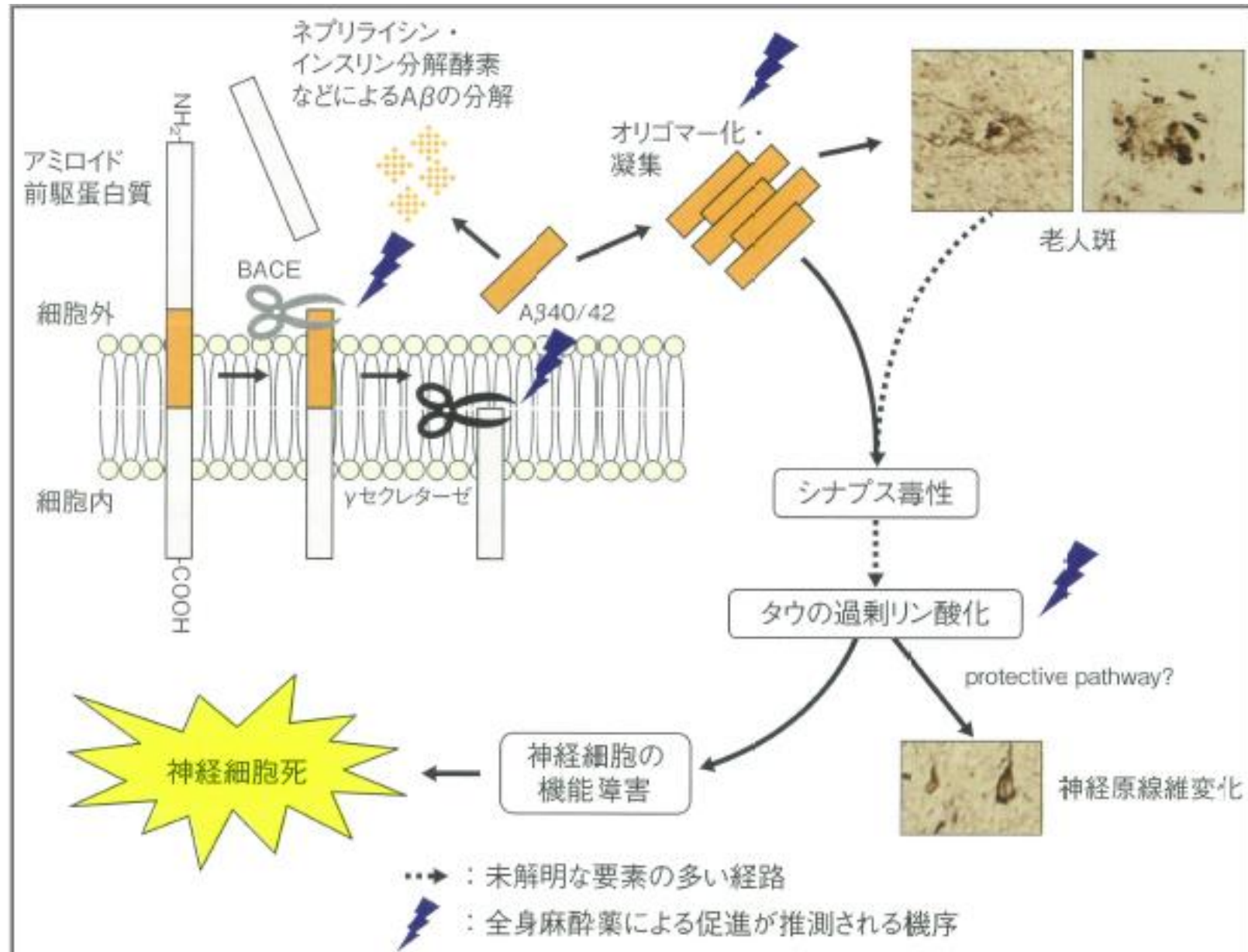
理解力と記憶力の低下，失語，見当識障害，予測不可能な行動，妄想，幻聴，及び顕著な心理社会的障害



アミロイドプラーク



アミロイドカスケード仮説



疾患修飾薬

~~メルク (米)
ベルベセスタット~~

~~エーザイ(日)
バイオジェン (米)
アデュカヌマブ~~

~~ロシュ (スイス)
中外製薬(日)
ガントネルマブ~~

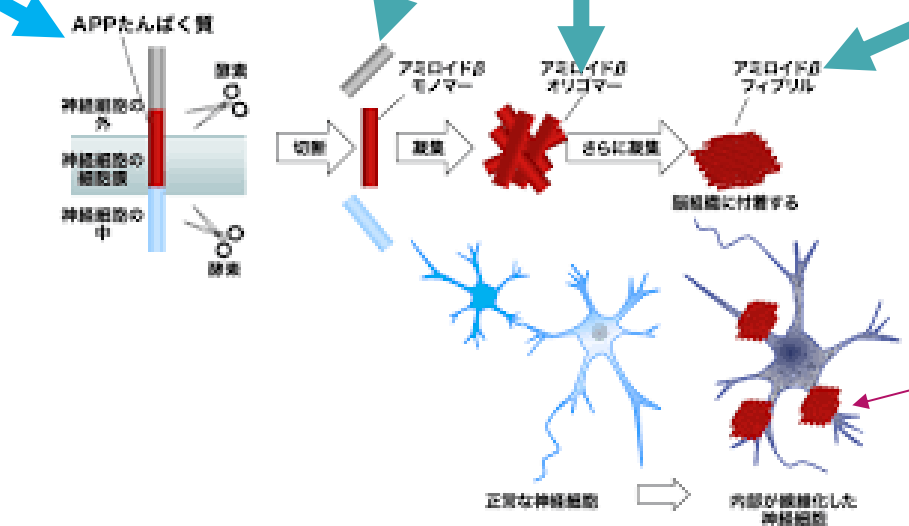
~~イーライリリー (米)
ソラネズマブ~~

~~エーザイ(日)
バイオジェン (米)
エレンベセスタット~~

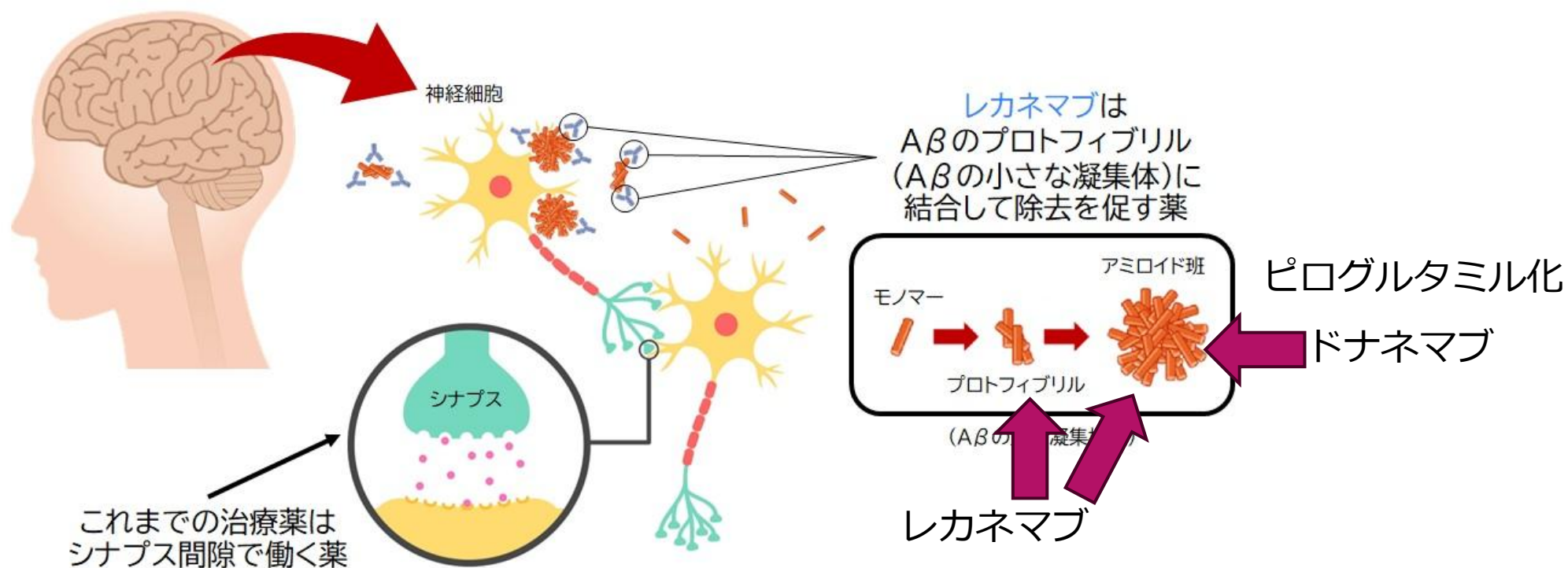
~~ロシュ (スイス)
中外製薬
クレネズマブ~~

一昨年12月発売
エーザイ(日)
バイオジェン (米)
レカネマブ

昨年11月発売
イーライリリー (米)
ドナネマブ



レカネマブ・ドナネマブの作用



国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験 301試験 Core Study

NIA-AA 基準による MCI due to AD 又は AD-D の中核となる臨床基準を満たし、かつ以下を満たす 50~90 歳の早期 AD 患者

- ・ Clinical Dementia Rating(CDR)スコアが 0.5~1
- ・ CDRの記憶スコアが0.5以上
- ・ WMS-IV LM IIの点数が年齢調整平均値を少なくとも1標準偏差下回る
(50~64歳:15 以下、65~69 歳:12 以下、70~74 歳:11 以下、75~79 歳:9 以下、80~90 歳:7 以下)
- ・ エピソード記憶障害が客観的に示される MiniMentalStateExamination(MMSE)スコアが22~30
- ・ アミロイドPET検査による脳内へのPET薬剤の取込み又はCSF中t-tau/Aβ(1-42)比 のいずれかの評価により
アミロイド陽性を示唆する所見が確認されている
- ・ Geriatric depression scale(GDS)スコアが 8 未満
- ・ 脳MRI検査において、以下に示すような臨床的意義のある所見が認められていない
 - 5 カ所以上の脳微小出血(最大径 10 mm 以下)
 - 最大径 10 mm 超の脳出血
 - 脳表ヘモジデリン沈着症
 - 血管原性脳浮腫
 - 脳挫傷、脳軟化、動脈瘤、血管奇形又は感染病巣
 - 多発性ラクナ梗塞、大血管支配領域の脳卒中、重度の小血管疾患又は白質疾患
 - 占拠性病変又は脳腫瘍(ただし、髄膜腫又はくも膜嚢胞と診断される病変で、最大径が 1 cm 未満であれば除外する必要はない)

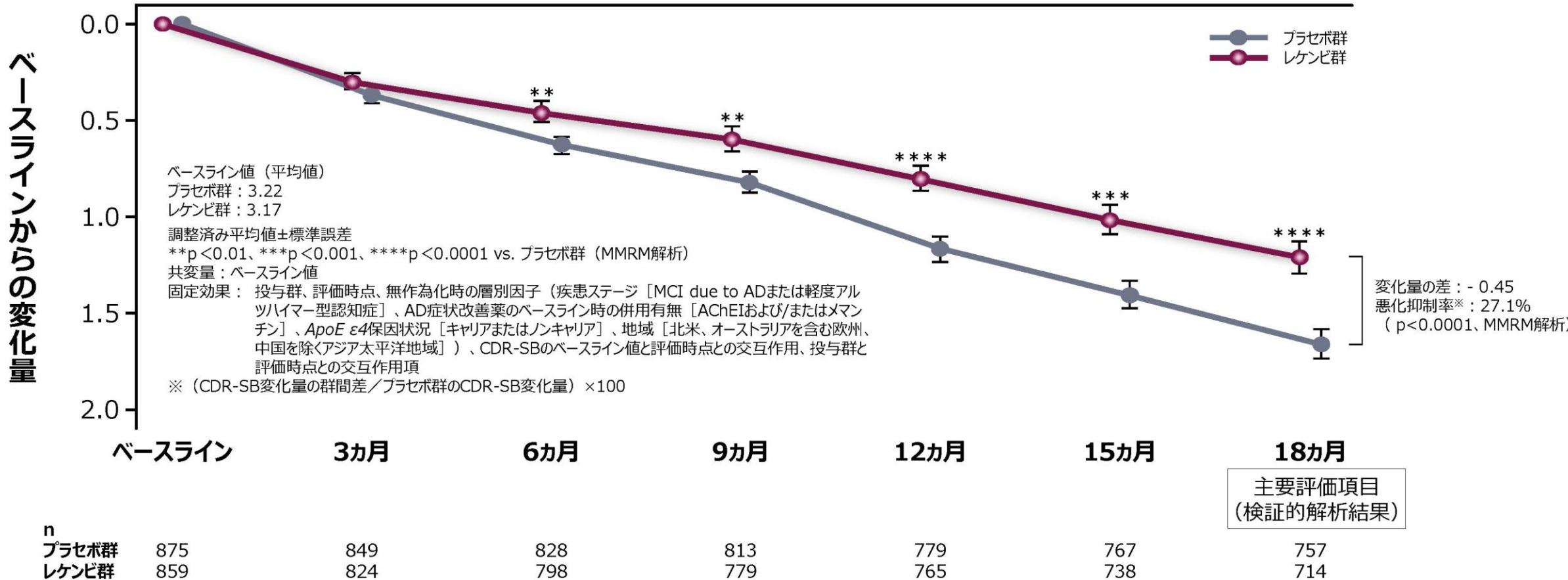
国際共同第Ⅲ相試験（301試験Core Study）（海外データを含む）

CDR-SBのベースラインからの変化量（各評価時点）

【18ヵ月：主要評価項目（検証的解析結果）】

主要評価項目（検証的解析結果）である投与18ヵ月後におけるCDR-SBのベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群1.66、レケンビ群1.21、その差は-0.45であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意な悪化抑制が示され（27.1%抑制※、 $p < 0.0001$ 、MMRM解析）、レケンビ群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

※(CDR-SB変化量の群間差/プラセボ群のCDR-SB変化量)×100



臨床試験で用いた評価指標 - CDR-SB

●CDRスコア [Clinical Dementia Rating-Global Score]

6項目（記憶、見当識、判断力と問題解決、地域社会活動、家庭生活および趣味・関心、介護状況）について、それぞれの障害の程度を5段階で示す臨床評価指標。これらの6項目の各機能について得られた評点を統合して、1つの包括的評点であるCDRスコア（0～3点）が得られる※。

※6項目について、CDR 0～3まで評価する。CDR 0の項目から順位付けし、3もしくは4番目のうち、記憶の重症度に近い方を重症度判定に用いる。なお、以下に注意されたい。

- ・記憶 = CDR 0で、3もしくは4番目のCDRが0.5以上の場合は、CDR = 0.5とする
- ・記憶 = CDR 0.5で、3もしくは4番目のCDRが1以上の場合は、CDR = 1とする
- ・記憶 > CDR 0で、3もしくは4番目のCDRが0となった場合は、CDR = 0.5とする

●CDR-SB (Sum of Boxes) スコア [Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes]

CDRの各項目の合計。各項目のboxスコアは最高3点であるため、6項目のスコアの合計は0～18点となり、スコアが高いほど機能障害が高度であることを示す。

CDR	0	0.5	1	2	3
	障害				
	なし 0	疑い 0.5	軽度 1	中等度 2	重度 3
記憶 (M)	記憶障害なし 軽度の一貫しない 物忘れ	一貫した軽い物忘れ 出来事を部分的に 思い出す良性健忘	中程度記憶障害 特に最近の出来事 に対するもの 日常生活に支障	重度記憶障害 高度に学習したもの のみ保持、新しいものは すぐに忘れる	重度記憶障害 断片的記憶のみ 残存する程度
見当識 (O)	見当識障害なし	時間的関連の 軽度の困難と以外は 障害なし	時間的関連の障害中 程度あり。検査 では場所の見当識 良好。他の場所で 時に地誌的失見当	時間的関連の 障害重度、通常時間 の失見当、しばしば場 所の失見当	人物への見当識のみ
判断力と 問題解決 (JPS)	日常の問題を解決 仕事をこなす 金銭管理良好 過去の行動と関連 した良好な判断	問題解決、類似性 差異の指摘における 軽度障害	問題解決、類似性 差異の指摘における 中程度障害	問題解決、類似性 差異の指摘における 重度障害	問題解決不能
			社会的判断は通常 保持される	社会的判断は通常、 障害される	判断不能
地域社会 活動 (CA)	通常の仕事、買物、 ボランティア、社会的 グループで通常の 自立した機能	左記の活動の 軽度の障害	左記の活動の いくつかにかかわって いても、自立できない 一見正常	家庭外では自立不可能	
家庭生活 および 趣味・関心 (HH)	家での生活、趣味、 知的関心が 十分保持されている	家での生活、趣味、 知的関心が 軽度障害されている	軽度しかし確実な 家庭生活の障害 複雑な家事の障害、 複雑な趣味や 関心の喪失	単純な家事手伝い のみ可能 限定された関心	家庭内における 意味のある生活 活動困難
介護状況 (PC)	セルフケア完全		奨励が必要	着衣、衛生管理など 身の回りのことに 介助が必要	日常生活に十分な 介護を要する 頻回な失禁

軽度認知障害（MCI）

1. 記憶障害の訴えが本人または家族から認められている
2. 日常生活動作は正常
3. 全般的認知機能は正常
4. 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する
5. 認知症ではない

(Petersen RC et al. Arch Neurol 2001)

軽度認知障害に関する19の縦断研究を検討した結果、平均で年間約10%が認知症に進展

(Bruscoli M et al. Int Psychogeriatr 2004)

臨床試験で用いた評価指標 - ADCS MCI-ADL

●ADCS MCI-ADL
[Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment]

ADCS MCI-ADLは、MCI患者の日常生活動作（例：買い物に行く、食事を作る、約束を守る など）における経時的な変化を評価する18項目からなるスケールであり、各患者の介護者により評価される。介護者は、直近1ヵ月間の患者の日常生活動作の変化を0～53点の総合スコア（スコアの低下は悪化を示す）で評価する。

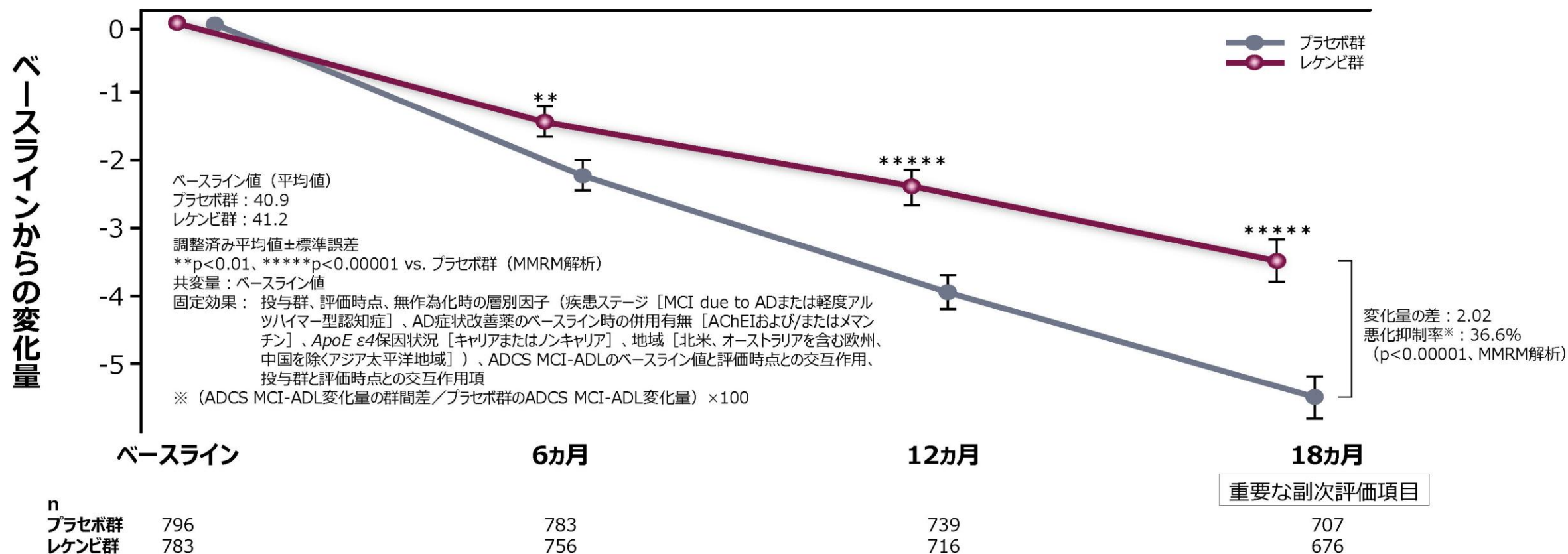
	下位項目	下位項目 英語原版表記	得点範囲
1	持ち物を探し出す	Find personal belongings	0-3
2	最初に身に着けるものを選ぶ	Select first clothes	0-3
3	通常の着衣	Usual dressing	0-4
4	部屋を掃除する	Clean room	0-2
5	金銭管理	Balance banking	0-2
6	メモを取る	Write things down	0-2
7	洗濯する	Clean laundry	0-2
8	約束を守る	Keep appointments	0-3
9	電話を使用する	Use a telephone	0-4
10	食事を作る	Make a meal	0-3
11	外出する	Travel	0-3
12	最近の出来事について話す	Talk about current events	0-4
13	5分以上文章を読む	Read more than 5 minutes	0-3
14	テレビを見る	Watch television	0-3
15	買い物に行く	Go shopping	0-2
16	ひとりでいられる	Left on his/her own	0-3
17	家電を使用する	Use household appliance	0-4
18	娯楽ができる	Perform Pastime	0-3
		Total	0-53

ADCS MCI-ADLのベースラインからの変化量（各評価時点）

〔18ヵ月：重要な副次評価項目〕

重要な副次評価項目である投与18ヵ月後におけるADCS MCI-ADLのベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群-5.50、レケンビ群-3.48、その差は2.02であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意なADCS MCI-ADLの悪化抑制が示された（36.6%抑制※、 $p<0.00001$ 、MMRM解析）。

※(ADCS MCI-ADL変化量の群間差/プラセボ群のADCS MCI-ADL変化量)×100




臨床試験で用いた評価指標 - ADCOMS

● ADCOMS [Alzheimer's Disease Composite Score]

CDRの全項目、ADAS-Cog14の4項目、MMSEの2項目からなる評価スコアであり、MCI※集団における臨床症状の進行および治療効果を鋭敏に捉え得るコンポジットスコアである。

※MCI (mild cognitive impairment) : 軽度認知障害

MMSE

設問	質問内容	回答	得点	
時間の見当識 (5点)	今年は何年ですか	年	0	1
	今何月ですか		0	1
	今日は何曜日ですか	曜日	0	1
	今日は何月何日ですか	月	0	1
		日	0	1
構成 (1点)	(次の図形を書いてください) <div><u>重なり合う五角形</u> </div>		0	1
		得点合計		

ADAS-Cog14

	下位項目	下位検査名 英語原版表記	得点範囲
6	見当識	Orientation	0-8
7	単語再認	Word Recognition	0-12
10	自発話における喚語困難	Word-Finding Difficulty	0-5
13	遅延単語再生	Delayed Recall	0-10
Total			

CDR

CDR	0	0.5	1	2	3
	なし 0	疑い 0.5	軽度 1	中等度 2	重度 3
記憶 (M)	記憶障害なし 軽度の一貫しない 物忘れ	一貫した軽い物忘れ 出来事を部分的に 思い出す良性健忘	中程度記憶障害 特に最近の出来事 に対するもの 日常生活に支障	重度記憶障害 高度に学習したもの のみ保持、新しいものは すぐに忘れる	重度記憶障害 断片的記憶のみ 残存する程度
見当識 (O)	見当識障害なし	時間的関連の 軽度の困難を伴う 障害なし	時間的関連の障害 中程度あり。検査 では場所の見当識 良好。他の場所で 時に地誌的見当識	時間的関連の 障害重度、通常時間 の失見当、しばしば 場所の失見当	人物への見当識のみ
判断力と 問題解決 (JPS)	日常の問題を解決 仕事をこなす 金銭管理良好 過去の行動と関連 した良好な判断	問題解決、類似性 差異の指摘における 軽度障害	問題解決、類似性 差異の指摘における 中程度障害	問題解決、類似性 差異の指摘における 重度障害	問題解決不能
			社会的判断は通常 保持される	社会的判断は通常、 障害される	判断不能
地域社会 活動 (CA)	通常の仕事、買物、 ボランティア、社会的 グループで通常の 自立した機能	左記の活動の 軽度の障害	左記の活動の いくつかにかかわって いても、自立できない 一見正常	家庭外では自立不可能 家族のいる家の外に 連れ出しても 他人の目には一見 活動可能に見える	
家庭生活 および 趣味・関心 (HH)	家での生活、趣味、 知的関心が 十分保持されている	家での生活、趣味、 知的関心が 軽度障害されている	軽度しかし確実な 家庭生活の障害 複雑な家事の障害、 複雑な趣味や 関心の喪失	単純な家事手伝い のみ可能 限定された関心	家庭内における 意味のある生活 活動困難
介護状況 (PC)	セルフケア完全		奨励が必要	着衣、衛生管理など 身の回りのことに 介助が必要	日常生活に十分な 介護を要する 頻回な失禁

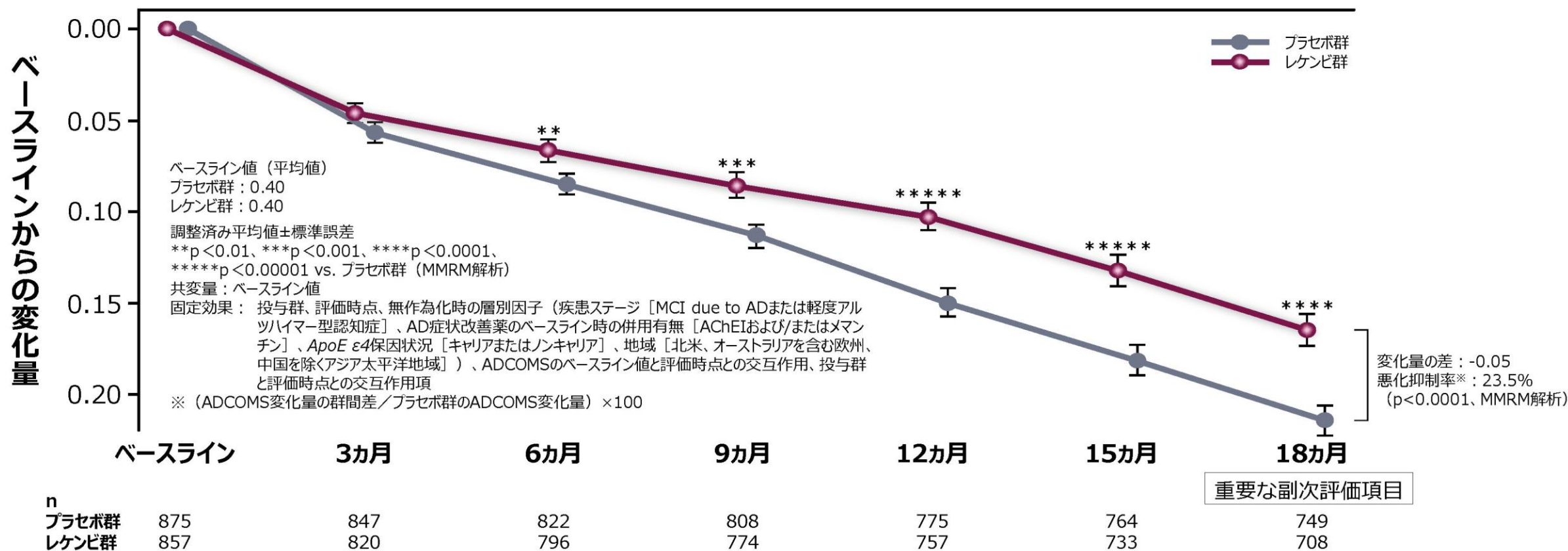
国際共同第Ⅲ相試験（301試験Core Study）（海外データを含む）

ADCOMSのベースラインからの変化量（各評価時点）

〔18ヵ月：重要な副次評価項目〕

重要な副次評価項目である投与18ヵ月後におけるADCOMSのベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群0.21、レケンビ群0.16、その差は-0.05であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意なADCOMSの悪化抑制が示された（23.5%抑制※、 $p < 0.0001$ 、MMRM解析）。

※(ADCOMS変化量の群間差/プラセボ群のADCOMS変化量)×100



臨床試験で用いた評価指標 - ADAS-Cog14

● ADAS-Cog14 [Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive subscale with 14 tasks]

単語再生、手指および物品呼称、口頭命令に従う、構成行為、観念運動、見当識、単語再認、テスト教示の再生能力、口頭言語能力、自発話における喚語困難、言語の聴覚的理解、数字消去、遅延再生、迷路の14項目からなる。
レケンビの臨床試験で使用した改訂版では0～90点のスコアをつけ、0点は障害がなく、90点は最も重度の障害があることを示す。

	下位項目	下位検査名 英語原版表記	得点範囲
1	単語再生	Word Recall	0-10
2	手指および物品呼称	Naming	0-5
3	口頭命令に従う	Commands	0-5
4	構成行為	Constructional Praxis	0-5
5	観念運動	Ideational Praxis	0-5
6	見当識	Orientation	0-8
7	単語再認	Word Recognition	0-12
8	テスト教示の再生能力	Remembering Word Recognition Test Instruction	0-5
9	口頭言語能力	Spoken Language	0-5
10	自発話における喚語困難	Word Finding Difeulty	0-5
11	言語の聴覚的理解	Comprehension Spoken Language	0-5
12	数字消去	Digit Cancellation	0-5
13	遅延再生	Delayed Recall	0-10
14	迷路	Maze	0-5
		Total	0-90

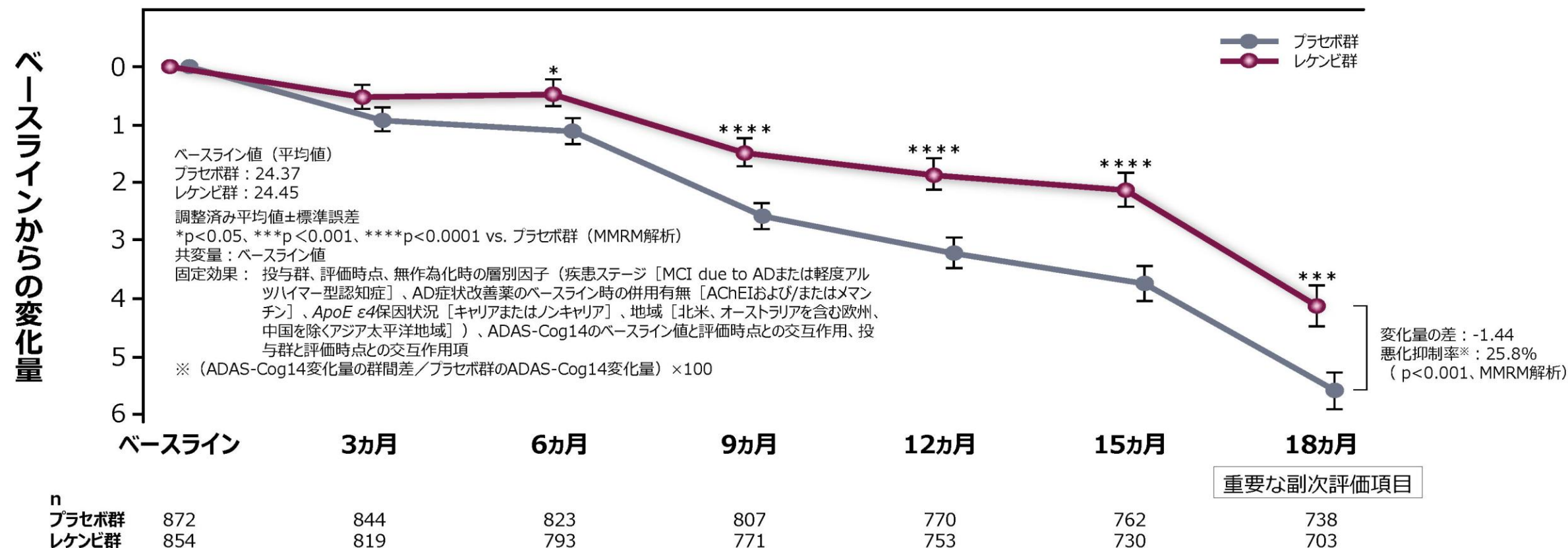
1～11（ADAS-Cog 11）については、下位検査の内容は英語版1994マニュアルに、日本版はADAS認知機能下位検査日本版に準拠。掲載順は英語版に記載された順とした。

ADAS-Cog14のベースラインからの変化量（各評価時点）

〔18ヵ月：重要な副次評価項目〕

重要な副次評価項目である投与18ヵ月後におけるADAS-Cog14のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群5.58、レケンビ群4.14、その差は-1.44であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意なADAS-Cog14の悪化抑制が示された（25.8%抑制※、 $p<0.001$ 、MMRM解析）。

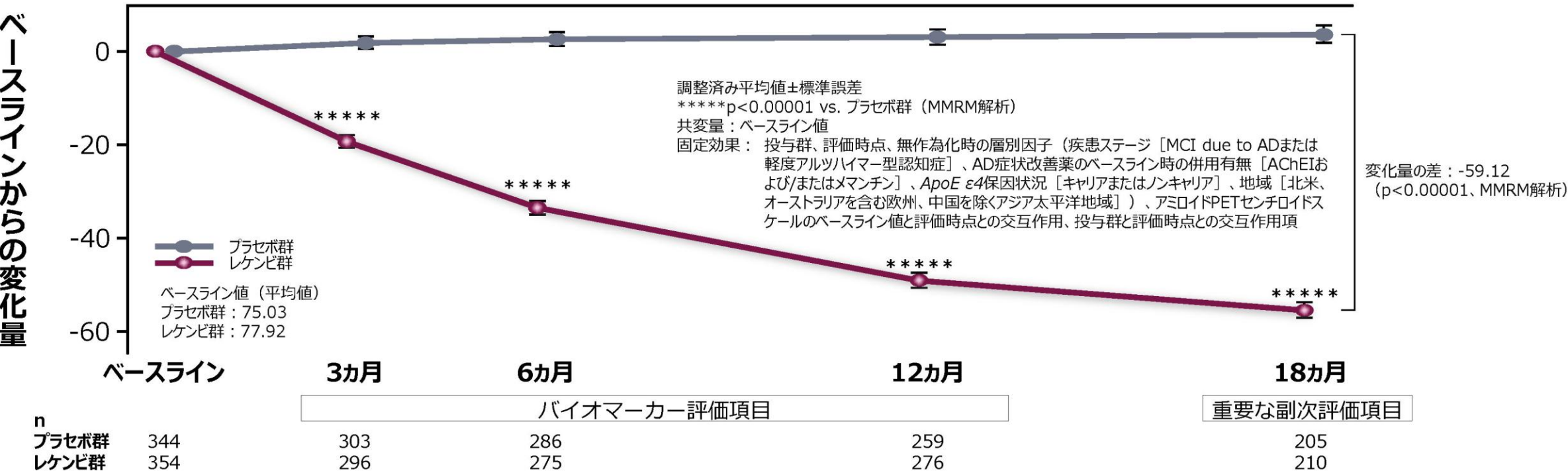
※(ADAS-Cog14変化量の群間差/プラセボ群のADAS-Cog14変化量)×100



国際共同第Ⅲ相試験（301試験Core Study）（海外データを含む）
アミロイドPETセンチロイドスケールを指標とした脳内アミロイドβ蓄積量のベースラインからの変化量（各評価時点）
〔18ヵ月：重要な副次評価項目、3、6、12ヵ月：バイオマーカー評価項目〕

重要な副次評価項目である投与18ヵ月後におけるセンチロイドスケールの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群3.64、レケンビ群-55.48、その差は-59.12であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して脳内アミロイドβ蓄積量の有意な減少が認められた（ $p<0.00001$ 、MMRM解析）。バイオマーカー評価項目である投与3、6、12ヵ月後の評価時点において、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意な脳内アミロイドβ蓄積量の減少が示された（投与3、6、12ヵ月後で $p<0.00001$ 、MMRM解析）。レケンビ群では、ベースラインのセンチロイドスケールの平均値は77.92であったが、投与18ヵ月後には22.99となり、アミロイド陽性の閾値である30※を下回った。

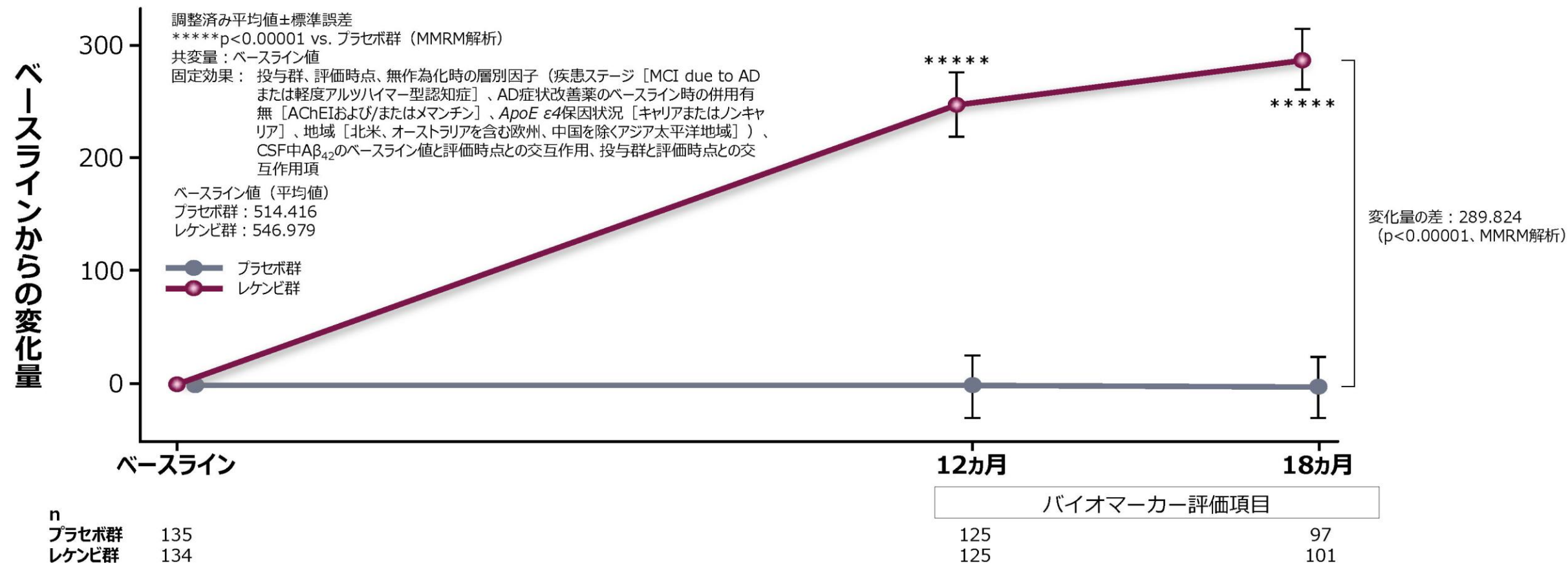
※アミロイドPET SUVrの閾値1.17に対応するセンチロイドスケールの閾値は30と定義した。視覚読影で脳内アミロイド蓄積を判定した場合の境界はセンチロイドスケールの25～35.7に相当し、30の閾値はこの範囲内にある¹⁻⁴⁾。また、病理組織学的にAβ病理の有無を確認した場合⁵⁾並びにCSF中のt-tau/Aβ₄₂比およびp-tau/Aβ₄₂比の閾値に基づき脳内アミロイド蓄積を判定した場合⁶⁾の境界もセンチロイドスケールに換算するとこの閾値と整合する。



CSF中のアミロイド β_{42} のベースラインからの変化量（各評価時点）

【バイオマーカー評価項目】

投与18ヵ月後におけるCSF中 $A\beta_{42}$ のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群-2.542、レケンビ群287.283、その差は289.824であり、レケンビ群では、投与12、18ヵ月後においてプラセボ群と比較して有意なCSF中 $A\beta_{42}$ の増加が示された（投与12、18ヵ月後で $p<0.00001$ 、MMRM解析）。

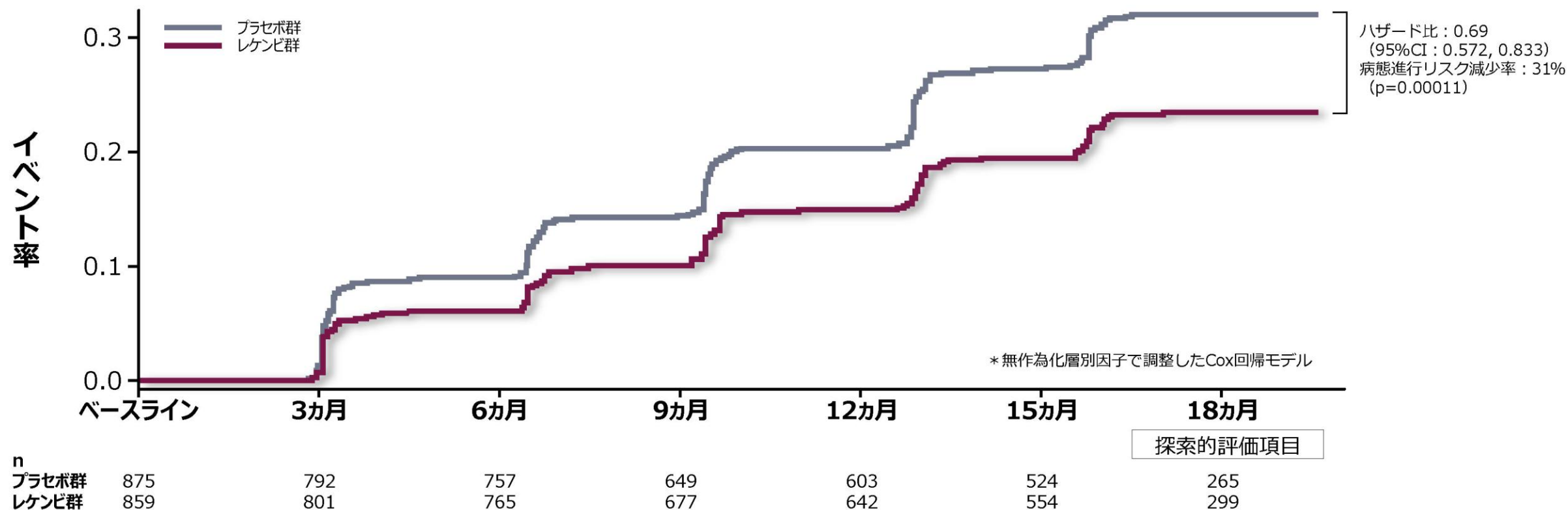


CDRスコアの悪化までの期間のKaplan-Meier曲線

〔18ヵ月：探索的評価項目〕

18ヵ月間の投与におけるCDRスコアの次段階以降への悪化※について、レケンビ群のプラセボ群に対するハザード比は0.69（95%信頼区間：0.572～0.833）であり、レケンビ投与により病態進行リスクは31%減少した（ $p=0.00011$ 、無作為化層別因子で調整したCox回帰モデル）。

※無作為化からCDRスコアが悪化するまでの期間（連続した2回の時点でCDRスコアがベースラインから0.5以上悪化した場合の、最初に悪化が認められた時点までの期間）と定義した。



Appendix

臨床試験で用いた評価指標 - QOL-AD

●QOL-AD

[Quality of Life in Alzheimer's Disease]

AD患者のquality of life (QOL) を調査するための13項目からなる質問票であり、患者自身およびその介護者が回答できるよう設計されている。各項目を1～4点で評価するため、総合スコアは13～52点となり、点数が高いほどQOLは高いとされる。

		点数			
		1点	2点	3点	4点
1	身体的健康	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
2	活力・気力・元気	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
3	気分	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
4	生活環境	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
5	記憶	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
6	家族	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
7	結婚	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
8	友人	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
9	自分自身について全般	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
10	家事をする能力	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
11	何か楽しいことをする能力	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
12	お金	良くない	まあまあよい	よい	非常によい
13	過去から現在までの生活すべて	良くない	まあまあよい	よい	非常によい

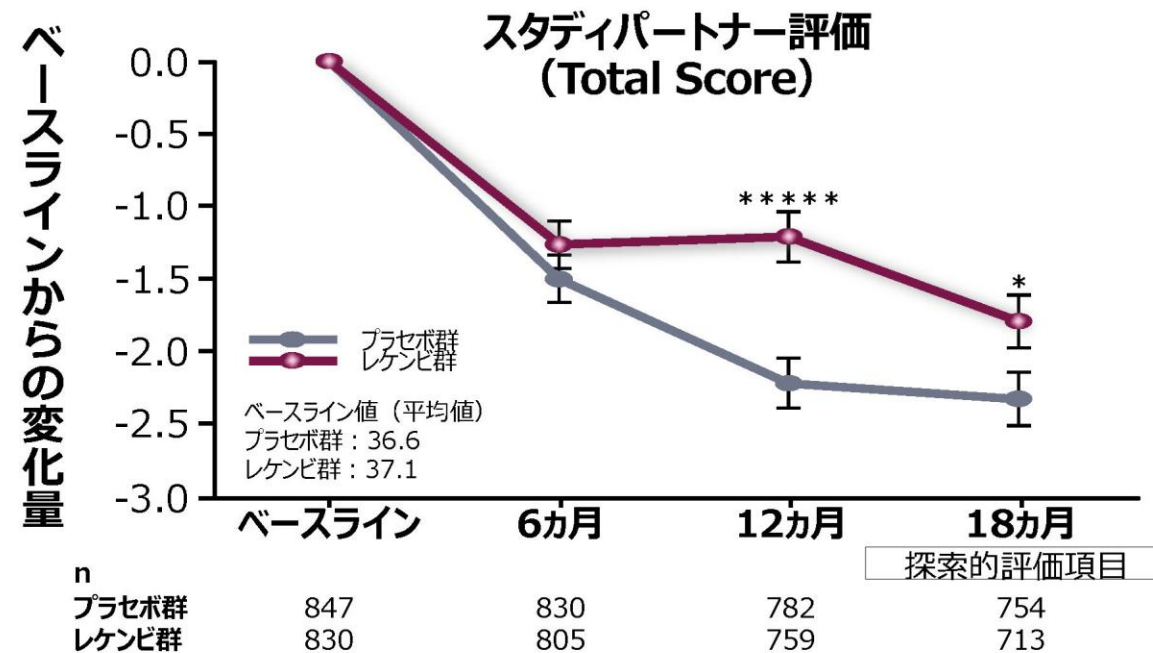
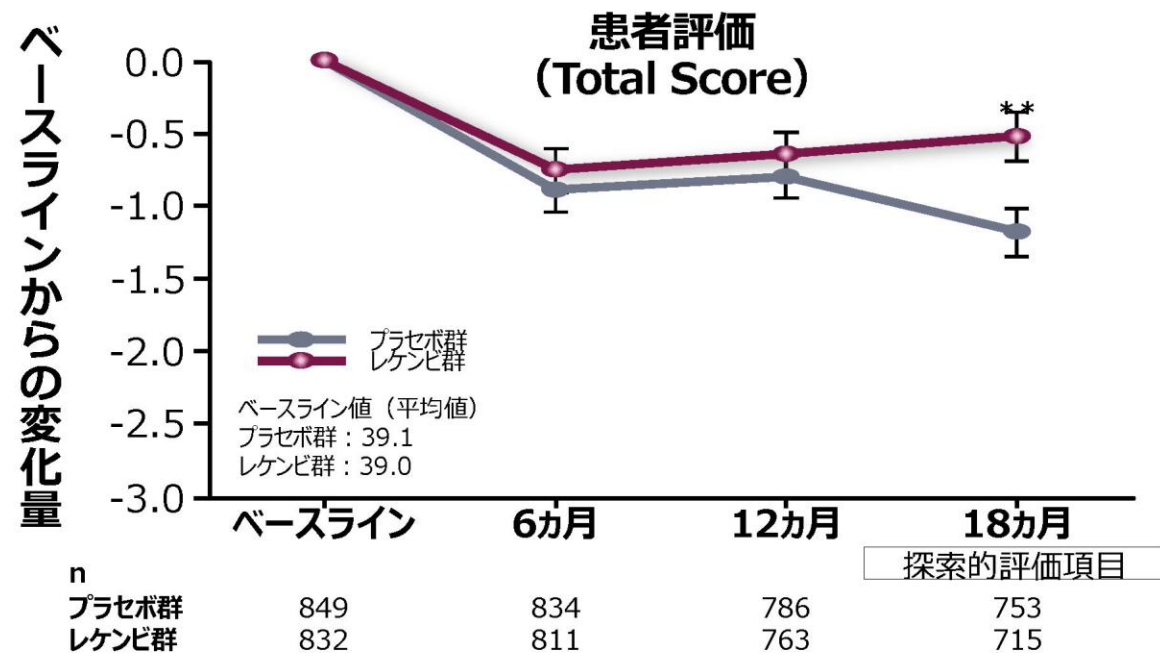
QOL-ADのベースラインからの変化量（各評価時点）

[18カ月：探索的評価項目]

QOL-ADを指標とした患者のQOL評価（患者自身およびスタディパートナーによる評価）を行った。

患者評価における投与18カ月後のQOL-AD Total Scoreのベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群-1.183、レケンビ群-0.526、その差は0.657であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意であった（ $p=0.00231$ 、MMRM 解析）。

一方、スタディパートナーにおける投与18カ月後のQOL-AD Total Scoreのベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群-2.331、レケンビ群-1.796、その差は0.535であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意であった（ $p=0.02558$ 、MMRM 解析）。



調整済み平均値±標準誤差 * $p<0.05$ 、** $p<0.01$ 、**** $p<0.00001$ vs. プラセボ群（MMRM解析）

共変量：ベースライン値

固定効果：投与群、評価時点、無作為化時の層別因子（疾患ステージ [MCI due to ADまたは軽度アルツハイマー型認知症]、AD症状改善薬のベースライン時の併用有無 [AChEIおよび/またはメマンチン]、ApoE $\epsilon 4$ 遺伝子状況 [キャリアまたはノンキャリア]、地域 [北米、オーストラリアを含む欧州、中国を除くアジア太平洋地域]）、QOL-AD Total Scoreのベースライン値と評価時点との交互作用、投与群と評価時点との交互作用項

承認時評価資料：国際共同臨床第Ⅲ相試験（301試験） [LEQ-0009]

van Dyck C. H, et. al.: N. Engl. J. Med., 2023; 388(1), 9-21 [LEQ-0002] [利益相反：本試験はエーザイ(株)の支援によって行われた。著者にエーザイ(株)の社員が含まれる。]

Appendix

臨床試験で用いた評価指標 - ZBI

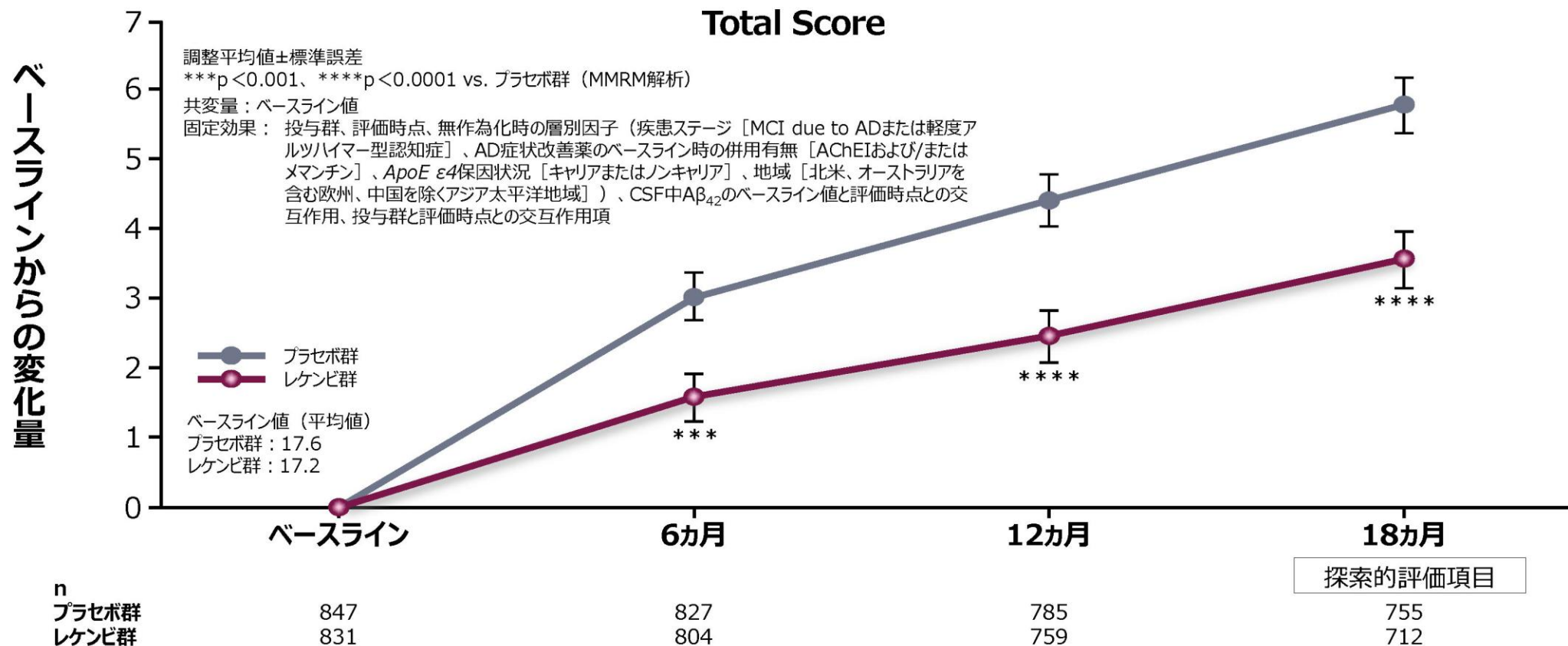
●ZBI
[Zarit Burden Interview]

認知症患者のスタディパートナーの介護負担度を評価するための22項目からなる判定ツールである。各項目は0～4点で評価を行い、総合スコアの点数が高いほど介護負担が大きいとされる。

		点数				
		思わない	たまに思う	時々思う	よく思う	いつも思う
1	患者さんは、必要以上に世話を求めていると思いますか	0	1	2	3	4
2	介護のために自分の時間が十分に取れないと思いますか	0	1	2	3	4
3	介護のほかに、家事や仕事などもこなしていかなければ「ストレスだな」と思うことがありますか	0	1	2	3	4
4	患者さんの行動に対し、困ってしまうと思うことがありますか	0	1	2	3	4
5	患者さんのそばにいると腹が立つことがありますか	0	1	2	3	4
6	介護があるので家族や友人と付き合いづらくなっていると思いますか	0	1	2	3	4
7	患者さんが、将来どうなるのか不安になることがありますか	0	1	2	3	4
8	患者さんはあなたに頼っていると思いますか	0	1	2	3	4
9	患者さんのそばにいと、気が休まらないと思いますか	0	1	2	3	4
10	介護のために、体調を崩したと思ったことがありますか	0	1	2	3	4
11	介護があるので自分のプライバシーを保つことができないと思いますか	0	1	2	3	4
12	介護があるので自分の社会参加の機会が減ったと思うことがありますか	0	1	2	3	4
13	患者さんが家にいるので、友達を自宅に呼びたくても呼べないと思ったことがありますか	0	1	2	3	4
14	患者さんは「あなただけが頼り」というふうに見えますか	0	1	2	3	4
15	今の暮らしを考えれば、介護に×金銭的な余裕はないと思うことがありますか	0	1	2	3	4
16	介護にこれ以上の時間さけないと思うことがありますか	0	1	2	3	4
17	介護が始まって以来、自分の思いどおりの生活ができなくなったと思うかがありますか	0	1	2	3	4
18	介護を誰かにまかせてしまいたいと思うことがありますか	0	1	2	3	4
19	患者さんに対して、どうしていいかわからないと思うことがありますか	0	1	2	3	4
20	自分は今以上にもっと頑張って介護するべきだと思うことがありますか	0	1	2	3	4
21	本当は自分はいくらでも介護できるのになあと思うことがありますか	0	1	2	3	4
		全く負担ではない	多少負担に思う	世間並みの負担だと思う	かなり負担だと思う	非常に大きな負担である
22	全体を通してみると、介護を吸うということはどれくらい自分の負担になっていると思いますか	0	1	2	3	4

国際共同第Ⅲ相試験（301試験Core Study）（海外データを含む） ZBIのベースラインからの変化量（各評価時点） 〔18ヵ月：探索的評価項目〕

ZBIを指標としたスタディパートナーの介護負担度について、投与18ヵ月後におけるZBI Total Scoreのベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群5.757、レケンビ群3.546、その差は-2.211であり、レケンビ群ではプラセボ群と比較して有意であった（ $p=0.00002$ 、MMRM解析）。



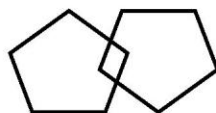
Appendix

参考：MMSE

●MMSE [Mini Mental State Examination]

11の質問から構成されており、見当識、記銘力、注意力と計算力、言語的能力、視空間認知能力について評価する方法。指示された課題を遂行したり、質問に答えたりする反応から採点し、0～30点で得点合計スコアを算出する。
スコアが低いほど認知障害の程度が大きいことを示す。

設問	質問内容	回答	得点	
時間の見当識 (5点)	今年は何年ですか	年	0	1
	今の季節は何ですか		0	1
	今日は何曜日ですか	曜日	0	1
	今日は何月何日ですか	月	0	1
		日	0	1
場所の見当識 (5点)	この病院の名前は何ですか	病院	0	1
	ここは何県ですか	県	0	1
	ここは何市ですか	市	0	1
	ここは何階ですか	階	0	1
	ここは何地方ですか	地方	0	1
記銘 (3点)	物品名3個（桜、猫、電車）		0	1
	《1秒間に1個ずつ言う。その後、被検者に繰り返させる。 正答1個につき1点を与える。3個全て言うまで繰り返す（6回まで）》		2	3
注意と計算 (5点)	100から順に7を引く（5回まで）		0	1
			2	3
			4	5
想起（3点）	設問3で提示した物品名を再度復唱させる		0	1
			2	3
呼称（2点）	（時計を見せながら）これは何ですか		0	1
	（鉛筆を見せながら）これは何ですか		0	1
復唱（1点）	次の文章を繰り返す「みんなで、力を合わせて綱を引きます」		0	1
三段階命令 (3点)	（3段階の命令）「右手にこの紙を持ってください」		0	1
	「それを半分に折りたたんでください」		0	1
	「それを私に渡してください」		0	1
読解（1点）	（次の文章を読んで、その指示に従ってください）「右手をあげなさい」		0	1
書字（1点）	（何か文章を書いてください）		0	1
構成（1点）	（次の図形を書いてください）		0	1
↓(重なり合う五角形)			得点合計	



国際共同第Ⅲ相試験（301試験Core Study）（海外データを含む）

副作用

副作用の発現率は、プラセボ群22.0%（197/897例）、レケンビ群44.7%（401/898例）であった。

主な副作用は、プラセボ群では、アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着7.5%（67例）、注入に伴う反応7.1%（64例）、脳表ヘモジデリン沈着症2.2%（20例）、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留1.7%（15例）、レケンビ群では、注入に伴う反応26.1%（234例）、アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着13.6%（122例）、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留12.6%（113例）、脳表ヘモジデリン沈着症5.2%（47例）、頭痛1.8%（16例）であった。

重篤な副作用は、プラセボ群では、心房細動、脳梗塞、認知障害発作、くも膜下出血および巨細胞性動脈炎が各1例であった。レケンビ群では、注入に伴う反応11例、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留7例、アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着2例、口の感覚鈍麻、過敏症、再発非ホジキンリンパ腫、感覚鈍麻および急性腎障害が各1例であった。

死亡に至った副作用は認められなかった。

投与中止に至った副作用は、プラセボ群では、過敏症、転倒、注入に伴う反応、肝酵素上昇、リウマチ熱、アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着、浮動性めまい、認知障害発作、嗜眠、片頭痛、痙攣発作、くも膜下出血、失神および類天疱瘡が各1例であった。レケンビ群では、アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着15例、アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留14例、注入に伴う反応12例、脳表ヘモジデリン沈着症4例、低体温、過敏症、再発非ホジキンリンパ腫、脳出血、うつ病、咳嗽および蕁麻疹が各1例であった。

MedDRA Version 25.0 評価対象期間はFollow up期間を含む

国際共同第Ⅲ相試験（301試験Core Study）（海外データを含む） 副作用/有害事象（ARIAに関する有害事象）

● 主な副作用（レケンビ群で2例以上に発現した事象）

	プラセボ群 (n=897)	レケンビ群 (n=898)
注入に伴う反応	64 (7.1)	234 (26.1)
ARIA-H※1	78 (8.7)	148 (16.5)
アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着	67 (7.5)	122 (13.6)
脳表ヘモジデリン沈着症	20 (2.2)	47 (5.2)
脳出血	0	4 (0.4)
アミロイド関連画像異常-浮腫/滲出液貯留（ARIA-E）	15 (1.7)	113 (12.6)
頭痛	8 (0.9)	16 (1.8)
過敏症	6 (0.7)	15 (1.7)
疲労	3 (0.3)	5 (0.6)
発疹	1 (0.1)	5 (0.6)
浮動性めまい	5 (0.6)	4 (0.4)
注入部位発疹	0	3 (0.3)
悪心	0	2 (0.2)

	プラセボ群 (n=897)	レケンビ群 (n=898)
注入部位血管外漏出	3 (0.3)	2 (0.2)
注入部位反応	1 (0.1)	2 (0.2)
転倒	2 (0.2)	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)
高コレステロール血症	0	2 (0.2)
平衡障害	1 (0.1)	2 (0.2)
記憶障害	0	2 (0.2)
緊張性頭痛	0	2 (0.2)
錯乱状態	2 (0.2)	2 (0.2)
うつ病	3 (0.3)	2 (0.2)
蛋白尿	0	2 (0.2)
紅斑	0	2 (0.2)
起立性低血圧	0	2 (0.2)

MedDRA Version 25.0 評価対象期間はFollow up期間を含む
※1 ARIA-Hには、脳出血、頭蓋内出血、視床出血、脳表ヘモジデリン沈着症、アミロイド関連画像異常-微小出血およびヘモジデリン沈着、小脳微小出血が含まれる（MedDRA Version 25.0）。

● 有害事象（ARIAに関する有害事象）

レケンビ群における症候性※2ARIA-E、ARIA-Hの有害事象発現率はそれぞれ2.8%（25例）、1.4%（13例）であった。

※2 臨床症状を有する状態。ARIAは臨床症状を伴わないことが多いが、痙攣やてんかん重積等の重篤な事象が起こることがある。ARIAに関連する症状としては、頭痛、錯乱、視覚障害、めまい、吐き気、歩行障害等が報告されている。

投与対象となる患者

投与の要否の判断にあたっては、以下のすべてに該当するアルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の患者であることを確認する。

無症候で A β 病理を示唆する所見のみが確認できた者及び中等度以降のアルツハイマー病による認知症患者には投与開始しないこと。

1 患者本人及び家族・介護者の、安全性に関する内容も踏まえ本剤による治療意思が確認されていること。

2 本剤の禁忌に該当しないこと。

【禁忌】

□ 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴がある患者。

□ 本剤投与開始前に血管原性脳浮腫、5 個以上の脳微小出血、脳表ヘモジデリン沈着症又は 1 cm を超える脳出血が認められる患者。

3 MRI 検査(1.5 Tesla 以上)が実施可能であること。(例:金属を含む医療機器(MR 装置に対する適合性が確認された製品を除く)を植込み又は留置した患者は不可)

4 認知機能の低下及び臨床症状の重症度範囲が以下の(a)及び(b)の両方を満たすことが、投与開始前 1 か月以内の期間を目安に確認されていること。

1.(a) 認知機能評価 MMSE スコア 22 点以上

2.(b) 臨床認知症尺度 CDR 全般スコア 0.5 又は 1

独居者の場合は、患者の周囲の者、地域包括支援センター、医療ソーシャルワーカー等の協力を得て、独居者の日常生活の様子を聴取することにより客観的な評価を行い、CDR 全般スコアを評価すること。

ただし患者の周囲の者、地域包括支援センター、医療ソーシャルワーカー等からの情報が得られない等、CDR 全般スコア評価が困難な場合は、他の評価方法により認知症の重症度の範囲が同等であることを確認した上で用いること。

5 1~4を満たすことを確認した上で、アミロイド PET 又は脳脊髄液(CSF)検査を実施し、A β 病理を示唆する所見が確認されていること。

投与施設

1 初回投与~6か月まで

初回投与するには、以下のア~ウを満たす施設で対応すること。また初回投与後6か月までは、同施設で投与すること。

ア 初回投与に際して必要な体制

- ・ 認知症疾患医療センター等の、アルツハイマー病の病態、経過と予後、診断、治療(参考:認知症疾患診療ガイドライン(日本神経学会監修))を熟知し、ARIA※のリスクを含む本剤についての十分な知識を有し、認知症疾患の診断及び治療に精通する医師が本剤に関する治療の責任者として配置され(以下の「(i)施設における医師の配置」)、かつ、投与に際して必要な検査体制(以下の「(ii)検査体制」)及びチーム体制(以下の「(iii)チーム体制」)が構築されている医療機関であること。

※アミロイド関連画像異常。ARIA-H:ARIAによる脳微小出血、脳出血、脳表ヘモジデリン沈着、ARIA-E:浮腫/浸出。

(i)施設における医師の配置 認知症疾患の診断及び治療に精通する医師として、以下のすべてを満たす医師が本剤に関する治療の責任者として常勤で複数名配置されていること。

- ・アルツハイマー病の診療に関連する以下のいずれかの学会の専門医の認定を有していること。

- ・ 日本神経学会
- ・ 日本老年医学会
- ・ 日本精神神経学会 ・ 日本脳神経外科学会

- ・医師免許取得後2年の初期研修を修了した後に、10年以上の軽度認知障害の診断、認知症疾患の鑑別診断等の専門医療を主たる業務とした臨床経験を有していること。

- ・画像所見からARIAの有無を判断した上で、臨床症状の有無と併せて本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ必要な対応ができる医師であること。

- ・製造販売業者が提供するARIAに関するMRI読影の研修を受講していること。

- ・日本認知症学会又は日本老年精神医学会の実施するアルツハイマー病の病態、診断、本剤の投与対象患者及び治療に関する研修を受講していること。

(ii)検査体制 投与に際して適切な検査ができる体制として、以下のすべてを満たす医療機関であること。

- MRI 検査(1.5 Tesla 以上)が実施可能な医療機関であり、かつ、ARIA が認められた場合に、画像所見や症状の有無から、本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ施設内で必要な対応ができる体制(以下の「(iii)チーム体制」)が整っていること。

- 「(1)投与対象となる患者」に掲げる患者選択に必要な認知機能のスコア 評価(MMSE スコア)及び臨床認知症尺度(CDR 全般スコア)が可能な者が配置されていること。

- 「(1)投与対象となる患者」に掲げる患者選択に必要な検査(PET 検査又は CSF 検査)が実施可能であること。

(iii)チーム体制 投与に際して必要な対応ができる体制として、同一施設内で以下のすべてを満たすチーム体制が構築されている医療機関であること。

- 「(1)投与対象となる患者」及び「(3)投与期間中の対応」に掲げる患者評価を実施するために、「(i)施設における医師の配置」を満たす常勤の医師が複数名いること。
- CDR 全般スコア評価に精通し、一定以上の評価経験を有する医療従事者がいること。
- ARIA のリスク管理に必要な知識を有し、かつ、MRI 読影に関する医療従事者 向け研修を受講した、ARIA の鑑別を含む MRI 読影が適切に行える常勤医が 1 名以上いること。
- 認知症疾患医療センター以外の施設で本剤を使用する場合、認知症疾患医療センターと連携がとれる施設で実施すること。
- 本剤の製造販売後の使用患者の背景情報の把握並びに安全性及び有効性を評価するための全例調査が課せられていることから、初回投与時及び初回投与 後において当該調査を確実に実施できる施設であること。
- ただし、以下の事項に関しては、同一施設内で要件を満たさなくても、当該医療機関と連携がとれる施設で実施することが可能である。

「(ii)検査体制」のうち、「(1)投与対象となる患者」に掲げる患者選択に必要な となる検査(PET 検査又は CSF 検査)の実施。

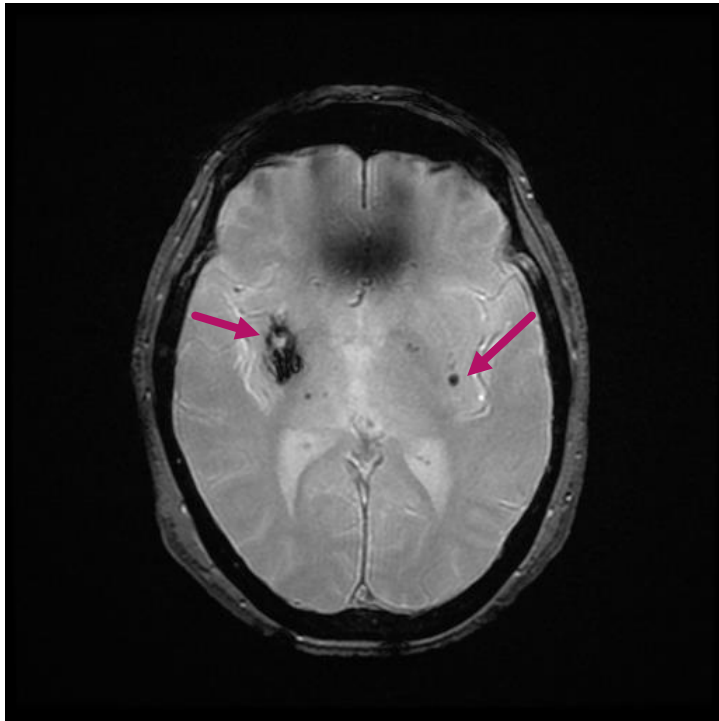
イ 院内の医薬品情報管理の体制

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理や、有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。
- 医薬品リスク管理計画書(RMP)の安全性検討事項に記載された副作用や、重要な基本的注意等に記載された副作用に対して、当該施設又は他の医療機関の専門性を有する医師と連携し、副作用の診断や対応に関して指導及び支援を受け、適切な処置ができる体制が整っていること。

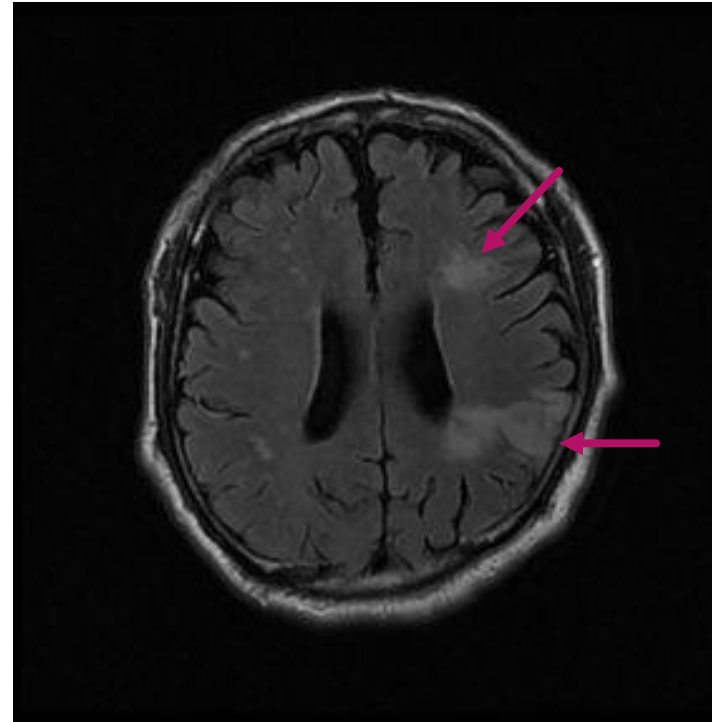
ウ 副作用への対応

- 使用上の注意に記載された副作用に対して、副作用の診断や対応に関して、直ちに適切な処置ができる体制が整っていること。
- ARIAがあらわれることがあるので、本剤はARIA管理に関する適切な知識を有する医師、かつ投与に際して必要な検査体制及びチーム体制が構築されている医療機関において投与され(「ア 初回投与に際して必要な体制」参照)、ARIAが認められた場合には、画像所見や症状の有無から、本剤の投与継続、中断又は中止を判断し、かつ適切な処置を行うこと(「(3)投与期間中の対応」及び「5.投与に際して留意すべき事項」参照)。

ARIA (Amyloid-related imaging abnormalities)



ARIA-H



ARIA-E

ドナネマブの対象となる患者（厚労省ガイドラインより）

軽度認知障害及び軽度認知症であることを確認した上で（無症候性や中等度以上は除外）

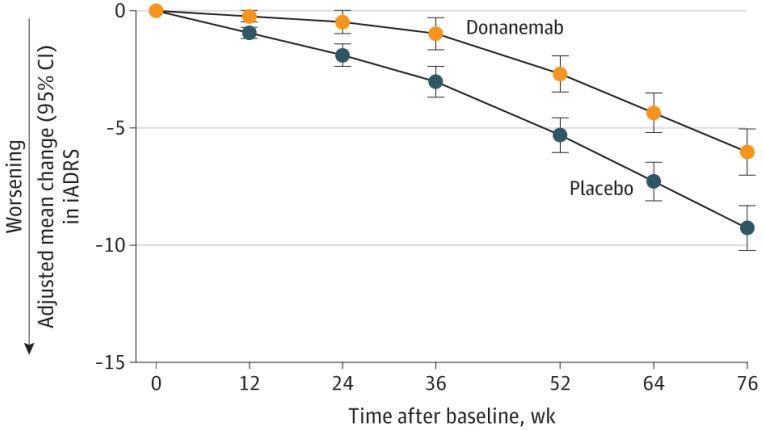
- 患者本人及び家族・介護者の治療意思が確認されている.
- 本剤の禁忌に該当しないこと

[禁忌]本剤の成分に重篤な過敏症の既往がある．本剤投与前に血管原性脳浮腫，
5個以上の脳微小出血，脳表ヘモジデリン沈または1cm以上の脳出血が確認された患者

- MRI(1.5Tesla以上) が可能な患者
- 認知機能評価尺度が(a)及び(b)の両方を満たすこと
 - (a)MMSE20点以上28点以下
 - (b)CDR全般スコア0.5または1.0
- PETまたは髄液検査でA β 病理を示唆する所見が確認されていること

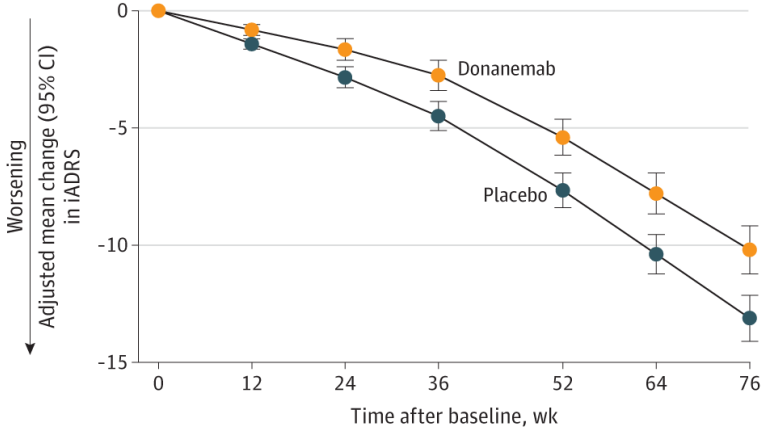


A iADRS in low/medium tau population



No. of participants							
Placebo	560	549	526	506	474	447	444
Donanemab	533	517	487	459	441	406	418

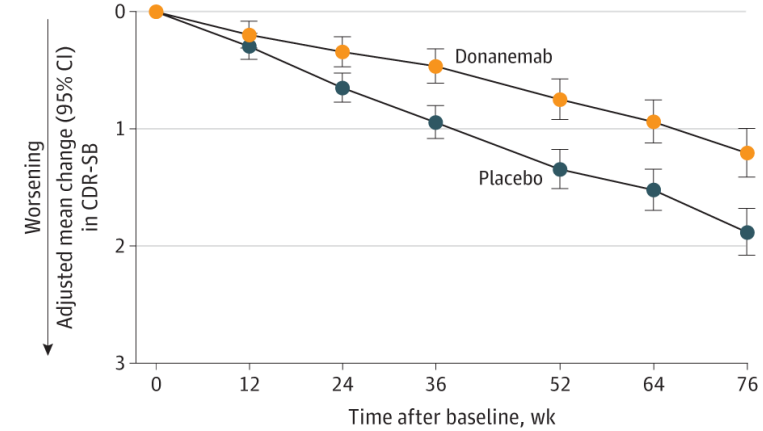
B iADRS in combined population



No. of participants							
Placebo	824	805	767	738	693	651	653
Donanemab	775	752	712	665	636	579	583

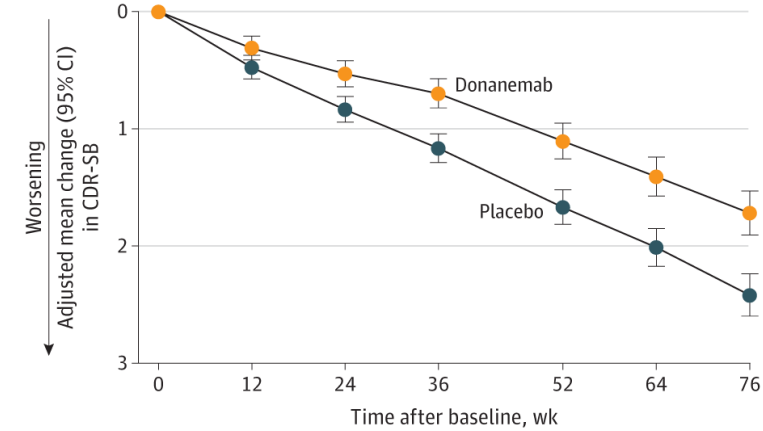


C CDR-SB in low/medium tau population

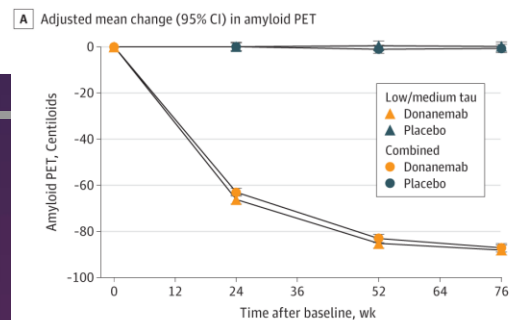


No. of participants							
Placebo	569	561	540	516	486	461	459
Donanemab	546	530	499	471	451	418	424

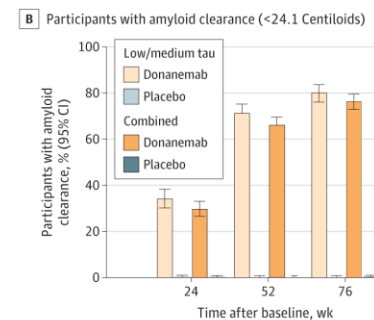
D CDR-SB in combined population



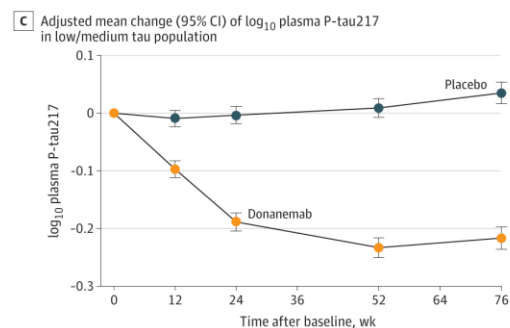
No. of participants							
Placebo	838	825	784	752	713	678	672
Donanemab	794	774	731	682	650	603	598



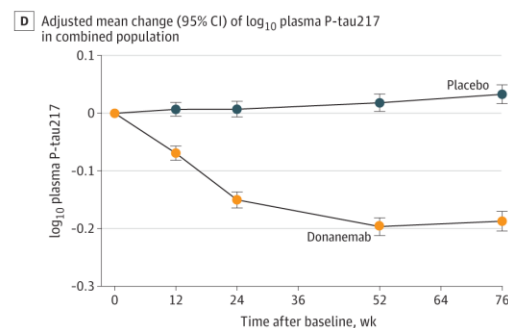
No. of participants					76-wk value, Centiloids	Difference from baseline %
Low/medium tau					-88.0	-85.5
Donanemab					0.2	0.2
Placebo					-87.0	-83.7
Combined					-0.7	-0.7
Donanemab					614	
Placebo					690	



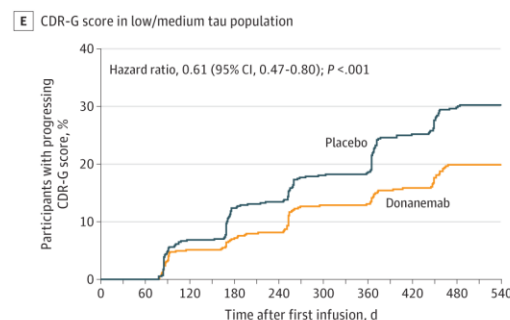
No. of participants					76-wk value, Centiloids	Difference from baseline %
Low/medium tau					-88.0	-85.5
Donanemab					0.2	0.2
Placebo					-87.0	-83.7
Combined					-0.7	-0.7
Donanemab					614	
Placebo					690	



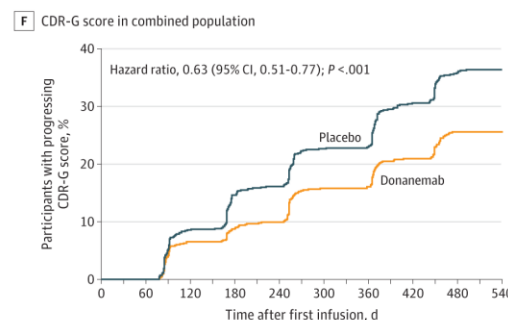
No. of participants				
Placebo	537	511	449	429
Donanemab	522	493	410	395



No. of participants				
Placebo	786	734	658	620
Donanemab	758	717	686	568



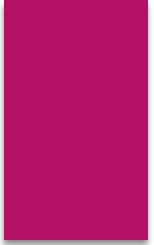
No. of participants at risk				
Treatment	60 d	120 d	180 d	240 d
Placebo	570	529	489	474
Donanemab	552	514	492	470



No. of participants at risk				
Treatment	60 d	120 d	180 d	240 d
Placebo	840	764	700	671
Donanemab	801	737	696	696

投与スケジュールにおけるレカネマブとの相違点

- 1回700ngを4週間隔で3回投与．その後は1回1400mgを4週間隔で，少なくとも30分以上かけて点滴静注投与する．
「承認後改訂があり，用量の一部変更（初回350mg→2回目700mg→3回目1050mg→4回目以降1400mgへ漸増）．」
- 投与開始後12ヶ月を目処にアミロイドPET検査を実施し， $A\beta$ プラークの除去を評価し，本剤の投与終了の可否を検討する．脳内の $A\beta$ プラークの除去が確認された場合，本剤の投与を完了する．脳内の $A\beta$ プラークの除去が確認されなかった場合は，投与開始18ヶ月まで投与を継続することが可能



厚生労働省 発出の事務連絡（医薬薬審発0825第2号／第3号）および各学会・関連団体の周知（2025年8月25日付の改訂通知）。

ドナネマブ（製品名：ケサンラ®）について、承認後に用法・用量の一部変更（初回350mg→2回目700mg→3回目1050mg→4回目以降1400mgへ漸増）などが行われ、最適使用推進ガイドラインが改定されたことを周知する文書。医療現場での投与プロトコール変更の公式根拠として必須の参照。

（参考）厚労省周知・関連学会掲載文書。

レカネマブとドナネマブまとめ

	レカネマブ	ドナネマブ
対象患者	MMSE 22点以上, CDR0.5~1.0	MMSE 20点以上28点以下, CDR0.5~1.0
投与方法	2週間隔, 1時間かけて点滴静注	4週間隔, 30分以上かけて点滴静注
投与期間	18ヶ月間投与する	12ヶ月を目安にPETを行い, 継続の評価
効果	CDR-SB 27.1%の悪化抑制	CDR-SB 28.9%の悪化抑制
副作用	ARIA-H 16.5%, ARIA-E 12.6%	ARIA-H 24.0%, ARIA-E 19.7%

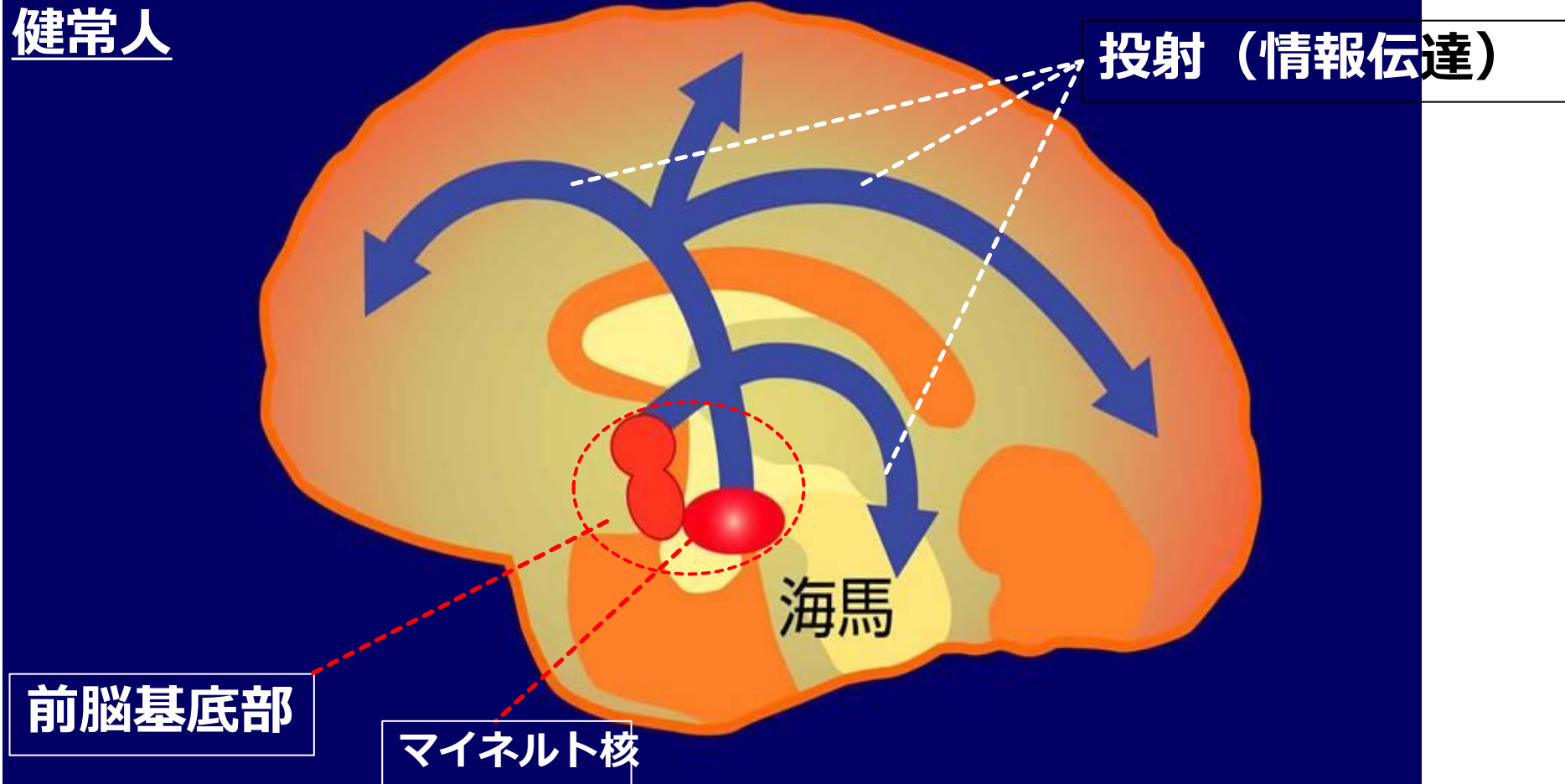
従来から使用されている認知症薬（症状改善薬）

薬品名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
作用機序	AChE阻害	AChE阻害 AChRアロステリック モジュレーター	AChE/BuChE 阻害	NMDA受容体 拮抗
用量 (mg/日)	5～10	8～32	4.6～9.5 (パッチ剤)	20
用法 (回/日)	1	2	1	1
半減期 (時間)	70～80	5～7	2～3	55～70
代謝	肝臓 (CYP2A6、3A4)	肝臓 (CYP2D6)	非CYP	非CYP
適応	軽度AD～高度AD レビー小体	軽度AD～中等度AD	軽度AD～中等度AD	中等度AD～高度AD
副作用	食欲不振、嘔気、 嘔吐、下痢	食欲不振 食欲減退 悪心、嘔吐、下痢	適用部位紅斑 適用部位そう痒感 適用部位浮腫 適用部位皮膚剥、接 触性皮膚炎 嘔吐、悪心、食欲不振	浮動性めまい、 便秘、体重減少、 頭痛、傾眠

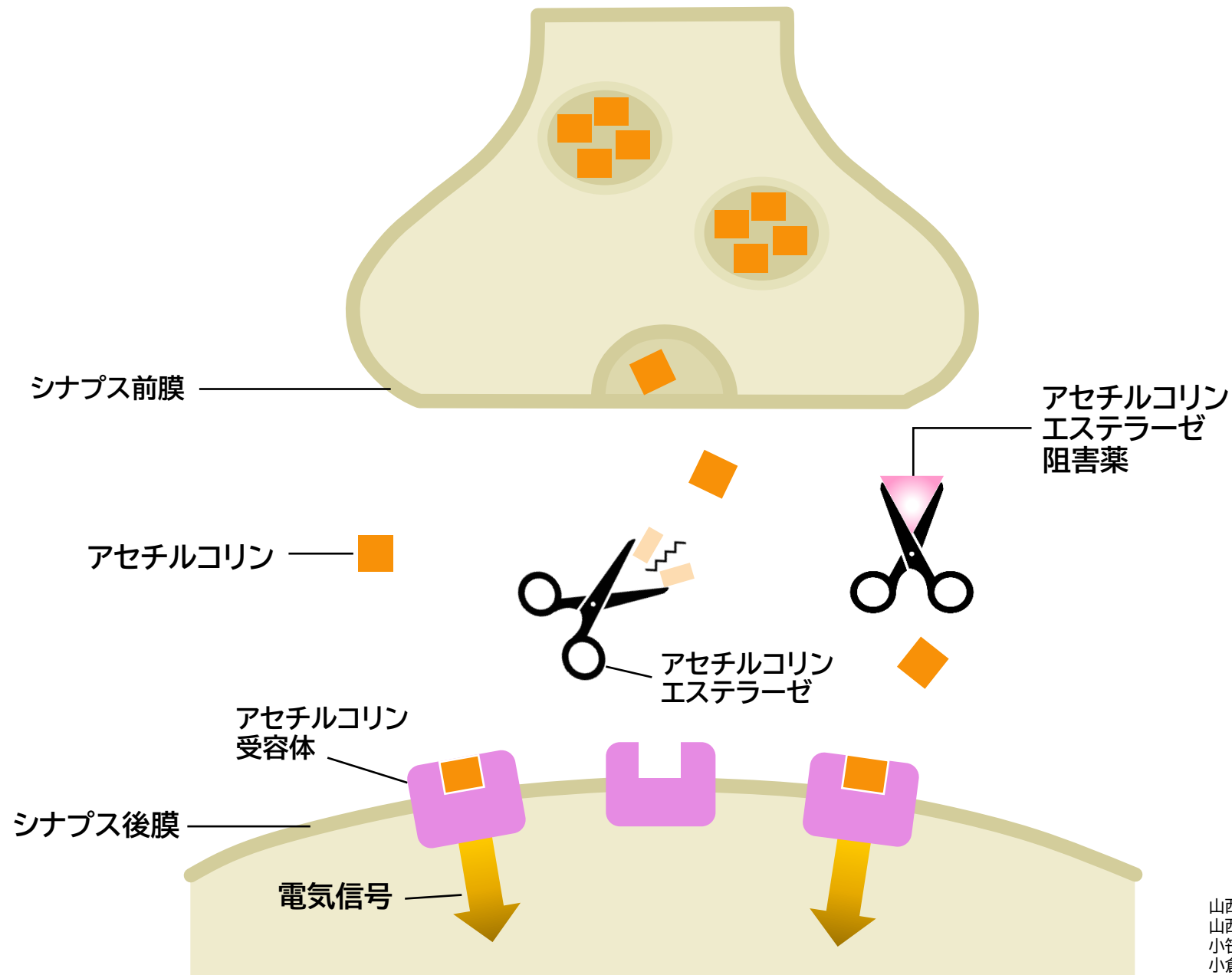
コリン仮説

前脳基底部のマイネルト基底核から大脳皮質へ投射するコリン作動性神経系は注意力や知的機能に、また海馬へのコリン作動性神経系は記憶・学習に深く関与していると考えられている。

健常人



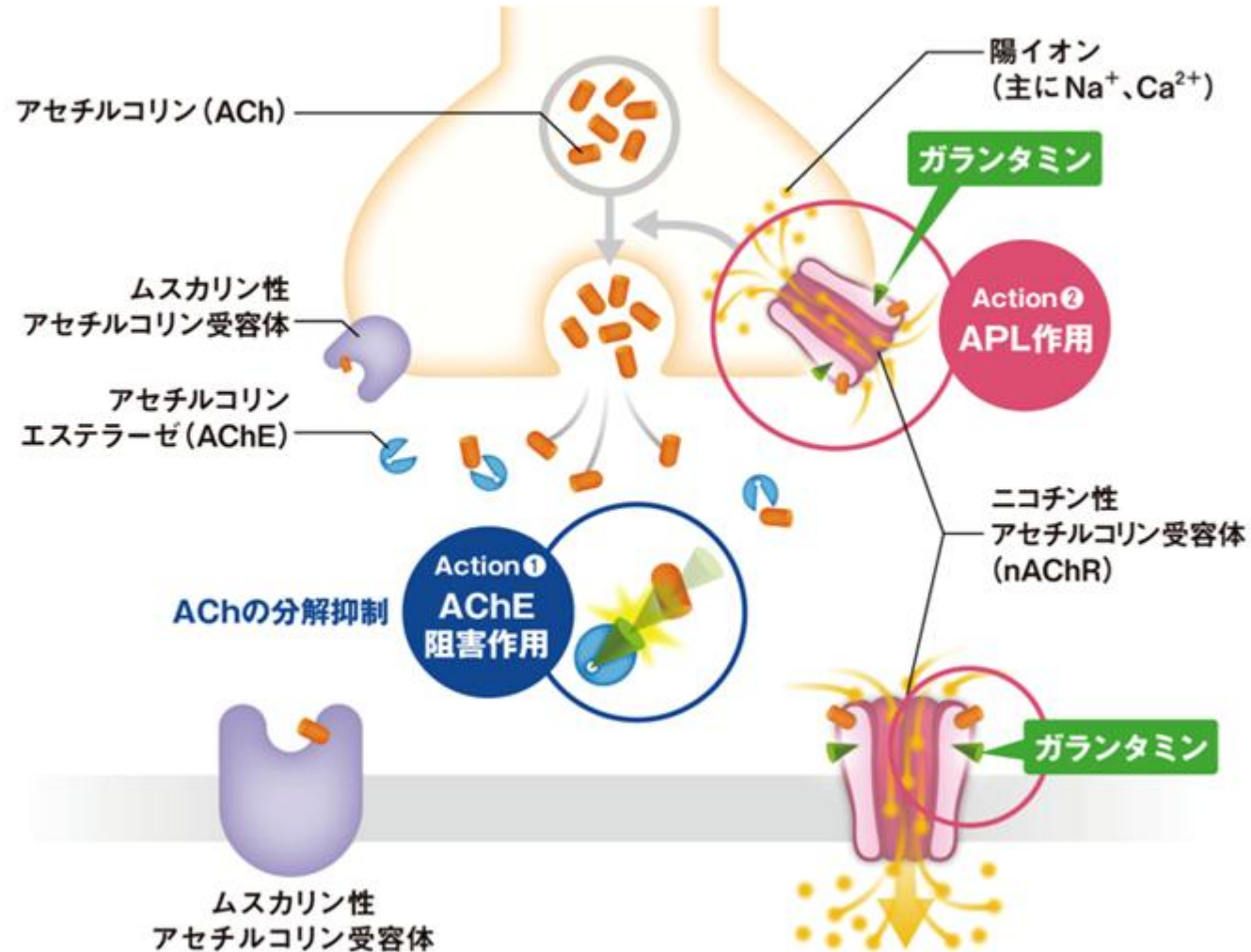
アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の作用機序



従来から使用されている認知症薬（症状改善薬）

薬品名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
作用機序	AChE阻害	AChE阻害 nAChRアロステリック モジュレーター	ChE/BuChE 阻害	NMDA受容体 拮抗
用量 (mg/日)	5～10	8～32	4.6～9.5 (パッチ剤)	20
用法 (回/日)	1	2	1	1
半減期 (時間)	70～80	5～7	2～3	55～70
代謝	肝臓 (CYP2A6、3A4)	肝臓 (CYP2D6)	非CYP	非CYP
適応	軽度AD～高度AD レビー小体	軽度AD～中等度AD	軽度AD～中等度AD	中等度AD～高度AD
副作用	食欲不振、嘔気、 嘔吐、下痢	食欲不振 食欲減退 悪心、嘔吐、下痢	適用部位紅斑 適用部位そう痒感 適用部位浮腫 適用部位皮膚剥、接 触性皮膚炎 嘔吐、悪心、食欲不振	浮動性めまい、 便秘、体重減少、 頭痛、傾眠

ガランタミンのDual Action: (①AChE阻害作用+②APL作用*)



* APL (Allosteric Potentiating Ligand) 作用: ニコチン性アセチルコリン受容体に対する感受性増強作用

用法・用量

通常、成人にはガランタミンとして1日8mg(1回4mgを1日2回)から開始し、4週間後に1日16mg(1回8mgを1日2回)に増量し、経口投与する。なお、症状に応じて1日24mg(1回12mgを1日2回)まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後に増量する。

	4週間	4週間以上	
16mg/日で維持	1日8mg (1回4mgを1日2回)	1日16mg(1回8mgを1日2回)	
24mg/日で維持	1日8mg (1回4mgを1日2回)	1日16mg (1回8mgを1日2回)	1日24mg (1回12mgを1日2回) 24mg/日への増量は 症状に応じて行う

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 1日8mg投与は有効用量ではなく、消化器系副作用の発現を抑える目的なので、原則として4週間を超えて使用しないこと。
2. 中等度の肝障害患者^{注)}では、4mgを1日1回から開始し、少なくとも1週間投与した後、1日8mg(4mgを1日2回)を4週間以上投与し、増量する。ただし、1日16mgを超えないこと。
注) Child-Pugh分類を肝機能の指標とした中等度(B)の肝障害患者
3. 副作用を軽減するため、食後に投与することが望ましい。
4. 医療従事者、家族等の管理のもとで投与すること。

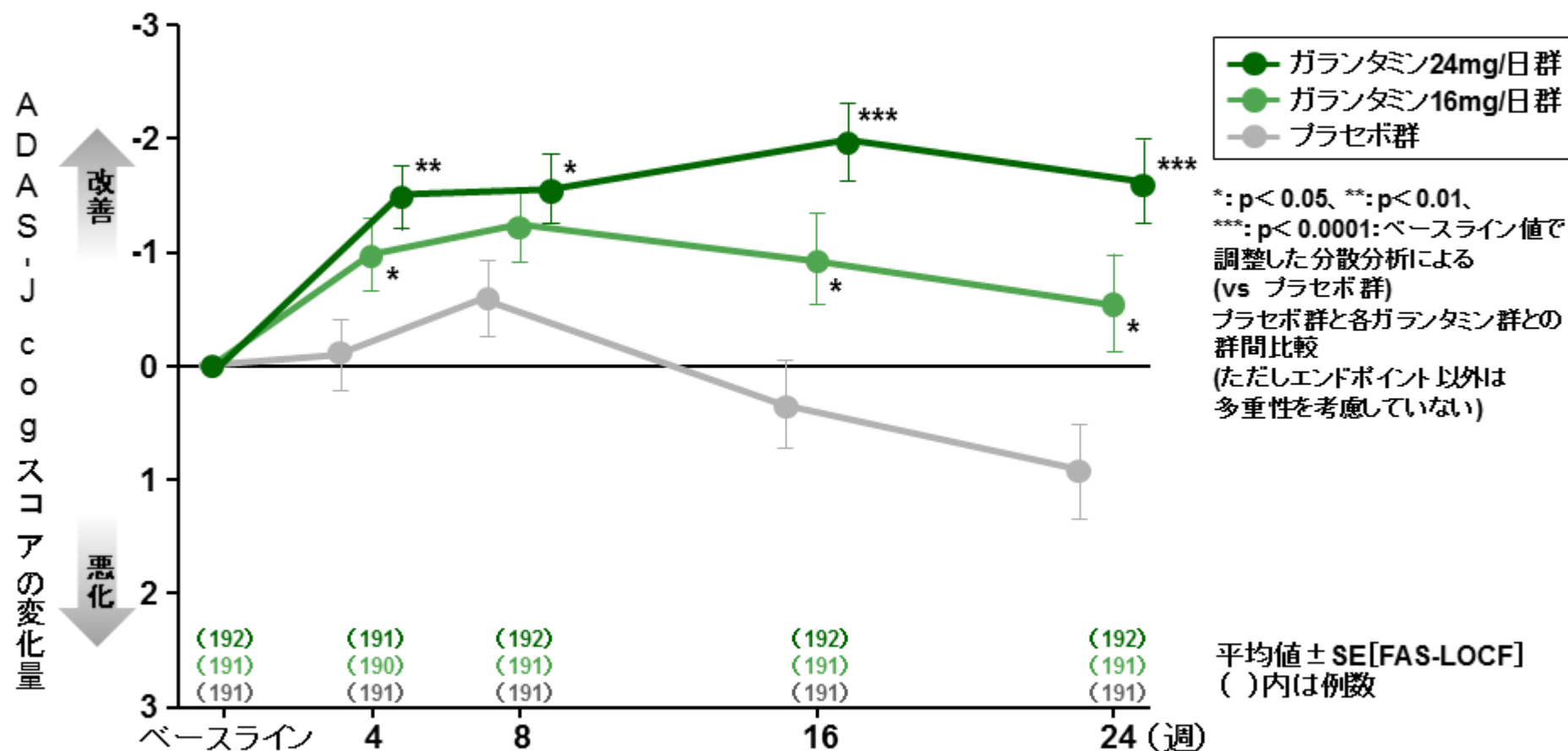
＜OD錠＞

本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する薬剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者の認知機能低下に 対する有効性(国内第Ⅲ相臨床試験: GAL-JPN-5試験)

ADAS-J cogスコアのベースラインからの平均変化量と経時推移

(主要評価項目: ADAS-J cogスコアの最終評価時におけるベースラインからの変化量/副次評価項目: ADAS-J cogスコアの経時推移)



対象: 軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者580例

方法: 多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

ガランタミン16mg/日群(192例)、24mg/日群(194例)又はプラセボ群(194例)に無作為に割り付け、1日2回食後に24週間投与した。

ガランタミン群は、いずれも8mg/日で投与を開始し、4週間ごとに8mg/日ずつ増量し、維持用量を16mg/日又は24mg/日とした。

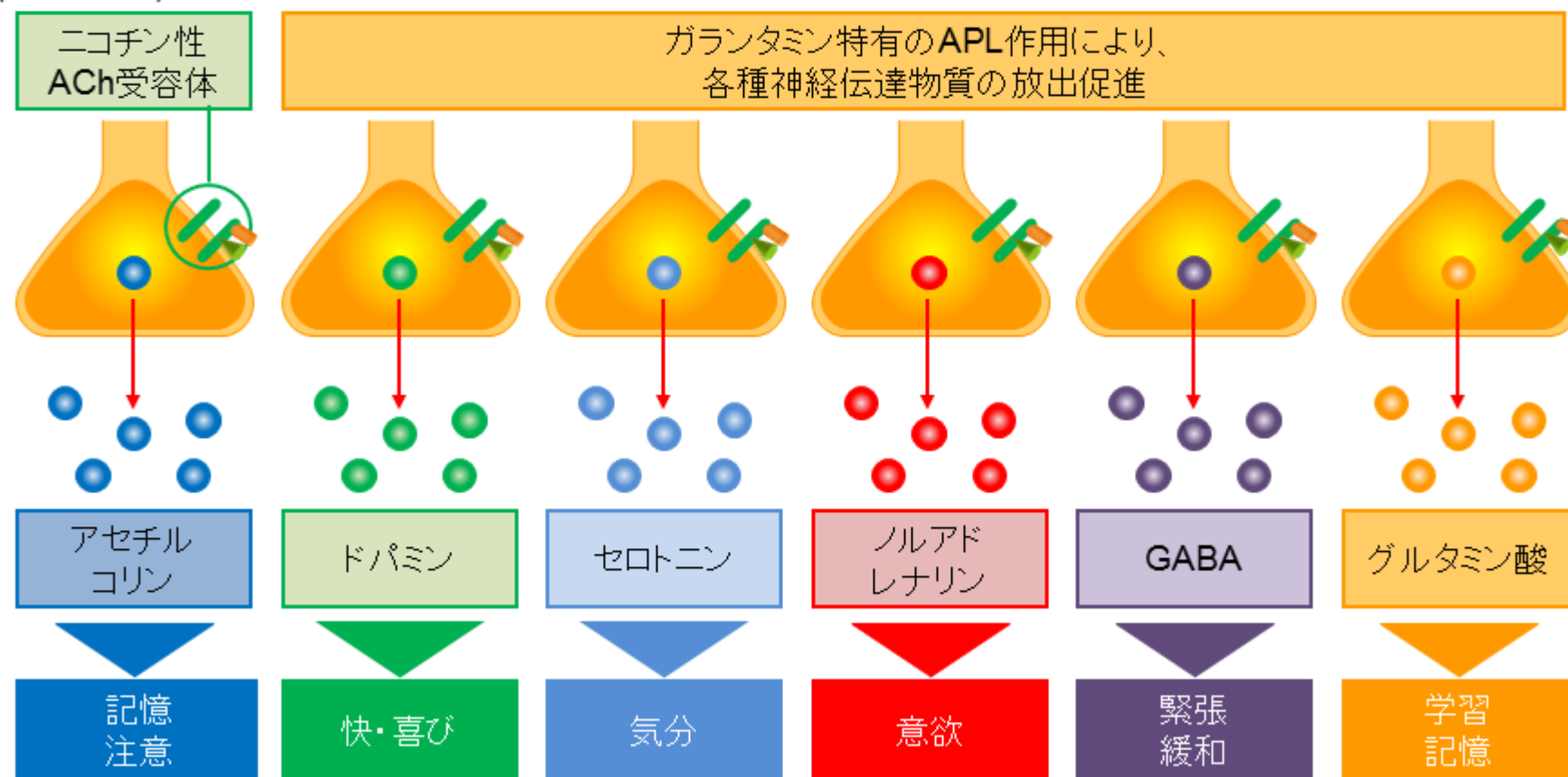
ガランタミンの国内第Ⅲ相臨床試験(GAL-JPN-5試験)(承認時評価資料)社内資料

本間 昭 他. 老年精神医学雑誌, 2011, 22, 333-345

AChE阻害作用とAPL作用：期待される影響

ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)は各種シナプス前膜に存在する。そのアロステリック部位にガラントミンが結合してnAChRを賦活し(APL作用)、各種神経伝達物質の放出の促進が期待される。

(イメージ図)



▼ ガラントミン
▲ アセチルコリン (ACh)

認知および感情の変化に対する

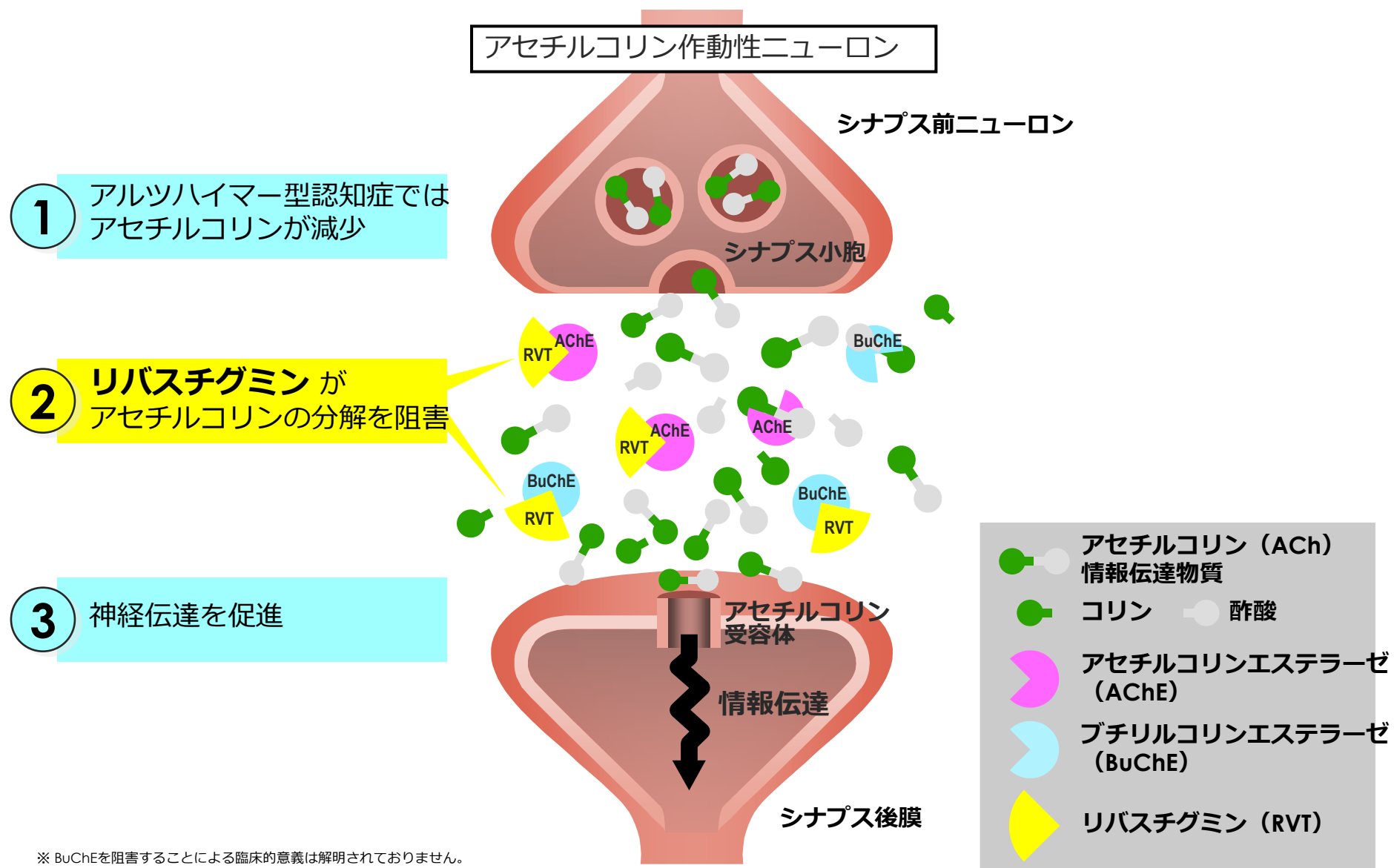
ニコチン性神経伝達増強により起こりうる影響

ニコチン性神経伝達の増強	起こりうる影響
グルタミン酸放出の増加	シナプス可塑性
ドパミン放出の増加	習慣的学習、特定の記憶様式
GABA放出の増加	行動障害の軽減
ACh(アセチルコリン)放出の増加	注意と記憶
ノルアドレナリン放出の増加	感覚、注意、記憶および覚醒
セロトニンの増加	情緒障害の軽減
ニコチン性ACh受容体の アップレギュレーション	機能的受容体数の増加
シナプス前カルシウムの増加	神経調節性作用

従来から使用されている認知症薬（症状改善薬）

薬品名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
作用機序	AChE阻害	AChE阻害 nAChRアロステリック モジュレーター	AChE/BuChE 阻害	NMDA受容体 拮抗
用量 (mg/日)	5～10	8～32	4.6～9.5 (パッチ剤)	20
用法 (回/日)	1	2	1	1
半減期 (時間)	70～80	5～7	2～3	55～70
代謝	肝臓 (CYP2A6、3A4)	肝臓 (CYP2D6)	非CYP	非CYP
適応	軽度AD～高度AD レビー小体	軽度AD～中等度AD	軽度AD～中等度AD	中等度AD～高度AD
副作用	食欲不振、嘔気、 嘔吐、下痢	食欲不振 食欲減退 悪心、嘔吐、下痢	適用部位紅斑 適用部位そう痒感 適用部位浮腫 適用部位皮膚剥、接 触性皮膚炎 嘔吐、悪心、食欲不振	浮動性めまい、 便秘、体重減少、 頭痛、傾眠

アルツハイマー型認知症患者におけるリバスチグミンの作用機序



〔用法・用量〕

通常、成人にはリバスチグミンとして1日1回4.5mgから開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ増量し、維持量として1日1回18mgを貼付する。また、患者の状態に応じて、1日1回9mgを開始用量とし、原則として4週後に18mgに増量することもできる。

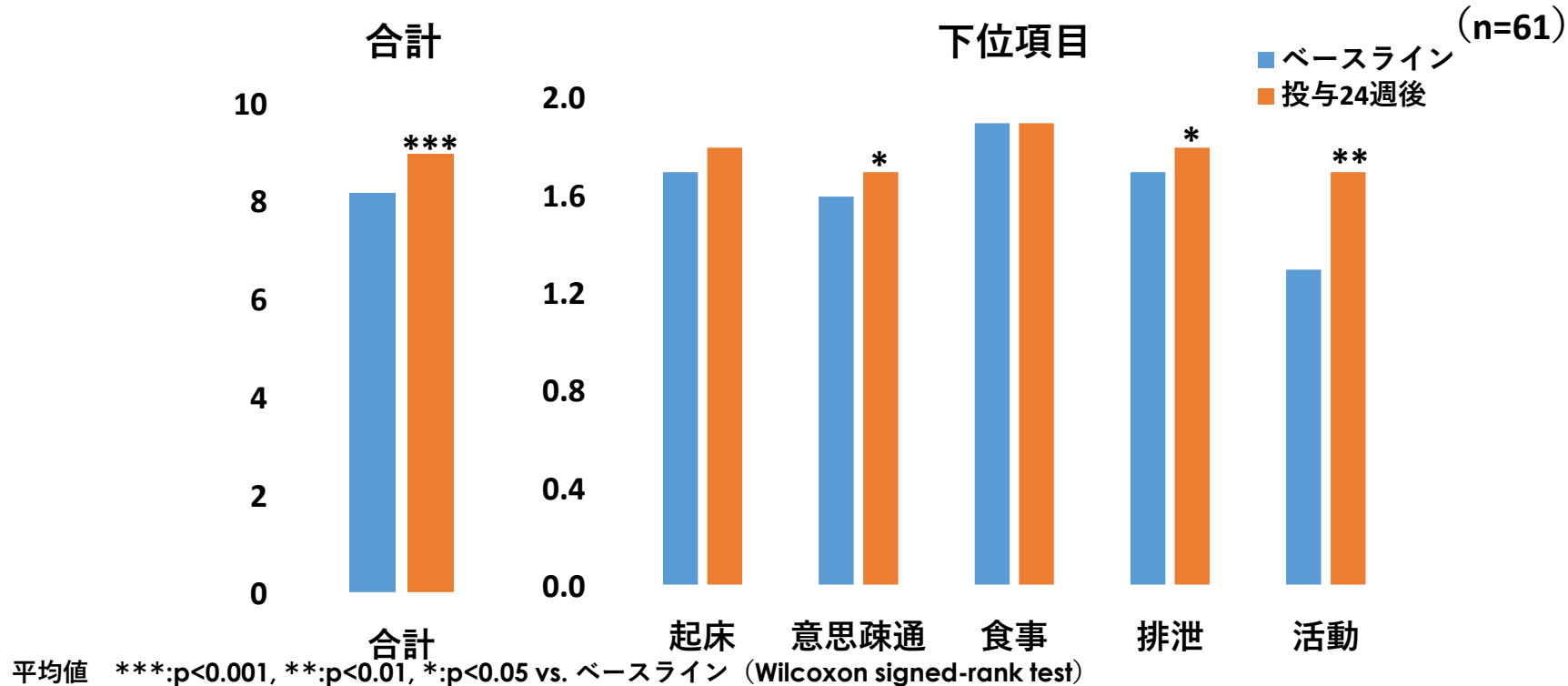
本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) リバスチグミンとして1日1回9mgより投与を開始し、原則として4週後に1日1回18mgまで増量する投与方法については、副作用(特に、消化器系障害(悪心、嘔吐等))の発現を考慮し、本剤の忍容性が良好と考えられる場合に当該漸増法での投与の可否を判断すること。
- (2) 本剤を慎重に投与することが推奨される患者(「慎重投与」の項参照)については、リバスチグミンとして1日1回4.5mgより投与を開始し、原則として4週毎に4.5mgずつ1日1回18mgまで増量する投与方法を選択すること。
- (3) 1日18mg未満は有効用量ではなく、漸増又は一時的な減量を目的とした用量であるので、維持量である18mgまで増量すること。

アルツハイマー型認知症のアパシーに対する リバスチグミンの効果

リバスチグミン投与前後のVitality Index（アパシーの指標）スコア



Bando N et al., Geriatr Gerontol Int. 2017; 17: 1306-1312.より作図

【目的】 血清中BuChE阻害率が認知機能、症状および介護負担と関連するかどうかを検討すること

【対象】 新たにリバスチグミンが6か月間投与された軽度から中等度アルツハイマー型認知症患者90名のうち試験24週間を完遂した61名（男性31名、女性30名、年齢79.3±7.2歳（平均値±標準偏差、以下同）、罹病期間2.1±2.1年）を解析対象とした。

【投与方法】 リバスチグミンパッチは用法・用量に準じて、4.5mg/日の投与量で治療を開始し、4週間毎に4.5mgずつ維持量の18mg/日まで増量した。

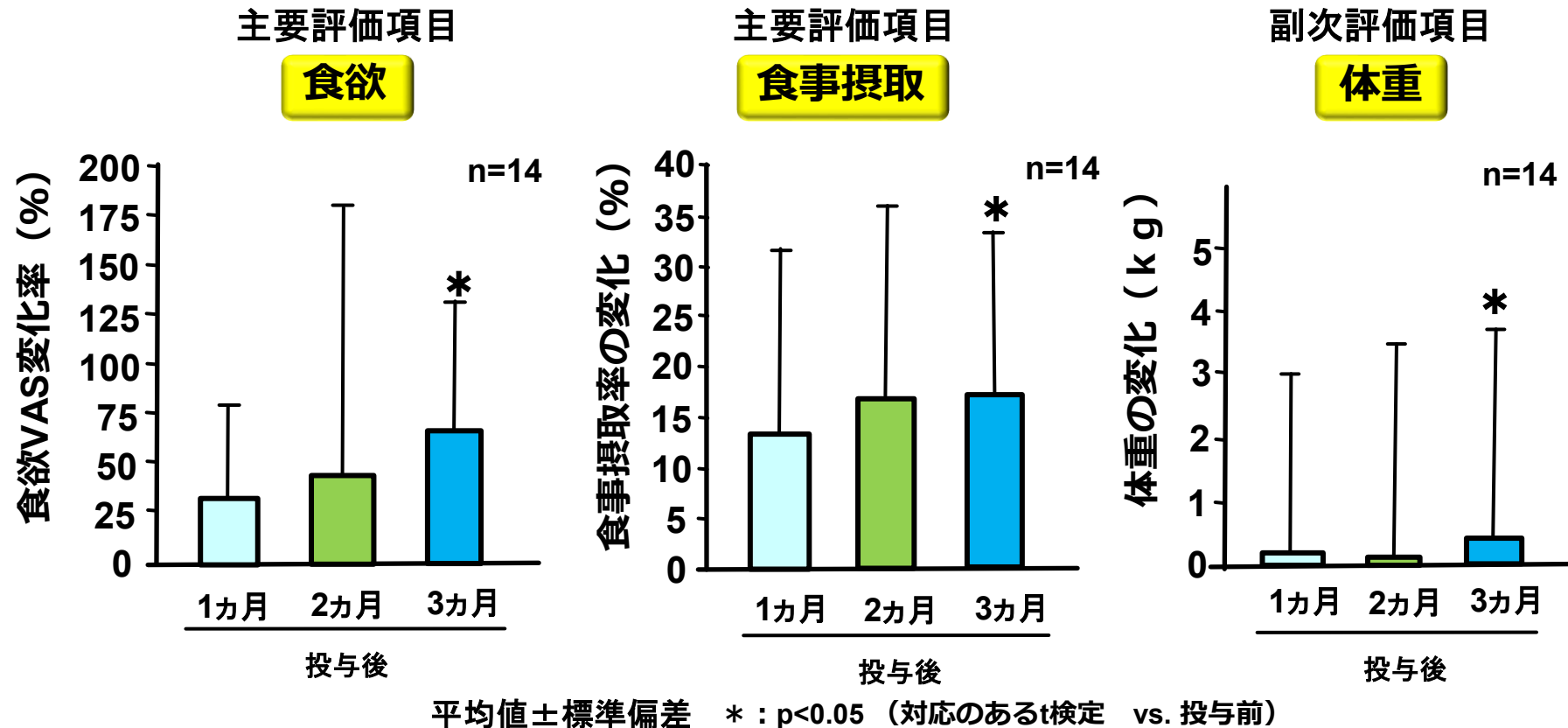
【評価項目】 血清中BuChE阻害率、認知機能（Mini-Mental State Examination）、介護者による患者の印象（改訂クリクトン尺度）、アパシー（Vitality Index）、介護者負担（ZBI）など

【解析計画】 投与前と投与24週後の比較はWilcoxon signed-rank testを用いて検定し、p値が0.05未満を有意差ありと判定した。

【結果】 リバスチグミン投与24週後、血清BuChE活性は有意に低下し、認知機能、介護者による患者の印象、アパシーは有意に改善した（p<0.001, Wilcoxon）。また、血清BuChE阻害率が40%以上の群（n=34）と40%未満の群（n=27）に分けたところ、前者では改訂クリクトン尺度の下位項目のうち、協調性、落ち着きのなさ、余暇の活動、Vitality Indexの下位項目のうち、リハビリや他の活動においてそれぞれ有意な改善がみられた（p<0.001, p=0.007, p<0.001, p=0.005, Wilcoxon）。




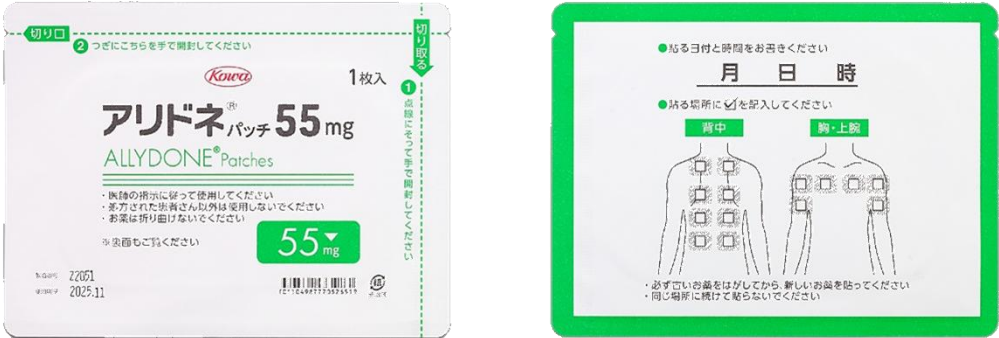
【副作用】 本試験に登録された90名のうち、15名が脱落せず、14名が忍容性の問題（皮膚反応4名、消化器症状2名、高血圧症1名、その他の記載なし）でそ

リバスチグミンの食欲に及ぼす影響



食欲の評価:「全く食欲なし」を“0”、「最大に食欲あり」を“100”としたVASスケールで定量化した。
食事摂取率の評価: 特定の評価者が全量摂取100%としたときの摂取量を全量摂取に対するパーセンテージで評価し、3日連続で測定した平均値を食事摂取率とした。

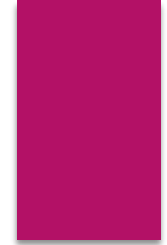
新しい貼付薬

	アリドネパッチ 27.5mg		アリドネパッチ 55mg	
	表	裏	表	裏
パッチ	 <p>8.1cm×8.1cm</p>		 <p>8.9cm×13.4cm</p>	
包装袋	 <p>12.5cm×12.5cm</p>		 <p>13.5cm×18.0cm</p>	



ALLYDONE[®]Patches

ドネペジル経皮吸収型製剤



販 売 名		アリドネパッチ 27.5mg	アリドネパッチ 55mg
外観・性状		白色～淡黄色半透明の膏体を支持体で支持し、膏体表面をライナーで被覆した四隅が丸い四角形の製剤に、固定用の粘着シートを重ね合わせた経皮吸収型製剤である。	
外 形		<p>断面図</p> <p>粘着層 (固定用シート)</p> <p>不織布 (固定用シート)</p> <p>有効成分含有粘着層 (薬物層)</p> <p>ライナー</p> <p>支持体</p>	
大 き さ	固定用 シート	81mm×81mm 面積:63cm ²	89mm×134mm 面積:115cm ²
	薬物層	67mm×67mm 面積:44cm ²	75mm×120mm 面積:88cm ²

効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤がアルツハイマー型認知症の病態そのものの進行を抑制するという成績は得られていない。

5.2 アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患において本剤の有効性は確認されていない。

5.3 他の認知症性疾患との鑑別診断に留意すること。

5.4 本剤は、アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。

6. 用法及び用量

通常、軽度～中等度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、1日1回27.5mgを貼付する。

高度のアルツハイマー型認知症患者にはドネペジルとして、27.5mgで4週間以上経過後、55mgに増量する。

なお、症状により1日1回27.5mgに減量できる。

本剤は背部、上腕部、胸部のいずれかの正常で健康な皮膚に貼付し、24時間毎に貼り替える。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 55mg/日に増量する場合は、消化器系副作用に注意しながら使用すること。

7.2 他のコリンエステラーゼ阻害作用を有する同効薬(ドネペジル塩酸塩、リバスチグミン、ガランタミン)と併用しないこと。

7.3 医療従事者、家族などの管理のもとで使用すること。

用法及び用量

●軽度～中等度アルツハイマー型認知症

アリドネパッチ 27.5mg

開始用量、維持用量

●高度アルツハイマー型認知症

アリドネパッチ 27.5mg

アリドネパッチ 55mg

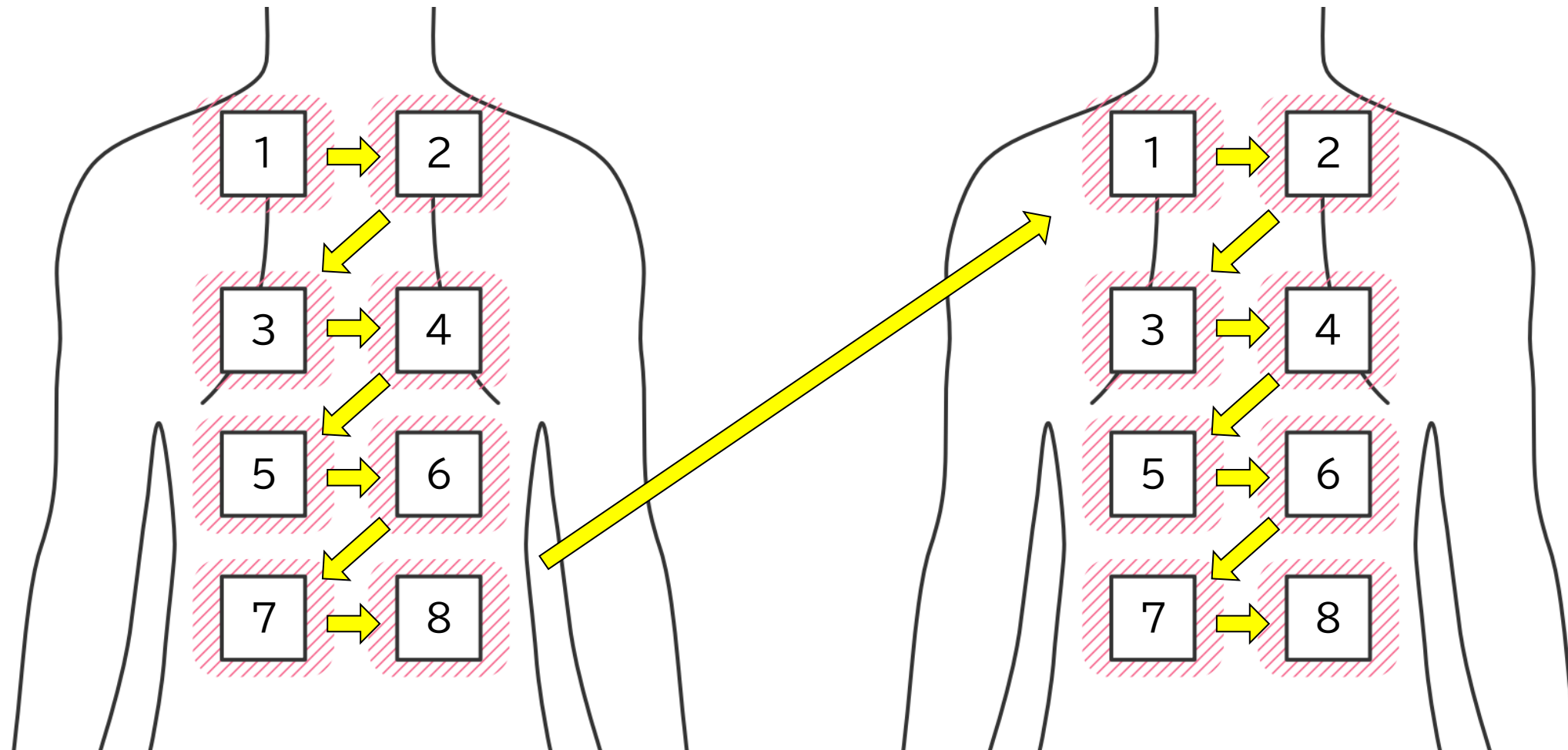
(症状により、アリドネパッチ27.5mgに減量可能)

維持用量

4週間以上

貼付方法(貼付部位:背部)

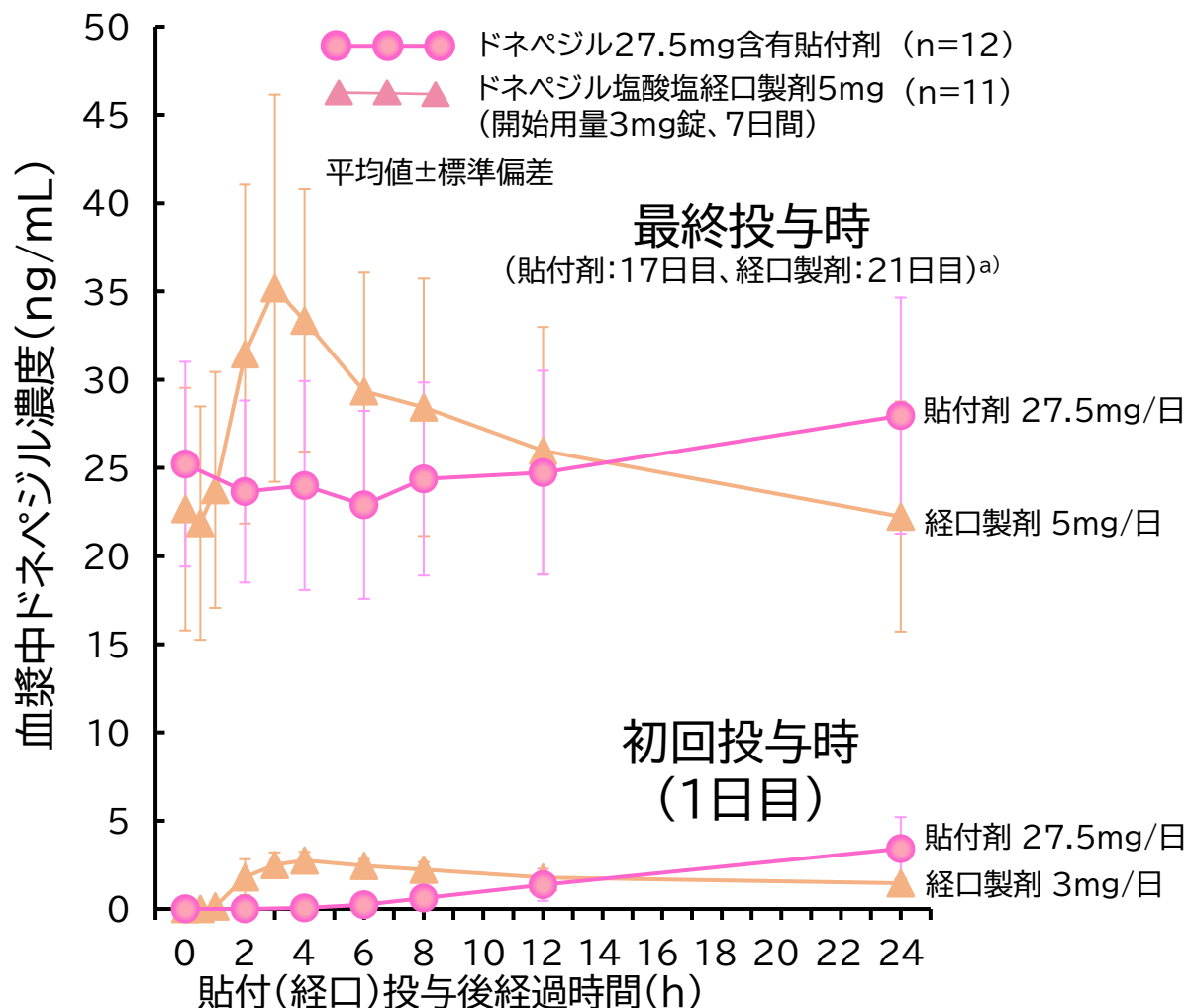
-健康高齢男性を対象とした反復貼付試験-



同一部位への貼付は7日間隔となるように、
貼付部位を8カ所に設定し、17日目までローテーションを実施

血漿中ドネペジル濃度の推移と薬物動態パラメータ

-健康高齢男性を対象とした反復貼付試験-



投与 時点	薬物動態 パラメータ	幾何平均値		幾何平均値 の比 (90%信頼区間)
		ドネペジル 27.5mg含有 貼付剤 (n=12)	ドネペジル塩酸塩 経口製剤 5mg (n=11)	
最終 ^{a)} 投与時	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	590.3	617.5	0.96 (0.82-1.12)
	C_{max} (ng/mL)	27.24	34.54	0.79 (0.67-0.92)
初回 投与時	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	28.3	42.7	0.66 (0.45-0.97)
	C_{max} (ng/mL)	3.02	2.86	1.05 (0.79-1.41)

a): 貼付剤は14~17日目、経口製剤は19~21日目には定常状態に達したと考えられた。

方法: 健康高齢男性12例を対象に、ドネペジル27.5mg含有貼付剤(固定用シートあり)1日1回1枚17日間反復貼付時とドネペジル塩酸塩5mg錠1日1回1錠21日間(開始用量3mg錠、7日間)反復経口投与時の血漿中ドネペジル濃度を比較した。

結果: ドネペジル27.5mg含有貼付剤とドネペジル塩酸塩経口製剤5mgの定常状態におけるドネペジルの AUC_{0-24h} の幾何平均値の比(90%信頼区間)は0.96(0.82~1.12)であり、生物学的同等性の判定基準を満たす範囲であったことから、同等のドネペジルの AUC_{0-24h} を示すことが確認された。

—

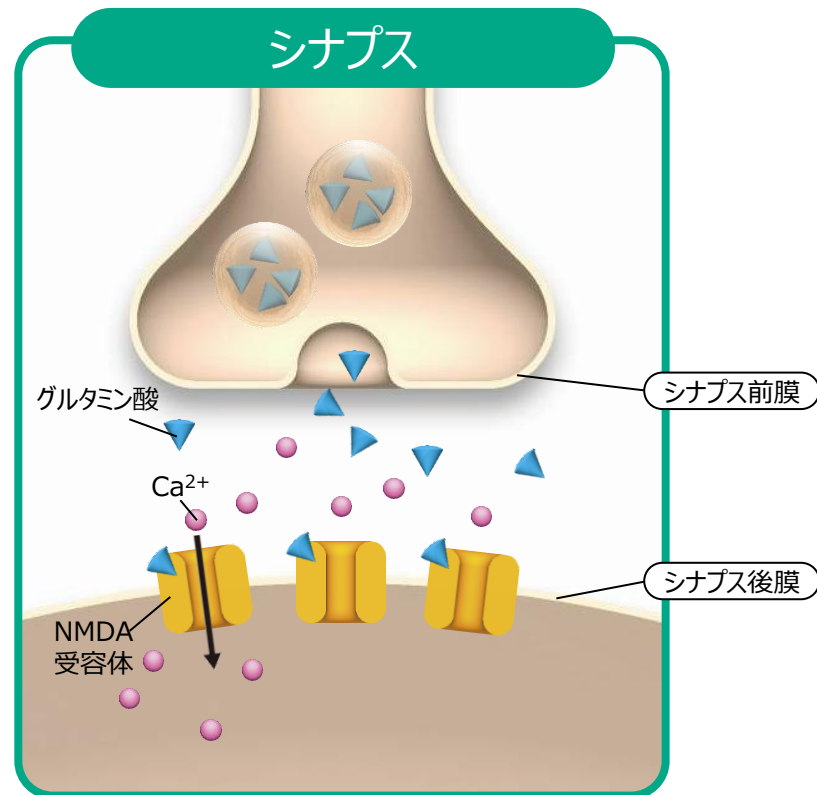
例数(%)

a): ドネペジル塩酸塩経口製剤3mg錠投与時のものも含む

従来から使用されている認知症薬（症状改善薬）

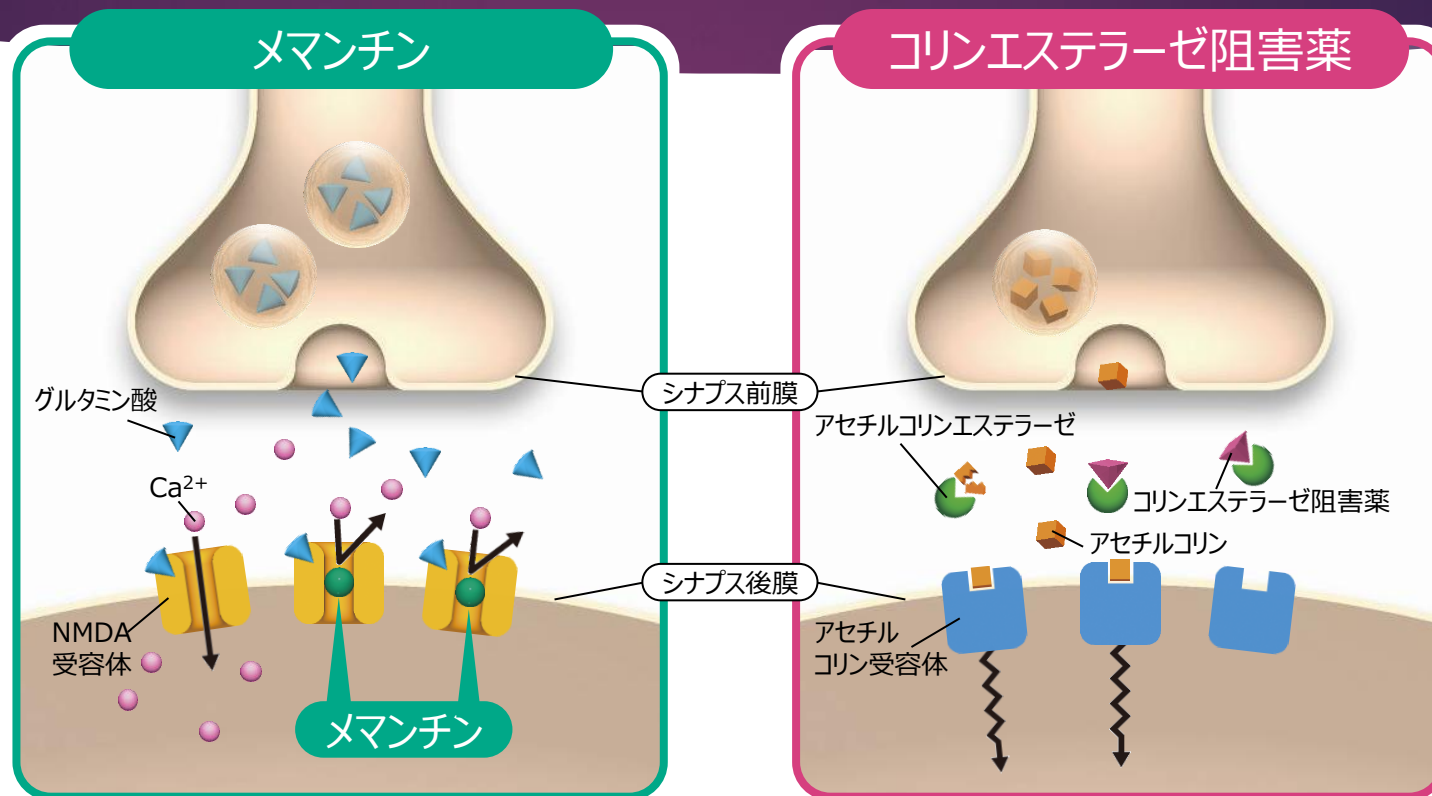
薬品名	ドネペジル	ガランタミン	リバスチグミン	メマンチン
作用機序	AChE阻害	AChE阻害 nAChRアロステリック モジュレーター	AChE/BuChE 阻害	NMDA受容体 拮抗
用量 (mg/日)	5～10	8～32	4.6～9.5 (パッチ剤)	20
用法 (回/日)	1	2	1	1
半減期 (時間)	70～80	5～7	2～3	55～70
代謝	肝臓 (CYP2A6、3A4)	肝臓 (CYP2D6)	非CYP	非CYP
適応	軽度AD～高度AD レビー小体	軽度AD～中等度AD	軽度AD～中等度AD	中等度AD～高度AD
副作用	食欲不振、嘔気、 嘔吐、下痢	食欲不振 食欲減退 悪心、嘔吐、下痢	適用部位紅斑 適用部位そう痒感 適用部位浮腫 適用部位皮膚剥、接 触性皮膚炎 嘔吐、悪心、食欲不	浮動性めまい、 便秘、体重減少、 頭痛、傾眠

グルタミン仮説



NMDA受容体拮抗の作用機序

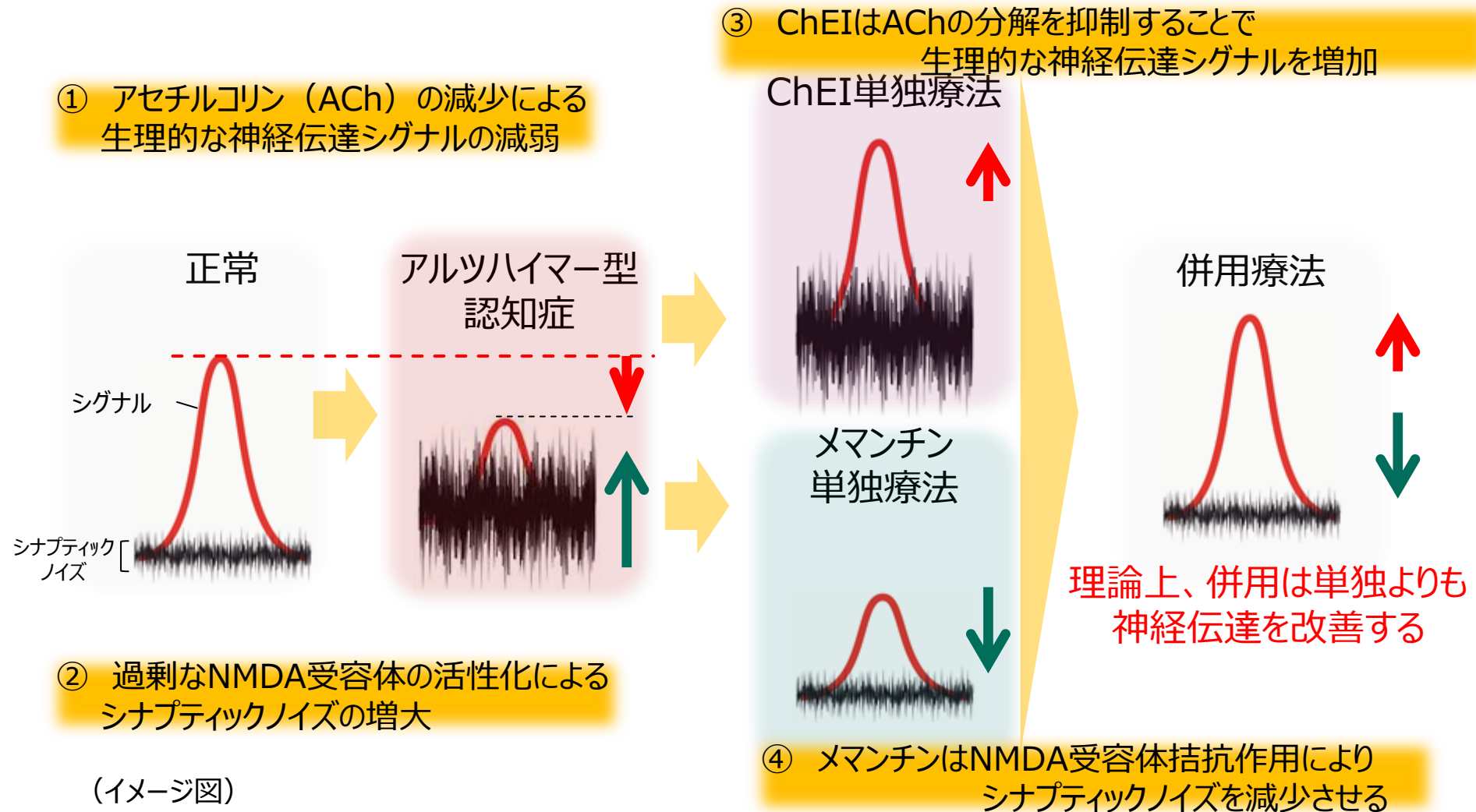
メマンチンとコリンエステラーゼ阻害薬の作用機序の違い



メマンチンは、NMDA受容体拮抗作用により、過剰なNMDA受容体の活性化を抑制

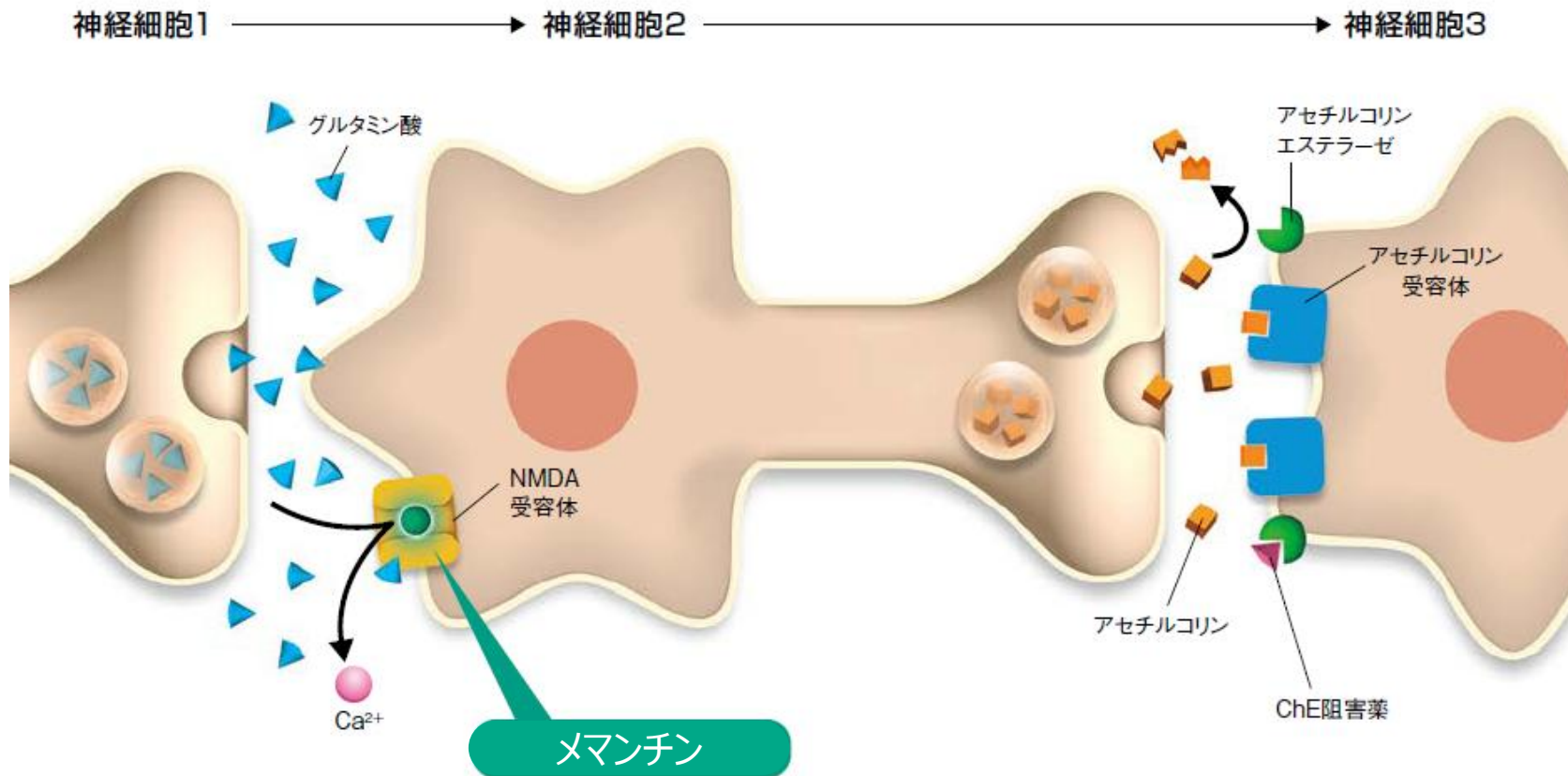
コリンエステラーゼ阻害薬は、アセチルコリンエステラーゼを阻害することにより、アセチルコリンの分解を抑制

メマンチンとコリンエステラーゼ阻害薬の併用による神経伝達に対する作用

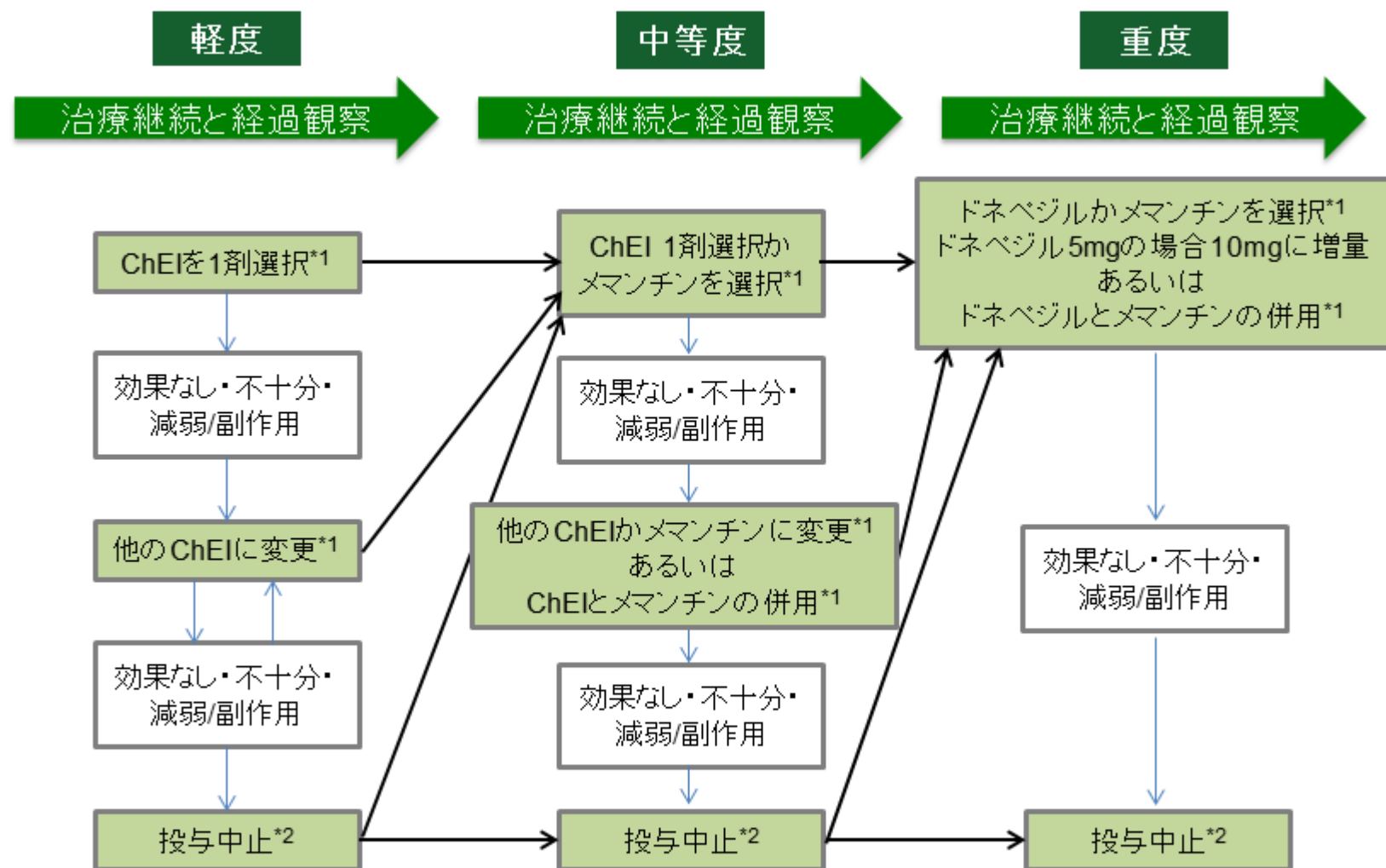


「グルタミン酸仮説」と「コリン仮説」の融合スキーム

メマンチンはコリン作動性神経細胞の変性や脱落を抑制することから
ChE阻害薬との併用療法は相乗的な効果が期待できる？



病期別の治療薬剤選択のアルゴリズム

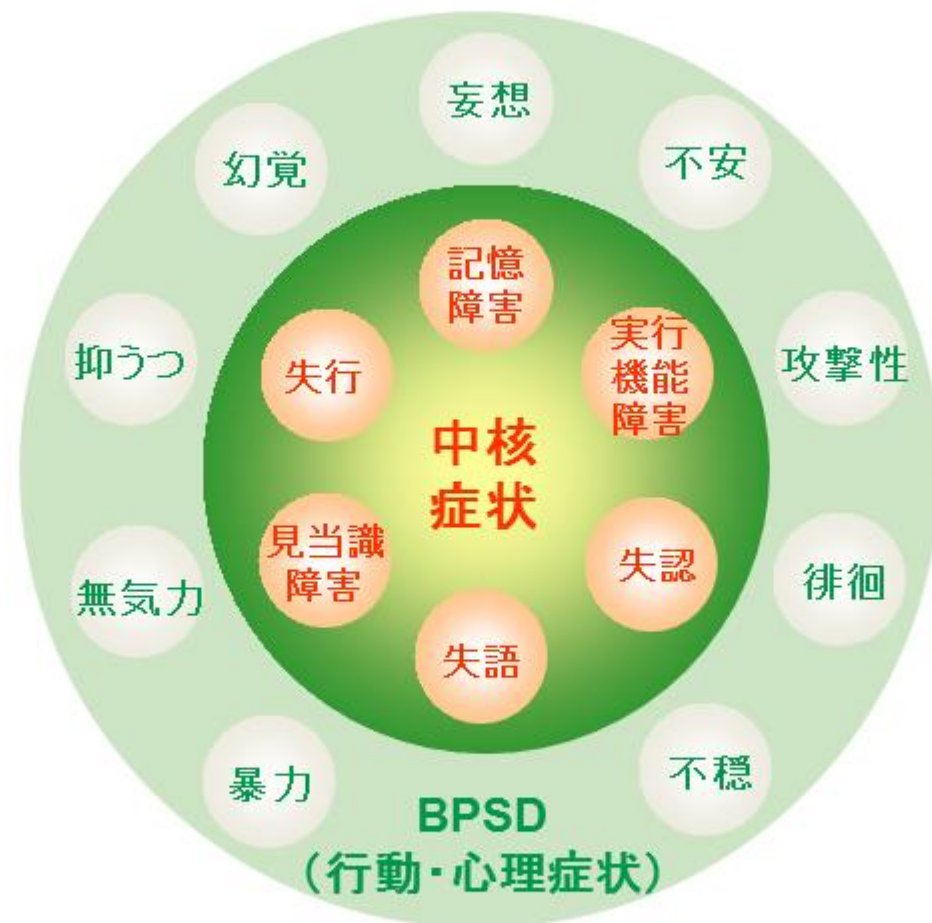


*1 薬剤の特徴と使用歴を考慮して選択

*2 急速に認知機能低下進行例があり、投与中止の判断は慎重に。

認知症症状

- 中核症状と周辺症状(BPSD) -



注)BPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia):認知症の行動・心理症状

認知症のBPSDに対する薬物療法

BPSDでは非薬物的介入（ケアや環境整備）を優先。

向精神薬の投与が必要と判断した場合は、薬物の効果と、転倒、骨折、誤嚥性肺炎、死亡リスク上昇などの不利益、および適応外使用であることを十分に説明。

継続的に効果と副作用を評価し、不利益が利益を上回ると考えられる場合は、薬物の減量中止を検討。

ブレクスピプラゾール（レキサルティ[®]）

- 昨年の9月国内初の「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感・易刺激性・興奮に起因する，過活動または攻撃的言動」の効能・効果を承認された。
- 成人には1日1回0.5mgから投与を開始した後，1週間以上の間隔をあけて増量し，1日1回1mgを経口投与する。なお，忍容性に問題がなく，十分な効果が認められない場合に限り，1日1回2mgに増量することができるが，増量には1週間以上の間隔をあけて行う。

ブレクスピプラゾール（レキサルティ[®]）

- 第二世代の抗精神病薬（非定型抗精神病薬）
- SDAM（セロトニン・ドパミン・アクテビティ・モジュレーター）で、セロトニン（1A受容体）とドパミン（D2受容体）の働きを調節。アリピプラゾールを改良し、セロトニンに強く働き、ドパミンの働きは控えめ。
- その結果ドパミンの過剰による幻聴や妄想の改善とセロトニンの働きによる気分安定の効果が期待できる。
- アリピプラゾールよりは強いが、抗精神病薬の中では鎮静作用が穏やか。

本日のサマリー

- 新しい認知症治療薬の作用機序，適応患者，投与施設，副作用について紹介した．
- 従来の認知症薬について各薬剤の特性，使用法及び効果について整理した．

参考文献

- ▶ ● van Dyck CH et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2023.
- ▶ ● Mintun MA et al. Donanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 2021.
- ▶ ● Lowe SL et al. Updated results of TRAILBLAZER-ALZ 2 Trial. JAMA. 2023.
- ▶ ● Alzheimer's Association. 2024 Update: Anti-amyloid therapies.

レカネマブ／ドナネマブ：最新知見（ 2024–2025）

- ▶ ● レカネマブ：CLARITY-AD 延長試験で認知機能低下抑制の持続が示唆
 - ▶ ・ APOE4 ホモ接合例で ARIA-E のリスク増大が再確認
 - ▶ ・ 日本のリアルワールドデータで忍容性は概ね良好
- ▶ ● ドナネマブ：TRAILBLAZER-ALZ 2 最終解析
 - ▶ ・ プラーク除去後の治療終了方針は妥当とされる
 - ▶ ・ 軽度認知症群で効果が最大
- ▶ ● 両薬剤：治療中断後もアミロイド蓄積は緩やかな再進行