

[原著論文]

メマンチン塩酸塩のアルツハイマー型認知症患者における長期使用の安全性および有効性

— メマンチン錠・OD錠長期使用に関する特定使用成績調査の24か月データ解析結果 —

本間 昭^{*1}・早川晶子^{*2}・関根 亨^{*2}・永久保太士^{*3}・濱島里子^{*4}・荒井美由紀^{*2}

^{*1} お多福もの忘れクリニック、^{*2} 第一三共株式会社安全管理推進部、^{*3} 第一三共株式会社アンタライエンス部、^{*4} 第一三共株式会社安全管理推進部

抄録

メマンチンの特定使用成績調査は、中等度および高度のアルツハイマー型認知症を対象とし、本剤の長期使用における安全性および有効性を確認することを目的として2011年12月に開始された。本調査では、基本的な観察期間を本剤の投与開始後から12か月（第一期）とし、最長36か月間（第二期）の観察を行うこととしている。メマンチン投与開始3か月時点の投与開始早期および12か月時点の長期使用における安全性と有効性についてはすでに報告している。今回、第二期の投与開始24か月時点までの情報を含めた調査票収集例数2,511例を対象に解析を行った。その結果、12か月以降の副作用の発現率は3か月以降と同様に低く、24か月までの長期投与に関連する副作用の増大は認められなかった。MMSEスコアの平均値の変化では、24か月時点では投与開始時と比べて低下したが、その差はわずかで、むしろ認知機能は長期にわたって維持されていると評価できた。また、24か月時点では48.1%の症例でMMSEスコアの維持・改善が認められた。さらに、MMSEのカテゴリ別の推移では、登録基準の上限である19点を超える20点以上に改善した症例が24か月時点でも13%以上を占めた。一方、FASTステージ別の推移では、登録基準の下限である5から3もしくは4に改善した例が、24か月時点でもそれぞれ2.2%および9.1%あり、合計して11%以上を占めた。調査開始時の登録基準を上回る改善はFASTステージとMMSEのカテゴリ別推移でほぼ一致していた。以上の結果から、投与開始24か月時点までの長期使用においてもメマンチンの安全性と有効性が良好に維持されていることが確認された。

Key words : メマンチン, アルツハイマー型認知症, MMSE, 安全性, 有効性

老年精神医学雑誌 27 : 871-882, 2016

はじめに

認知症の患者数は、2025（平成37）年には約700万人前後に増加し、65歳以上の高齢者では約5人に1人の割合となることが見込まれることから、厚生労働省から「認知症施策推進総合戦略～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～（新オレンジプラン）」が2015年1月に策定され

ている^{1,15)}。

とくに認知症の大半を占めるアルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease ; AD）の治療とその対応は喫緊の課題であり、日本神経学会監修の「認知症疾患治療ガイドライン」¹⁴⁾では、認知機能障害の有効な薬物療法としてコリンエステラーゼ阻害薬（cholinesterase inhibitor ; ChEI）のドネペジル塩酸塩（以下、ドネペジル）、ガランタミン臭化水素酸塩（以下、ガランタミン）およびリバスタグミン、およびN-メチル-D-アスパラギン酸（N-methyl-D-aspartate ; NMDA）受容体拮抗

（受付日 2016年5月6日 / 受理日 2016年6月27日）

Akira Horuma, Akiko Hayakawa, Toru Sekine, Takashi Nagakubo, Satoko Hamajima, Miyuki Arai

*1 〒310-0841 茨城県水戸市西門町 4637-2

II. 結 果

1. 症例構成

2011年12月～2012年11月までの登録期間中に443施設から3,025例が登録され、調査票入手不能、未固定症例、および安全性評価除外症例を除く2,955例を調査全体の安全性評価対象症例とした。そのうち、観察期間延長に同意した350施設の2,479例を第二期観察対象症例とした(図1)。なお、第一期終了後に延長同意が得られなかった施設(93施設)の主な理由は、「調査実施医師の異動・退職」「診療業務多忙による協力不可」、もしくは「12か月までに全例中止にて調査終了」などであった。

第二期観察対象症例の有効性評価対象は、安全性評価対象症例における第二期観察対象症例2,479例のうち、除外基準に抵触した6例(AD以外の認知症患者1例、悪性新生物合併例5例)、および総合的な有効性評価が未記載の9例の計15例を除いた2,464例とした。

なお、第二期安全性評価対象2,479例のうち、第一期中に投与中止した症例は843例で、12か月以降にメマンチンの投与を継続した1,636例のうち1,360例は24か月まで投与を継続した。

2. 患者背景

安全性評価対象である第二期観察対象症例(2,479例)と調査全体症例(2,955例)の患者背景を表1に示す。第二期観察対象症例は女性1,668例(67.3%)、平均年齢80.5±7.12歳、75歳以上の後期高齢者が2,026例(81.7%)であり、調査全体症例と患者背景は同様であった。

また、第二期観察対象症例の登録時のMMSEスコアの平均値±標準偏差は13.7±4.80点、FASTステージはステージ5が53.7%、ステージ6が40.5%、AD罹病期間は1年未満が53.7%、1年以上3年未満が26.9%であった。そのほか、ChEIによる前治療の有無を含め、患者背景について第二期観察対象症例と調査全体症例との間に顕著な差はなかった。

24か月間の観察期間中に併用薬剤が使用され

24か月時点のデータ、36か月調査票には30か月および36か月時点のデータを入力した。

3. 調査項目

登録票の入力事項にはメマンチンの投与開始日や適格性確認のための情報(MMSEスコア、FASTステージなど)などを含む。

各観察時点では診察区分、来院/訪問診療状況、メマンチンの投薬状況・服薬状況、AD治療薬を含む併用薬剤の投与状況、MMSEスコア、FASTステージ、介護状況(要介護度、介護サービスの利用状況、介護者の属性)、評価時点ごとの有効性、臨床検査値などを収集した。また、有害事象は調査期間を通じて収集した。

4. 解析方法

副作用の発現状況については、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Ver.18.0に基づいた頻度集計を行った。同一症例に同一器官別大分類ごとの副作用が複数発現した場合は1件と集計した。MMSEスコアの変化は、各観察時点(3か月時点、6か月時点、9か月時点、12か月時点、18か月時点、24か月時点および最終観察時点)と投与開始時の平均値について、対応のあるt検定(有意水準5% [両側])による比較を行った。

MMSEスコアは4区分(0～9点、10～14点、15～19点、20点以上)にカテゴリ化し、各区分の分布の推移を検討した。また、認知機能の維持・改善率を検討するため、個々の症例において各観察時点のMMSEスコアの点数が調査開始時と比べて高い場合を改善、同じ点数の場合を維持、低い場合を悪化としてそれぞれの症例割合(改善/維持/悪化)を集計した。FASTステージ(サブステージは考慮せず)も同様にして各ステージの分布の推移ならびに各観察時点の改善/維持/悪化の症例割合を算出した。

すべての解析はSAS® System Release 9.2を用いて行った。なお、本解析は探索的な検討であり、検定における多重性の調整は行っていない。

を報告する。

I. 対象および方法

1. 調査対象

本調査は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条の4第4項(再審査)」および「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日付厚生労働省令第171号)」を遵守し実施している。

調査対象症例は、メマンチン新規投与症例とし、調査開始時点でMMSEスコアが19点以下かつ認知症の重症度(Functional Assessment Staging (FAST)ステージ)が5以上である中等度および高度AD患者を対象とした。メマンチンの投与については、本剤の用法用量に従い、メマンチン塩酸塩として1日1回5mgから開始し、維持量として1日1回20mgを経口投与することを原則とした。なお、AD以外の認知症患者、および重度の精神障害や悪性腫瘍を合併する症例などは登録除外とした。

2. 調査方法

2011年12月1日～2012年11月30日までの1年間を登録期間とし、中央登録方式により対象症例を登録した。基本的な観察期間を投与開始後から12か月(観察期間第一期)と設定し、さらに長期使用データの収集を目的として観察期間延長に同意した施設の症例については、最長36か月まで(観察期間第二期)の観察を行うよう計画の改訂を行った。なお、メマンチンの投与を中止した場合は、その時点で調査終了とした。

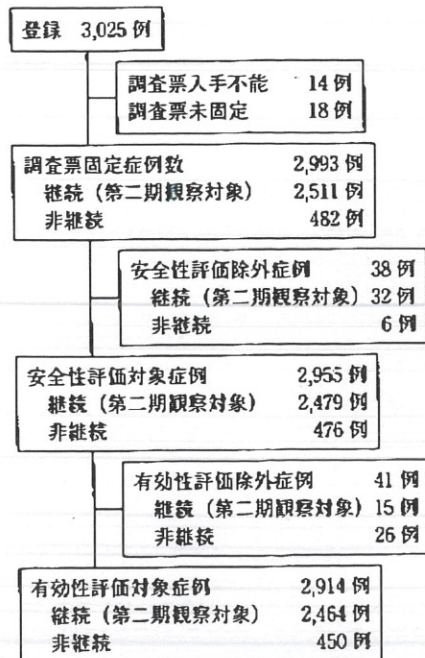
本調査ではEDC (Electronic Data Capturing ; 電子的症例データ収集) システム (PostMaNet, 富士通エフ・アイ・ピー株式会社) を用い、インターネットを利用した症例登録票および3か月調査票、12か月調査票、24か月調査票および36か月調査票の収集を行った。3か月調査票には患者背景および投与開始時から3か月時点のデータ、12か月調査票には6か月、9か月および12か月時点のデータ、24か月調査票には18か月および

薬のメマンチン塩酸塩(以下、メマンチン)の使用が推奨されている。

メマンチンについては、ヨーロッパで2002年、アメリカで2003年に承認されたのち、単独療法あるいはChEIとの併用療法にて中等度および高度AD患者に対する認知機能、日常生活動作(activities of daily living ; ADL)、臨床全般評価等の改善効果が複数の海外の臨床試験やメタアナリシス試験において報告されている^{2,7,10,12,13,16,18,19)}ことから、治療薬剤の選択アルゴリズムにおいて中等度および高度のAD患者に対する単独療法そしてChEIとの併用療法が推奨され、80か国以上で実臨床に使用されている。

一方、メマンチンはわが国では2011年に承認されたことから、とくに長期使用に関する国内の成績は限られている。2002～2011年までに実施されたメマンチンの複数の国内臨床試験のうち、メマンチン投与を受けたAD患者702例を対象に、安全性および簡易認知機能検査(Mini-Mental State Examination (MMSE))スコアの推移を統合的に集計した報告⁴⁾では、平均投与期間798.1日に及ぶ試験期間において、長期投与に伴う副作用の発現は認められず、忍容性に問題もなく、メマンチンが長期にわたって認知機能の悪化を抑制する可能性が示されている。これらのメマンチンの長期投与に伴う安全性と有効性が、実臨床においても示されるかを確認することは、メマンチンによる認知症治療の意義を確立するうえで重要である。

メマンチンの特定使用成績調査(以下、本調査)は、中等度および高度AD患者を対象とし、本剤の長期使用に関する安全性および有効性を確認することを目的として2011年12月に開始された。調査期間は、基本的な観察期間を12か月、最長36か月間の観察とし、これまでにメマンチン投与開始3か月時点⁴⁾および12か月時点⁵⁾の解析結果を報告した。今回は、2015年7月31日までに収集された投与開始24か月時点までの第二期の調査データをもとに長期投与の安全性および有効性について解析を行ったことから、その成績



除外理由	
継続 (第二期観察対象)	非継続
投与後データなし 28例	投与後データなし 6例
登録基準違反 3例	登録基準違反 0例
契約違反 1例	契約違反 0例

除外理由	
継続 (第二期観察対象)	非継続
除外基準合致 6例	除外基準合致 0例
総合的な有効性評価未記載 9例	総合的な有効性評価未記載 26例

図1 症例構成

表1 患者背景 (安全性評価対象)

	第二期観察対象症例 (n = 2,479) n (%)	調査全体症例 (n = 2,955) n (%)
性別		
男性	811 (32.7)	965 (32.7)
女性	1,668 (67.3)	1,990 (67.3)
年齢 (歳)		
平均値 ± 標準偏差	80.5 ± 7.12	80.7 ± 7.13
中央値 (最小-最大)	81.0 (51-100)	81.0 (51-102)
65歳未満	73 (2.9)	86 (2.9)
65歳以上 75歳未満	380 (15.3)	444 (15.0)
75歳以上 85歳未満	1,293 (52.2)	1,519 (51.4)
85歳以上	733 (29.6)	906 (30.7)
体重 (kg)		
平均値 ± 標準偏差	49.5 ± 9.75	49.2 ± 9.67
中央値 (最小-最大)	49.0 (26-89)	48.2 (26-89)
MMSE スコア (点)		
平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 4.80	13.5 ± 4.84
中央値 (最小-最大)	15.0 (0-19)	15.0 (0-19)
0-9点	465 (18.8)	576 (19.5)
10-14点	725 (29.2)	875 (29.6)
15-19点	1,289 (52.0)	1,504 (50.9)
FAST ステージ		
5	1,330 (53.7)	1,563 (52.9)
6	1,003 (40.5)	1,225 (41.5)
7	146 (5.9)	167 (5.7)
AD 罹病期間		
1年未満	1,332 (53.7)	1,635 (55.3)
1年以上 3年未満	668 (26.9)	765 (25.9)
3年以上 5年未満	239 (9.6)	278 (9.4)
5年以上 10年未満	137 (5.5)	156 (5.3)
10年以上	30 (1.2)	36 (1.2)
前治療薬		
ChEI	1,484 (59.9)	1,731 (58.6)
ドネベジル塩酸塩	1,293 (52.2)	1,508 (51.0)
ガラントミン臭化水素酸塩	195 (7.9)	220 (7.4)
リバスチグミン	66 (2.7)	81 (2.7)
抑肝散	98 (4.0)	106 (3.6)
向精神薬	70 (2.8)	81 (2.7)

MMSE: Mini-Mental State Examination, FAST: Functional Assessment Staging, AD: アルツハイマー型認知症, ChEI: コリンエステラーゼ阻害薬

ていた症例は2,076例 (83.7%) であり, ChEIは1,396例 (56.3%) に併用されていた。また, 抑肝散, 向精神薬の併用例は, それぞれ279例 (11.3%), 618例 (24.9%) であった (表2)。なお, 結果は表示していないが, ChEI等の併用薬剤の使用割合についても, いずれも調査全体症例と同様であった。

3. 投薬状況

1) 本剤の投与状況

投与継続症例において, 添付文書に記載されている維持量 20 mg/日 が用いられた患者は 24 か月時点で 86.9% (545/627例) で, 長期継続例でも維持量まで十分増量されていることが確認された (表3)。観察期間中最も投与期間の長い維持量が 10 mg/日の症例は 13.7% (340/2,479例), 20 mg/日の症例は 73.7% (1,826/2,479例) であり, 20 mg/日で維持できている症例が大半を占めた。

2) 中止状況

第二期観察対象症例において観察期間中に投与中止した症例は 1,119例 (45.1%) で (表4), 投

与中止の時期は, 中止例の約半数 (571例, 51.0%) が開始 6 か月までに中止しており, 6~12 か月が 272例 (24.3%), 12~24 か月が 276例 (24.7%) であった。主な中止理由は「来院なし」が 651例 (26.3%), 「有害事象 (死亡含む) の発現」が 386例 (15.6%), 次いで「効果不十分」が 48例 (1.9%) であり, 中止までの日数 (平均値) は 234.7日であった。治療開始 12 週までの主な中止理由は「有害事象」で, それ以降「来院なし」による中止が多い傾向は, 12 か月以降 24 か月でも 12 か月以前⁵⁾と変わらなかった。

4. 副作用

24 か月までの観察期間中の副作用発現率は 17.2% (427/2,479例) であった。発現した副作用を MedDRA 器官別大分類別に分類すると神経系障害が最も多く 286例 (11.5%) で, その内訳は浮動性めまい 142例 (5.7%), 傾眠 126例 (5.1%) などであった。続いて精神障害 75例 (3.0%), 胃腸障害 37例 (1.5%), 一般・全身障害および投与部位の状態 32例 (1.3%), 代謝および栄養

障害 32例 (1.3%) などに分類される副作用が多く認められたが, いずれも 12 か月までに報告された副作用であり, 既報⁵⁾の 12 か月時点と比べて若干の発現率の上昇は認められたがその差はわずかであり, 12 か月以降に特徴的な副作用の発現は認められなかった。また, 主な重篤な副作用は転倒 8例 (0.3%), 浮動性めまい 3例 (0.1%) および大腿骨頭部骨折 3例 (0.1%) であり, そ

他の重篤な副作用はいずれも 0.1% 以下の発現率で既報⁵⁾から大きな変化はなかった。副作用が発現した 427 例の発現時期の分布では, 投与開始 3 か月以内の発現頻度は 14.1% (349/2,479例) であったが, 3 か月以降 24 か月までの期間の累積副作用発現率は 3.1% (78/2,479例) と低く, 既報⁵⁾のとおり漸増期以降の副作用発現は少なかった。

表2 併用薬剤

	第二期観察対象症例 (n = 2,479) n (%)
なし	403 (16.3)
あり	2,076 (83.7)
ChEI	1,396 (56.3)
ドネペジル塩酸塩	1,149 (46.3)
ガラントミン臭化水素酸塩	227 (9.2)
リバスチグミン	82 (3.3)
抑肝散	279 (11.3)
向精神薬	618 (24.9)
その他	1,335 (53.9)

ChEI: コリンエステラーゼ阻害薬

表4 中止状況

	第二期観察対象症例 (n = 2,479) n (%)
中止あり	1,119 (45.1)
中止理由*	
来院なし (転院等含む)	651 (26.3)
効果不十分	48 (1.9)
有害事象 (死亡含む) の発現	386 (15.6)
その他	58 (2.3)
中止までの期間 (日)	
平均日数 ± 標準偏差	234.7 ± 205.91
中央値 (最小-最大)	176.0 (1-825)

*重複集計あり。

表3 投与継続症例の各維持量の割合

1日 投与量 (mg)	開始時 n = 2,479 n (%)	3か月時点 n = 2,082 n (%)	6か月時点 n = 1,898 n (%)	9か月時点 n = 1,758 n (%)	12か月時点 n = 1,509 n (%)	18か月時点 n = 1,219 n (%)	24か月時点 n = 627 n (%)	最終観察時点 n = 2,479 n (%)
≤5	2,456 (99.1)	100 (4.8)	66 (3.5)	56 (3.2)	46 (3.0)	30 (2.5)	9 (1.4)	148 (6.0)
5 < 10	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
10	11 (0.4)	294 (14.1)	223 (11.7)	215 (12.2)	168 (11.1)	123 (10.1)	53 (8.5)	346 (14.0)
15	6 (0.2)	142 (6.8)	103 (5.4)	69 (3.9)	53 (3.5)	44 (3.6)	20 (3.2)	120 (4.8)
20	6 (0.2)	1,546 (74.3)	1,505 (79.3)	1,417 (80.6)	1,241 (82.2)	1,021 (83.8)	545 (86.9)	1,864 (75.2)

5. 有効性

1) MMSE スコアの変化

有効性評価対象症例の本剤投与開始時のMMSEスコアの平均値 ± 標準偏差は 13.7 ± 4.81 点であった。本剤投与開始後の時点ごとの平均MMSEスコアは、6か月時点で 14.5 ± 5.59 点、12か月時点で 14.0 ± 5.89 点、18か月時点で 14.1 ± 5.87 点、24か月時点で 13.4 ± 5.90 点であった。また、中止時点を含めた最終観察時点は 13.2 ± 6.06 点であった (図2)。

個々の症例のMMSEスコアの変化 (改善/維持/悪化) を検討したところ、12か月時点で 56.4% (602/1,067 例)、24か月時点では 48.1% (299/621 例) でMMSEスコアの維持・改善が認められた。また、MMSEスコアのカテゴリ (0~9点, 10~14点, 15~19点, 20点以上) 分布の推移を検討したところ、0~9点, 10~14点のカテゴリの症例割合がそれぞれ12か月および24か

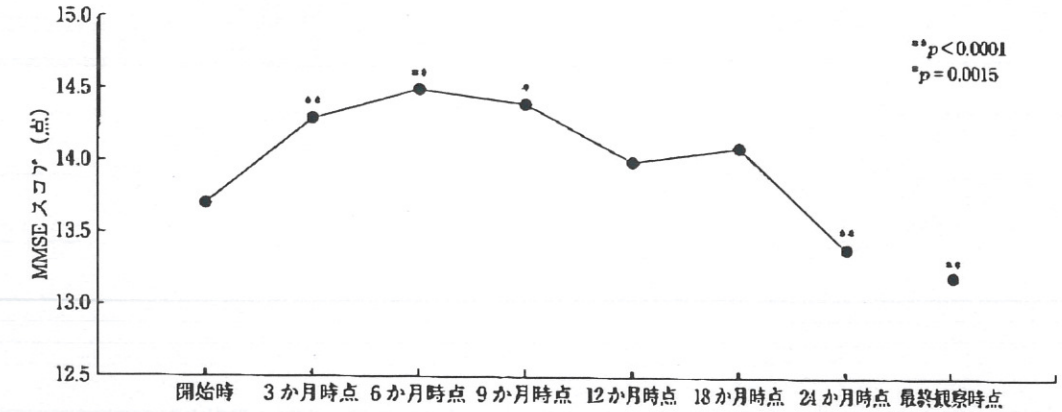
月時点で増えていたが、一方で、登録基準の19点を上回る20点以上への改善を示した症例が12か月時点で16.0% (171/1,067 例) に認められ、24か月時点でも20点以上を維持していた症例は13.8% (86/621 例) であった (図3)。

2) FAST ステージの変化

FASTステージの治療開始後の変化を比較したところ、維持・改善が得られた症例の割合は、12か月時点で84.4% (1,102/1,306 例) に達したが、その後24か月時点でも75.6% (608/804 例) に維持・改善が認められた。また、FASTステージの登録基準の下限 (ステージ5) を下回るステージ3もしくはステージ4への改善を示した症例も、12か月時点で10.6% (138/1,306 例)、24か月時点で11.3% (91/804 例) と長期にわたり維持された (図4)。

3) 主治医判定による有効性

有効性評価対象例における3か月時点、6か月



	開始時	3か月時点	6か月時点	9か月時点	12か月時点	18か月時点	24か月時点	最終観察時点
n	2,464	1,570	878	730	1,067	464	621	1,888
平均値 ± 標準偏差	13.7 ± 4.81	14.3 ± 5.44	14.5 ± 5.59	14.4 ± 5.87	14.0 ± 5.89	14.1 ± 5.87	13.4 ± 5.90	13.2 ± 6.06
投与開始時との差 平均値 ± 標準偏差	-	0.7 ± 3.04	0.5 ± 3.74	0.5 ± 3.87	-0.1 ± 4.15	-0.2 ± 4.02	-1.1 ± 4.60	-0.6 ± 4.37
p 値 ^{a)}	-	< 0.0001	< 0.0001	0.0015	0.4387	0.2682	< 0.0001	< 0.0001

^{a)}各観察時点のMMSE実施例について開始時点と時点ごとのMMSEスコア平均値について対応のあるt検定により算出。

図2 MMSEスコアの変化

時点、9か月時点の有効率は約90%であり、12か月時点および18か月時点87.3%、24か月時点87.6%と、いずれの時点においても有効率は80%以上であった (表5)。

III. 考察

メマンチンの特定使用成績調査の対象患者のうち、第一期 (12か月まで) 以降の観察期間の延長同意を得た施設の対象者を対象に、第二期 (24か月まで) の長期使用における安全性および有効性の検討を行った。

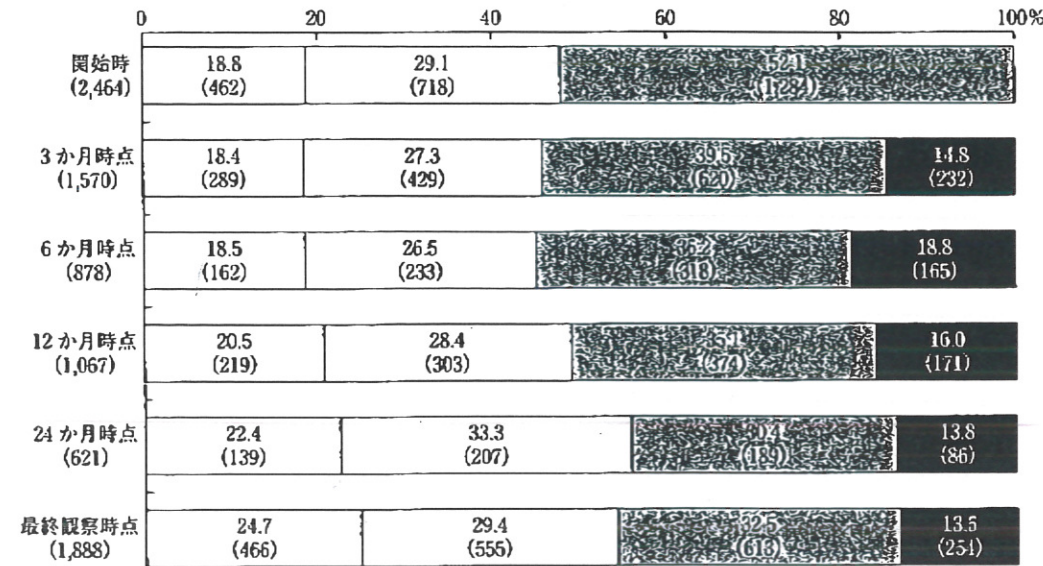
メマンチンの国内臨床試験では、20 mg/日群で認知機能の低下抑制効果が認められた²⁾ことから、メマンチンの添付文書には用法および用量として「……維持量として1日1回20 mgを経口投与する」と記載されており、本剤を用いたAD治療では維持量20 mg/日まで増量することが重要である。今回24か月観察時点の投与量を確認したところ、長期継続例でも維持量まで十分増量されていることが確認され (表3)、本調査にお

いてこの20 mgが多くの認知症患者に維持量として投与されていたことが長期にわたる認知機能の維持に寄与したと考えられた。

本剤および3剤のChEIの投与開始後12か月までのそれぞれの中止率は45.0~67.3% (全体で58.5%) であり、そのなかでメマンチンの中止率が最も低く、45.0%であったとの報告²⁾がある。また、ChEIの中止率はプラセボと比べて高いのに対し、メマンチンの中止率はプラセボと同等であり、とくにChEIより副作用を含む有害事象の発現による中止が少ないことが報告されている²⁾。本調査における投与開始から24か月までの中止率は45.1%と半数以上の患者が24か月時点でメマンチンを投与継続できており、また有害事象による中止は約15%と少なく、海外の報告と同等以上の維持率が国内実臨床においても確認された。ADの進行を抑制するためには治療を継続することが重要であることに鑑みると²⁾、この結果は臨床重要な意義をもつといえる。

副作用の発現率は17.2%であり、既報²⁾にお

	改善 n (%)	維持 n (%)	悪化 n (%)	維持・改善 n (%)
3か月時点 (n = 1,570)	725 (46.2)	402 (25.6)	443 (28.2)	1,127 (71.8)
6か月時点 (n = 878)	405 (46.1)	147 (16.7)	326 (37.1)	552 (62.9)
12か月時点 (n = 1,067)	409 (38.3)	193 (18.1)	465 (43.6)	602 (56.4)
24か月時点 (n = 621)	198 (31.9)	101 (16.3)	322 (51.9)	299 (48.1)
最終観察時点 (n = 1,888)	664 (35.2)	336 (17.8)	888 (47.0)	1,000 (53.0)



□ MMSE 0~9点 □ MMSE 10~14点 ■ MMSE 15~19点 ■ MMSE 20点以上
() 内は症例数を示す。

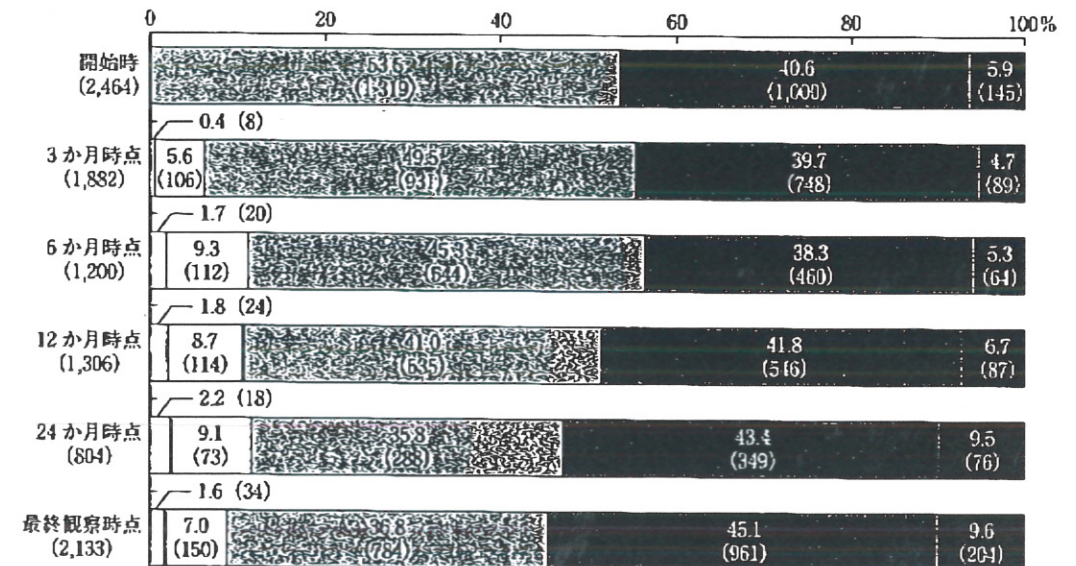
図3 MMSEスコアの推移

る発現率16.7%とはほぼ同等であった。12か月以降の副作用発現率は、3か月以降と同様に低く、24か月までの長期投与に関連する副作用発現率の増加も認められなかった。2002~2011年までに実施したメマンチンの複数の国内臨床試験の統合的集計に関する報告で長期投与による副作用発現の増加がないこと、ならびに長期投与に特有と考えられる副作用の発現もないことが示されているが⁹⁾、改めて実臨床でも長期における安全性が裏づけられたといえる。

メマンチンの認知機能改善効果については、これまでに数多く報告されている^{12,13)}。本調査で各時点の評価がある症例のMMSEスコア平均値は、24か月時点では投与開始時と比べて低下していたが、その差はわずかであった(図2)。本調査

は観察研究であり、対照群を設定していないため、結果の解釈については一定の限界がある。しかしながら、ADの自然経過におけるMMSEスコアの1年あたりの変化量は、MMSEスコア14~19点の患者で3~4点/年、MMSEスコア8~13点の患者で5~6点/年の低下との報告¹⁴⁾がある。また、国内におけるドネベジルの長期調査(J-GOLD study)では、投与開始時点のMMSEスコアより24か月時点で0.8点の低下が認められていた¹⁵⁾。それに対して、本調査ではMMSEスコアは24か月時点で投与開始時より1.1点の低下であった。両調査は対象患者が異なるため単純な比較は困難であるが、本調査の対象患者には軽度AD患者は含まれていないことを考慮すると、メマンチンにおいても24か月の長期にわたる認知機能の維持

	改善 n (%)	維持 n (%)	悪化 n (%)	維持・改善 n (%)
3か月時点 (n = 1,882)	203 (10.8)	1,590 (84.5)	89 (4.7)	1,793 (95.3)
6か月時点 (n = 1,200)	224 (18.7)	833 (69.4)	143 (11.9)	1,057 (88.1)
12か月時点 (n = 1,306)	227 (17.4)	875 (67.0)	204 (15.6)	1,102 (84.4)
24か月時点 (n = 804)	131 (16.3)	477 (59.3)	196 (24.4)	608 (75.6)
最終観察時点 (n = 2,133)	305 (14.3)	1,412 (66.2)	416 (19.5)	1,717 (80.5)



□ FAST 3 □ FAST 4 ■ FAST 5 ■ FAST 6 ■ FAST 7
() 内は症例数を示す。

図4 FASTステージの推移(ステージ別)

表5 主治医による有効性評価

時点	有効性評価 (n)				有効率 (判定不能*含まず)		有効率 (判定不能*含む)	
	有効	無効	判定不能*	合計	(%)	[95%信頼区間]	(%)	[95%信頼区間]
3か月 ^{a)}	1,811	190	170	2,171	90.5	[89.1, 91.8]	83.4	[81.8, 85.0]
6か月 ^{a)}	1,569	169	208	1,946	90.3	[88.8, 91.6]	80.6	[78.8, 82.4]
9か月 ^{a)}	1,409	163	226	1,798	89.6	[88.0, 91.1]	78.4	[76.4, 80.2]
12か月 ^{a)}	1,302	189	162	1,653	87.3	[85.5, 89.0]	78.8	[76.7, 80.7]
18か月 ^{a)}	938	136	173	1,247	87.3	[85.2, 89.3]	75.2	[72.7, 77.6]
24か月 ^{a)}	819	116	120	1,055	87.6	[85.3, 89.6]	77.6	[75.0, 80.1]
観察終了時 ^{b)}	1,672	397	395	2,464	80.8	[79.0, 82.5]	67.9	[66.0, 69.7]

*欠測含む。

^{a)}投与開始日~各時点±30日の範囲で基準日(90, 180, 270, 365, 545, 730日)に最も近い時点での有効性評価

^{b)}中止時点もしくは24か月時点の有効性評価

が確認されたと考えられた。

また、MMSEスコアおよびFASTステージで登録基準以上の認知機能改善を示した症例が24か

月時点でそれぞれ13%以上、11%以上に認められた。FASTでも登録基準を上回る改善がMMSE同様認められたことから、認知機能の改善は認知

症の重症度や日常生活動作レベルと相関していることを示唆していると考えられる。また、認知機能の低下抑制にとどまらず、一部の症例では長期にわたる認知機能の改善が期待できることが示唆された。

まとめ

メマンチン長期使用における特定使用成績調査において、投与開始から24か月間におけるメマンチンの安全性と有効性を検討した。その結果、投与開始時から24か月までの観察期間中の副作用発現率は17.2%であり、臨床的に問題となる新たな有害事象や副作用は認められなかった。MMSEスコアの変化では、24か月時点では投与開始時と比べて低下したが、その差はわずかで、長期にわたる認知機能低下の抑制が確認された。また、投与開始後24か月時点で認められたMMSEスコア、およびFASTステージの維持・改善は、24か月時点の主治医の有効性評価が87.6%であったことから裏づけられ、本剤のAD治療における長期の安全性および有効性が確認された。

本研究は公益社団法人日本老年精神医学会の利益相反委員会の承認を受けた。

文献

1) Arai H, Sumitomo K, Sakata Y, Daidoji K, et al.: Disease state changes and safety of long-term donepezil hydrochloride administration in patients with Alzheimer's disease ; Interim results from the long-term, large-scale J-GOLD study in Japan. *PSYCHOGERIATRICS*, 16 (2) : 107-115 (2016).

2) Gauthier S, Loft H, Cummings J : Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine ; A pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 23 (5) : 537-545 (2008).

3) Haider B, Schmidt R, Schweiger C, Forstner T, et al.: Medication adherence in patients with dementia ; An Austrian cohort study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 28 (2) : 128-133 (2014).

4) 本間 昭, 小澤ますみ, 塩境一仁, 濱島里子ほか: メマンチン塩酸塩のアルツハイマー型認知

症患者に関する安全性および有効性; メマンチン塩酸塩長期使用に関する特定使用成績調査の中間集計結果. 老年精神医学雑誌, 25 (4) : 419-433 (2014).

5) 本間 昭, 小澤ますみ, 塩境一仁, 濱島里子ほか: メマンチン塩酸塩のアルツハイマー型認知症に対する安全性および有効性; メマンチン錠・OD錠長期使用に関する特定使用成績調査の12か月データ解析結果. 老年精神医学雑誌, 26 (10) : 1139-1154 (2015).

6) Jones RW : A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 25 (6) : 547-553 (2010).

7) 北村 伸, 本間 昭, 中村 祐, 吉村 功: 新規NMDA受容体拮抗剤であるメマンチン塩酸塩の中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する後期第II相試験; 有効性・安全性および推奨用量の検討. 老年精神医学雑誌, 22 (4) : 453-463 (2011).

8) 北村 伸, 中村 祐, 本間 昭, 木村紀幸ほか: メマンチン塩酸塩 (メモリー®) の中等度および高度アルツハイマー型認知症に対する長期投与時の忍容性ならびに有効性の検討. 日老医誌, 51 (1) : 74-84 (2014).

9) 厚生労働省: 「認知症施策推進総合戦略~認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて~ (新オレンジプラン)」について. 平成27年1月27日. Available at : <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000072246.html>

10) McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N : Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, (2) : CD003154 (2006).

11) Mendiondo MS, Ashford JW, Kryscio RJ, Schmitt FA : Modelling mini mental state examination changes in Alzheimer's disease. *Stat Med*, 19 (11-12) : 1607-1616 (2000).

12) Nakamura Y, Kitamura S, Horuma A, Shiosakai K, et al.: Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease ; Results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. *Expert Opin Pharmacother*, 15 (7) : 913-925 (2014).

13) 中村 祐, 本間 昭, 北村 伸, 吉村 功: 新規NMDA受容体拮抗剤であるメマンチン塩酸塩の中等度から高度アルツハイマー型認知症に対する第III相試験; 有効性および安全性の検討. 老年精神医学雑誌, 22 (4) : 464-473 (2011).

14) 日本神経学会 (監): CQ V-5 Alzheimer病 (AD) の認知機能障害に対する有効な薬物療法はあるか. 認知症疾患治療ガイドライン2010追補版 (2012). Available at : http://www.neurology-jp.org/guidelinem/deg/lsinkei_degl_2010_cqv-5.pdf

15) 二宮利治 (研究代表者): 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」平成26年度総括・分担研究報告書 (2015).

16) Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, et al.: Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia ; Evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 148 (5) : 379-397 (2008).

17) Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT ; Memantine MEM-MD-02 Study Group : Cognitive response to memantine in moderate to severe

Alzheimer disease patients already receiving donepezil ; An exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20 (4) : 255-262 (2006).

18) Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, et al.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil ; A randomized controlled trial. *JAMA*, 291 (3) : 317-324 (2004).

19) Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, et al.: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease ; A meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24 (1) : 20-27 (2007).

20) Zhu CW, Livote EE, Scarmeas N, Albert M, et al.: Long-term associations between cholinesterase inhibitors and memantine use and health outcomes among patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 9 (6) : 733-740 (2013).