

一般口演 | 第40回医療情報学連合大会（第21回日本医療情報学会学術大会） | 一般口演

一般口演12

薬剤情報システム/医薬品情報

2020年11月20日(金) 14:00 ~ 15:23 D会場 (コンgresセンター4階・43~44会議室)

[3-D-3-03] 認知症治療薬の維持量に至る服用経過と抗コリン薬との併用に関する実態調査

*倉田 香織¹、大貫 ミチ²、吉住 和樹²、谷合 英太郎²、土橋 朗¹（1. 東京薬科大学, 2. 薬樹（株））

*Kaori Kurata¹, Michi Ohnuki², Kazuki Yoshizumi², Eitarou Tanai², Akira Dobashi¹（1. 東京薬科大学, 2. 薬樹（株））

キーワード : Dementia, Acetylcholinesterase Inhibitor, Patient Medication Record, anticholinergic agents, prescription survey

【目的】コリンエステラーゼ阻害剤（AChEI: ドネペジル[D]、ガランタミン[G]、リバスチグミン[R]）と NMDA 受容体阻害剤（メマンチン[M]）は、いずれも最終的な維持量に至るまで、低用量から段階的に漸増して服用する。こうした認知症治療薬の用量変更が適切に実施できている患者の割合を算出するとともに、AChEI とは作用が拮抗する抗コリン薬との併用の実態を明らかにすることを目的とする。

【方法】外来患者を対象に、2014、2015、2016年度の各年度ごとに 14 日以上処方日数で2 回以上処方を受けた患者の調剤歴を取得して解析した。さらに4 種の認知症治療薬を処方された患者と ACBスケールを有する抗コリン薬(ACB 薬) を処方された患者の調剤歴を抽出し、各認知症治療薬の服用患者の割合、維持量に至るまでの漸増に係る処方日数、副作用発症などにより維持量まで増量できない患者や中止した患者（処方日数90 日未満）の割合を算出した。

【結果】2016 年度における認知症治療薬服用患者3,540 人を解析した結果、D単独服用者55.9%、Dと Mの併用者10.6%、G単独服用者13.5%、Gと Mの併用者3.6%、R単独服用者4.4%、M単独服用者14.2% であった。同年度中に D3mg 錠の服用患者4.4%、5mg 錠54.9%、10mg 錠9.7% であった。3mg 錠を服用する155 人のうち、3mg 錠の服用を中止した患者13.5%、3mg 錠の服用を継続（処方日数180 日以上）した患者27.0%、5mg 錠の服用に移行した患者38.1% であった。5mg 錠を服用する患者1942 人では、5mg 錠の服用を中止した患者5.6% であった。AChEI と ACB 薬の併用患者は24.5% で、ACB スコアの合計が4 以上の併用患者が2.9% であった。

【考察】定期的に処方状況を確認し、認知機能の増悪や副作用の発症を予防する必要がある。

認知症治療薬の維持量に至る服用経過と抗コリン薬との併用に関する実態調査

倉田 香織^{*1}、大貫 ミチ^{*2}、吉住 和樹^{*2}、谷合 英太郎^{*2}、土橋 朗^{*1}

^{*1} 東京薬科大学 情報教育研究センター、^{*2} 薬樹(株)

A prescription survey about time course reaching the maintenance dose of anti-dementia agents and combined use of these agents and anticholinergics in outpatients

Kaori Kurata^{*1}, Michi Onuki^{*2}, Kazuki Yoshizumi^{*2}, Eitaro Taniai^{*2}, Akira Dobashi^{*1}

^{*1} Education and Research Institute of Information Science, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences,

^{*2} Yakuju Co. Ltd

Our study aimed to determine frequency that adverse events occur on time course reaching the maintenance dose of anti-dementia agents for dementia outpatients and impact that combined use of these agents and anticholinergics has on decreasing their cognitive functions.

Using electronic medication records from 155 community pharmacies in fiscal 2016, patients receiving anti-dementia agents and/or anticholinergics were estimated.

Medication records for the 1-year survey included 3,540 patients receiving anti-dementia agents: donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine. Among patients taking donepezil, 55 (35.5%) stopped taking its initial dose of 3mg. There were the patients that stopped taking other anti-dementia agents in each initial dose: 61 (32.4%) for galantamine, 128 (38.2%) for 5mg of memantine and 83 (23.7%) for its 10mg. Among 3,540 patients taking anti-dementia agents, 1,094 (30.9%) patients were administered along with anticholinergics. 141 (4.1%) patients had the cumulative score of anticholinergic cognitive burden (ACB) scale ≥ 4 . Neuropsychiatric agents having ACB score of 3 such as quetiapine were most commonly co-administered (409 patients).

Our findings suggest that it is necessary to pay attention to frequent discontinuance of taking anti-dementia agents probably due to occurrence of adverse events and a decline in cognitive function when prescribing multiple medicines to elderly patients who have already been prescribed anti-dementia agents.

Keywords: dementia, acetylcholinesterase inhibitor, anticholinergic agents, patient medication record, prescription survey

1. 緒論

認知症治療薬であるコリンエステラーゼ阻害剤 (Acetylcholinesterase Inhibitor, AChEI: ドネペジル、ガラントアミン、リバスチグミン) や NMDA 受容体阻害剤 (メマンチン) は、開始用量から漸増し、維持用量にて長期に用いられる。維持用量に到達するまでの間に、AChEI ではコリン作動性刺激による消化器系副作用 (吐き気や嘔吐など) が、メマンチンでは、めまいや頭痛などが生じやすい。このために服薬の中止や、開始用量からの増量がないまま長期に治療が行われることがある。

AChEI などの認知症治療薬の服用/使用は高齢者に多く、慢性疾患治療薬や睡眠薬・抗不安薬の併用も多い。さらに、認知症の周辺症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD) を改善するために抗精神病薬を併用する場合がある。これらの併用薬には抗コリン作用を有する医薬品 (抗コリン薬) が多く、AChEI の作用と拮抗して薬剤性の認知機能の悪化をもたらす可能性がある。

高齢者に対する抗コリン薬の使用は、認知機能低下のリスク因子であり、認知機能の低下は、程度は軽いものの、その頻度は高いことが知られている¹⁾。抗コリン薬そのものの、認知機能への影響や発生リスクに着目して作成されたレビューリストの一つが、Anticholinergic cognitive burden (ACB) スケールである^{2,3)}。ACB スケールによる服用薬剤の累積 ACB ス

コアは、認知機能障害の発生や、患者の認知機能を評価する Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアの低下につながる事が報告されている³⁾。

2. 目的

ドネペジルを始めとする認知症治療薬では、開始用量で服用中止する患者や、この開始用量のまま長期に使用を継続する患者は、吐き気や嘔吐、めまいや頭痛などの副作用の発現が疑われる。そこで、本研究では、第 1 に、認知症治療薬の用量変更が適切に実施できている患者の割合を算出するために、薬局の調剤録データベースから認知症治療薬を処方されていた外来患者の調剤録データを解析した。第 2 に、ACEI とは作用が拮抗する抗コリン薬との併用の実態を明らかにするために、Anticholinergic cognitive burden (ACB) スケールを有する抗コリン薬 (ACB 薬) を処方されていた外来患者の調剤録データをあわせて解析した。

3. 方法

3.1. 調査対象薬剤 (認知症治療薬)

AChEI であるドネペジル、ガラントアミン、リバスチグミンと、NMDA 受容体阻害剤であるメマンチンを調査対象薬剤とした。リバスチグミンのみ、パッチ製剤である。また、ガラントアミンの

みが1日2回投与である。

ドネペジル錠およびOD錠の「用法及び用量」では、「1日1回3mgから開始し、1～2週間後に5mgに増量する。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」とされ、さらに「用法及び用量に関連する注意では、「3mg/日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1～2週間を超えて使用しないこと」とされている⁴⁾。

ガランタミン錠およびOD錠では、「8mg/日から開始し、4週間後に16mg/日に増量する。症状に応じて、24mg/日まで増量できるが、増量する場合は変更前の用量で4週間以上投与した後とする」とされ、さらに「8mg/日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」とされている⁵⁾。

また、メマンチン錠およびOD錠では「5mg/日から開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として20mg/日とする」とされ、さらに「5mg/日からの漸増投与は副作用の発現を抑える目的であるので、維持量まで増量すること」とされている⁶⁾。

3.2. 調査対象薬剤(ACB薬)

ACB薬は、一般名で64品目を調査対象薬剤とした⁷⁾。その薬剤の抗コリン作用の強さを表すACBスコア1のものが32品目、スコア2のものが6品目、そしてスコア3のものが26品目である。ACBスコアは大きくなるほど、その抗コリン作用は強いことを示す²⁾。ACB薬64品目中、34品目は老年医学会が高齢者に対して「特に慎重な投与を要する薬物」とするものでもある⁸⁾。

3.3. 調剤録データを用いた解析

関東圏に155薬局を展開する薬樹(株)の保有する調剤録データベースから、「特定の医薬品で14日以上処方日数を2回以上受けた外来患者」の調剤録データを年度ごとにプレ抽出し、患者の個人情報情報を匿名化した。2016年度(2016年4月から2017年3月まで)分は患者158,938人分のプレ抽出データから、調査対象薬剤である認知症治療薬が処方された調剤録データとACB薬を処方された調剤録データを検索し、得られた調剤録データを解析に供した。2014年度と2015年度も同様の方法で、抽出データから調剤録データを検索し、解析を行った。

年度毎に、各認知症治療薬を服用/使用する患者の割合、維持量に至るまでの漸増に係る処方日数、副作用発現などにより維持量まで増量できない患者や中止した患者の割合、また、ACB薬を併用する患者の割合および患者ごとのACBスコアの累積値などを算出した。

「服用の中止」は、調査対象薬剤の当該規格の処方、その処方日数合計の90日未満で中止され、かつ上位規格への移行が認められなかった場合とした。「服用の継続」は、同一規格の継続を示し、同一規格のままの処方日数の累計が180日以上、あるいは300日以上である場合とした。「上位規格への増量」は、調査年度内に上位の規格に変更になるか、あるいは当該規格の処方日数合計が90日未満で上位の規格に変更した場合とした。

本調査はソーシャルユニバーシティ倫理審査委員会による倫理審査を受けて承認された(承認番号: SU-0005)。

4. 結果

4.1. 調査対象群の概要

2016年度における来局患者総数は249,697人で、プレ抽出された「特定の医薬品で14日以上処方日数を2回以上受けた外来患者」は158,938人(来局患者総数の63.7%)であった。この中で認知症治療薬の使用者は3,540人(プレ抽出数の2.2%)であった。

2016年度の認知症治療薬の使用者3,540人を本研究の主な調査対象群とした。平均年齢は82.5(SD 7.0)、75歳以上の割合88.3%、男性の割合36.4%、認知症治療薬を含む平均使用剤数は7.2(SD 5.2)であった(表1)。認知症治療薬のみを服用し、その他の薬剤を併用しない患者は393人(11.1%)であった。

表1 認知症治療薬の服用者数とACB薬の併用者数

項目	年度		
	2014	2015	2016
服用者数 n	3,430	3,564	3,540
平均年齢 y	83.8	83.3	82.5
(SD)	(7.0)	(7.0)	(7.0)
男性の割合 (%)	36.4	36.3	36.4
75歳以上の割合 (%)	90.9	90.3	88.3
平均使用剤数 n	6.8	7.0	7.4
(SD)	(5.0)	(5.0)	(5.2)
認知症治療薬のみの使用者 (%)	13.2	11.8	11.1
ACB薬の併用者の割合 (%)	31.7	31.3	30.9
ACBスコア合計4以上の服用者の割合 (%)	4.4	4.2	4.0

4.2. 各認知症治療薬の服用者の割合の推移

各認知症治療薬の服用者の割合を調査した結果を表2に示す。各認知症治療薬の服用者数には、2014年度から2016年度の3年間で大きな変化はないものの、ドネペジルの使用者の割合が徐々に減少し、それを補完してガランタミンやメマンチン、リバスチグミンの使用者が徐々に増加する傾向にあった。

表2 各認知症治療薬の使用者割合の推移

使用者割合(%)	年度		
	2014	2015	2016
単独			
ドネペジル	61.5	59.5	55.9
ガランタミン	11.4	12.0	13.4
メマンチン	11.8	12.6	14.2
リバスチグミン	3.2	4.0	4.4
併用			
ドネペジル/メマンチン	11.0	10.8	10.6
ガランタミン/メマンチン	2.9	3.4	3.6

2016年度における認知症治療薬の使用者3,540人の内訳は、1剤のみの使用者数は、ドネペジル1,980人(55.9%)、ガランタミン476人(13.4%)、メマンチン502人(14.2%)、リバスチグミン156人(4.4%)であり、2剤併用している服用者数は、ドネペジル/メマンチンで375人(10.6%)、ガランタミン/メマンチンで129人(3.6%)であった。全メマンチン服用者1,006人の50.1%が、他の認知症治療薬との併用者であった。

認知症治療薬の併用者の合計人数は 504 人(14.2%)、認知症治療薬の平均使用剤数は 1.2 (SD 0.4) であり、周辺症状 (BPSD) の軽減効果を期待した AChEI /NMDA 受容体阻害剤の併用療法を行なっている患者の存在によるものである。

4. 3. 認知症治療薬の維持量に至る服用経過

4. 3. 1 ドネペジルにおける規格増量の経過

2016 年度におけるドネペジル錠およびドネペジル OD 錠の服用患者の延べ人数は、3mg 規格で 155 人、5mg 規格で 1,942 人、高度の認知症に用いられる 10mg 規格で 343 人であった。ドネペジルでは錠剤に比べて OD 錠剤の服用者の割合がいずれの規格においても 80%以上と高かった。

開始用量(3mg/日)から維持用量(5mg/日)への移行期には、消化器系副作用である吐き気や嘔吐が頻繁に生じる。

3mg 規格を服用する 155 人の中で、服用を中止したと推定される患者は 55 人(35.5%)であった。5mg 規格への増量が副作用などの発現により困難で、3mg 規格の服用を継続せざるを得なかったと考えられる、同一規格での継続にあたる患者は、処方日数合計が 180 日以上患者は 72 人(46.5%)、300 日以上患者は 39 人(25.2%)であった。同年度内に上位の 5mg 規格(維持用量)に増量した患者の総数は 59 人(38.1%)であった。そのうち、3mg 規格の処方日数合計が 90 日未満で上位の 5mg 規格に増量した患者は 25 人(16.1%)であった。同様に 5mg および 10mg 規格での服用経過を表 3 に示す。

表 3 ドネペジル錠および OD 錠の服用経過の規格ごとの比較
(2016 年度)

項目	規格		
	3mg	5mg	10mg
服用者数 n	155	1,942	343
OD 錠 (%)	84.5	82.1	90.1
服用経過			
服用の中止 (%)	35.5	11.3	12.0
同一規格の継続			
180 日以上 (%)	46.5	71.6	72.9
300 日以上 (%)	25.2	48.1	46.6
上位規格への増量			
条件なし (%)	38.1	2.2	---
90 日未満 (%)	16.1	0.8	---

4. 3. 2 ガランタミンおよびメマンチンにおける規格増量の経過

ドネペジルと同様に、ガランタミンとメマンチンについて調査した結果を、表 4 および表 5 に示す。ガランタミンにおいては、ドネペジルと同様に、錠剤に比べて OD 錠剤の服用者の割合がいずれの規格においても 70%以上と高かった。一方、メマンチンにおいては、AChEI であるドネペジルやガランタミンと比較すると、OD 錠の服用者の割合は高くはなかった。

ガランタミンの開始用量は、8mg/日であるが、4mg を 1 日 2 回に分けて投与することが多い。そのため、調査では、4mg を開始用量時の使用規格として検討を行なった。

ガランタミンの 4mg 規格を服用する 188 人の中で、服用を中止したと推定される患者は 61 人(32.4%)であった。8mg 規格への増量が副作用などの発現により困難で、4mg 規格の

服用を継続せざるを得なかったと考えられる患者は、処方日数合計が 180 日以上患者は 85 人(45.2%)、300 日以上患者は 52 人(27.7%)であった。同年度内に上位の 8mg 規格(維持用量)に増量した患者の総数は 35 人(18.6%)であった。そのうち、4mg 規格の処方日数合計が 90 日未満で上位の 8mg 規格に増量した患者は 23 人(12.2%)であった。同様に 8mg および 12mg 規格での服用経過を表 4 に示す。

メマンチンでは最大規格である 20mg 規格が維持量となり、ドネペジルやガランタミンと同様、維持用量の規格の服用者が最も多かった(表 5)。NMDA 受容体阻害剤であるメマンチンもまた AChEI と同様に漸増が求められる薬剤であり、主要な副作用には、めまいや頭痛がある。

メマンチンの 5mg 規格の服用者 335 人の中で、服用を中止したのは 128 人(38.2%)で、10mg 規格の服用者で 83 人(23.7%)、維持用量である 20mg 規格では 50 人(9.6%)であった。

表 4 ガランタミン錠および OD 錠の服用経過の規格ごとの比較
(2016 年度)

項目	規格		
	4mg	8mg	12mg
服用者数 n	188	350	126
OD 錠 (%)	77.1	80.9	86.5
服用経過			
服用の中止 (%)	32.4	14.9	11.9
同一規格の継続			
180 日以上 (%)	45.2	67.1	72.2
300 日以上 (%)	27.7	46.3	46.0
上位規格への増量			
条件なし (%)	18.6	6.0	---
90 日未満 (%)	12.2	2.0	---

表 5 メマンチン錠および OD 錠の服用経過の規格ごとの比較
(2016 年度)

項目	規格		
	5mg	10mg	20mg
服用者数 n	335	350	521
OD 錠 (%)	58.8	48.6	50.1
服用経過			
服用の中止 (%)	38.2	23.7	9.6
同一規格の継続			
180 日以上 (%)	43.0	50.3	74.1
300 日以上 (%)	24.5	31.4	50.3
上位規格への増量			
条件なし (%)	32.8	17.4	---
90 日未満 (%)	20.6	12.0	---

4. 4. 認知症治療薬の服用者が併用する ACB 薬

2016 年度の ACB 薬の使用者は 31,236 人(プレ抽出数の 19.7%)であった。認知症治療薬の使用者 3,540 人の中で、ACB 薬を併用しているのは 1,094 人(30.9%)、ACB スコア合計が 4 以上の併用者は 141 人(認知症治療薬の使用者に対して 4.0%、併用者に対して 12.9%)であった。(表 1)。ACB 薬を併用している患者のうち、75 歳以上の割合は 89.4%であった。

2016 年度に認知症治療薬を服用する患者が併用する

ACB 薬は、ACB スコア 3 の精神神経用剤を服用する患者が 409 人と最も多く(表 6)、利尿剤、血管拡張剤(いずれも ACB スコア 1)などが続いた。こうした併用薬に関する傾向は 2014 年度および 2015 年度においてもほぼ同様であった。

表 6 認知症治療薬と併用されている ACB 薬

ACB薬の薬効分類	ACBスコア	服用者数
精神神経用剤*	3	409
利尿剤	1	295
血管拡張剤	1	214
血液凝固阻止剤	1	105
精神神経用剤*	1	89
催眠鎮静剤, 抗不安剤	1	70
強心剤	1	46
抗パーキンソン剤*	2	40
不整脈用剤	1	39
気管支拡張剤	1	38
抗てんかん剤	2	25
消化性潰瘍用剤	1	21
抗ヒスタミン剤*	3	17
眼科用剤	1	13
抗パーキンソン剤*	3	12
その他の泌尿生殖器官及び 肛門用薬	3	10
血圧降下剤	1	8
止しゃ剤, 整腸剤	1	8
副腎ホルモ剤	1	3
あへんアルカロイド系麻薬	1	2
合成麻薬	1	2
抗ヒスタミン剤*	2	1
痛風治療剤	1	1

*1つの薬効分類で ACB スコアの異なる2つのエントリーが存在する。

表 7 認知症治療薬の服用者が
併用する精神神経用剤(ACB スコア 3)

一般名	服用者数
クエチアピンフマル酸塩	178
リスベリドン	104
オランザピン	35
パロキセチン塩酸塩水和物	31
クロルプロマジン塩酸塩	19
ペロスピロン塩酸塩水和物	15
アミトリプチリン塩酸塩	9
イミプラミン塩酸塩	6
クロミプラミン塩酸塩	5
ヒドロキシジン塩酸塩	4
ペルフェナジンフェンジゾ酸塩	1
アモキサピン	1
ノルトリプチリン塩酸塩	1

表 7 に ACB スコア 3 の精神神経用剤の一般名と服用者数の内訳を薬剤ごとに示す。非定型抗精神病薬であるクエチアピンフマル酸塩の服用者数は 178 人と最も多く、リスベリドンの 104 人、オランザピンの 35 人が続いた。認知症の周辺症状(BPSD)を改善するために併用されたと推定される。

5. 考察

本研究では、認知症治療薬を使用している患者の服用経過を、使用している薬剤とその規格の調剤録から推定した。開始用量で用いられる規格の中止やその長期にわたる継続、維持用量での中止は、間接的に認容できない副作用が発現している可能性を示唆している。

2016 年度に、ドネペジルの 3mg 規格を服用する 155 人のうち、その服用を中止したと推定される患者は 55 人(35.5%)であった。また、開始用量である 3mg 規格を処方日数合計で 300 日以上服用した患者は 39 人(25.2%)であった。これらの患者は、5mg 規格への増量が副作用などの発現により困難であった可能性がある。

同年度内に 5mg 規格に増量された患者は 155 人中 59 人(38.1%)であった。59 人のうち、3mg 規格の処方日数合計が 90 日未満で 5mg 規格に移行した患者は 25 人(42.4%)で、残りの 34 人は 90 日以上をかけて 5mg 規格に増量した。添付文書上では、3mg 規格は開始用量のための規格であり、通常 1~2 週間後には 5mg へ増量することとされているが、この期間をはるかに超える日数を要している様子が伺われた。

標準的な維持用量である 5mg 規格の服用中止の割合は 11.3%であった。ガランタミンでは 8mg/回(1 日 2 回)規格が標準的な維持用量であるが、8mg 規格における服用中止は 14.9%で、ドネペジルよりも高率となる傾向があった。メマンチンでは 20mg 規格が維持用量であり、その規格での中止は 9.6%と低かった。

今回の調査では、認知症治療薬を使用している患者の 30.9%が抗コリン薬(ACB 薬)を使用していた。外来患者を対象とした 2010 年の調査の結果(24.1%)⁷⁾と比較すると、高くなっている。認知症治療薬だけを処方されている患者の割合が、34.3%⁷⁾から 11.1%に大きく減っていることから、かかりつけ薬局機能の導入による影響も考えられる。

2016 年度における認知症治療薬/ACB 薬の併用者は 1,094 人で、ACB スコア合計が 4 以上の服用者は 141 人であった。ACB スコア合計が 4 以上の患者では、抗コリン薬を服用しない患者と比べて、MMSE が有意に減少することが知られ³⁾、これらの ACB 薬の併用患者では、認知機能の増悪や副作用の発現が懸念される。また、プレ抽出群における ACB 薬の服用者 31,236 人のうち、ACB スコア合計が 4 以上の服用者は 3,189 人(10.2%)であった。このうち、141 人はすでに、認知症治療薬を使用しているが、残りの 3,048 人は認知機能低下のリスクについて継続的な評価が必要である。

6. 結論

ドネペジルをはじめとする認知症治療薬では、開始用量で脱落する患者や、開始用量のままで長期にわたって治療を継続する患者の存在を明らかにした。これらの患者は、外来治療の中で、適切な投与量調整が行われていないか、あるいは副作用の発現が疑われる。

すでに認知症治療薬を使用している高齢者に、薬剤を追加する場合には、認知症治療の中断につながらないように、新たな有害事象の発生や認知機能の低下に注意を払う必要

がある。

参考文献

- 1) Anceln ML, Arteo S, Portet F, Dupty AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006; 332(7539): 455-459.
- 2) Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008; 168(5): 508-513.
- 3) Fox C, Richardson K, Maidment ID, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(8): 1477-1483.
- 4) アリセプト D 錠 3mg/アリセプト D 錠 5mg/アリセプト D 錠 10mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170033_1190012F3029_1_25 (cited 2020-Aug-24)].
- 5) レミニール錠 4mg/レミニール錠 8mg/レミニール錠 12mg/レミニール OD 錠 4mg/レミニール OD 錠 8mg/レミニール OD 錠 12mg / レミニール内用液 4mg/mL 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800155_1190019F1028_1_11 (cited 2020-Aug-24)].
- 6) メマリー錠 5mg/メマリー錠 10mg/メマリー錠 20mg/メマリーOD 錠 5mg/メマリーOD 錠 10mg/メマリーOD 錠 20mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574_1190018F1023_1_19(cited 2020-Aug-24)].
- 7) Kurata K, Taniai E, Nishimura K, Fujita K, Dobashi A. A prescription survey about combined use of acetylcholinesterase inhibitors and anticholinergic medicines in the dementia outpatient using electronic medication history data from community pharmacies. *Integr Pharm Res Pract*. 2015; 4: 133-141.
- 8) 日本老年医学会 2015. 「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に該当する薬剤の一般名と医薬品コード一覧. [https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/tool/pdf/list_02.pdf (cited 2020-Aug-24)].