

**Alzheimer's Disease:
Efficacy and safety of tamibarotene. A double
blind exploratory clinical study**

By Miki Takami and Yasuno Norihiko

治験総括報告書

タミバロテン(OAM80)の
アルツハイマー型認知症に対する探索的臨床試験

【アルツハイマー型認知症を対象とした有効性と安全性の検討】

治験実施計画書番号：OAM80-01

自ら治験を実施する者：

大阪市立大学医学部附属病院 老年内科・神経内科教授 三木隆巳
奈良県立医科大学附属病院 精神科准教授 安野史彦

作成年月日：2020年6月01日

現在所属：三木隆巳（泉大津市立病院（大阪市立大学））
安野史彦（国立長寿医療研究センター精神科）

1. 標題ページ

治験の標題	タミバロテン(OAM80)のアルツハイマー型認知症に対する探索的臨床試験 【アルツハイマー型認知症を対象とした有効性と安全性の検討】
被験薬名	OAM80 (一般名 タミバロテン)
対象疾患	日本人軽度及び中程度アルツハイマー型認知症(AD)
治験デザイン	OAM80 4mg/日投与群及びプラセボ群の2群による二重盲検無作為化群間比較試験 投与期間：24週間 後観察：12週間 OAM80 4mg (2mg錠を2錠) またはプラセボ (2錠) を1日1回朝食後に服用する。24週間後の投与終了日を最終服薬日として継続する。投与終了後約12週間目に後観察を行う。
自ら治験を実施する者 (治験責任医師)	三木隆己 (大阪市立大学医学部附属病院 老年内科・神経内科教授) 安野史彦 (奈良県立医科大学付属病院 精神科准教授)
治験実施計画書識別番号	OAM80-01
開発のフェーズ	第2相
治験開始日	2010年9月8日 (最初の患者の同意日)
治験終了日	2018年3月14日 (最後の患者の検査・観察終了日)
治験実施医療機関	大阪市立大学医学部附属病院 奈良県立医科大学付属病院
プロトコル委員会	三木隆己 (大阪市立大学医学部附属病院 老年内科・神経内科教授) 朝田隆 (筑波大学医学部 教授) 金澤一郎 (国際医療福祉大学大学院 教授)
GCPの遵守の陳述	本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」を遵守して実施した。
報告書作成日	2020年5月24日

2. 目次

1. 標題ページ	2
2. 目次	3
3. 略号及び用語の定義	5
4. 緒言	7
5. 試験方法	9
5.1 治験の標題	9
5.2 治験責任医師	9
5.3 治験実施医療機関	9
5.4 治験期間	9
5.5 開発のフェーズ	9
5.6 目的	9
5.7 治験のデザイン	9
5.8 治験方法	9
5.9 被験者数（計画時及び解析時）	9
5.10 診断及び組み入れ基準	9
5.11 治験薬	11
5.11.1 治験薬提供者	11
5.11.2 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	11
5.11.3 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号	11
5.11.4 治験薬の包装形態	11
5.11.5 投与方法、投与量	11
5.11.6 治療期間	11
5.12 併用薬・療法	11
5.12.1 併用可能薬・療法	11
5.12.2 併用禁止薬・療法	12
5.13 観察・検査項目	12
5.14 評価基準	13
5.14.1 有効性	13
5.14.2 安全性	14
5.15 統計手法	14
5.15.1 有効性	14
5.15.2 安全性	15
6. 試験結果	16
6.1 被験者の内訳及び解析したデータセット	16
6.2 被験者の背景	17
6.3 治験薬の暴露状況	19
6.3.1 服薬日数	19
6.3.2 服薬率	19
6.4 有効性の結果	20
6.4.1 主要評価項目	20
6.4.2 副次評価項目	26
6.5 安全性の結果	28
6.5.1 有害事象	28

6.5.2 副作用	30
6.5.3 臨床検査	31
6.5.4 体重	33
7. 考察と全般的結論	34
8. 本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ	37
8.1 被験者の内訳	37
8.2 被験者の背景	39
8.3 治験薬の暴露状況	42
8.4 有効性データ	43
8.4.1 主要評価項目	43
8.4.2 副次評価項目	51
8.5 安全性データ	52
8.5.1 有害事象	52
8.5.2 臨床検査	54
9. 引用文献	エラー! ブックマークが定義されていません。

3. 略号及び用語の定義

略語	省略しない表現	日本語または定義
Ach	Acetylcholine	アセチルコリン
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADAS-cog	Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale	アルツハイマー病の認知機能障害を評価する下位尺度
ADAS-Jcog	Alzheimer's disease assessment scale-cognitive component- Japanese version	ADAS-cog の日本語版
ADCS-ADL	Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living	アルツハイマー病の日常生活動作を評価する尺度
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APP Tg	Amyloid precursor protein transgenic	APP トランスジェニック
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATRA	All-trans retinoic acid	オールトランスレチノイン酸
Behave-AD	Behavioral pathology in Alzheimer's disease	異常行動、精神症状を評価する CIBIC-plus の下位尺度
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
ChAT	Choline acetyltransferase	コリンアセチルトランスフェラーゼ
CIBIC-plus	Clinician's interview-based impression of change plus caregiver input	認知症の全般的な臨床症状の変化を評価するための尺度
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
DAD	Disability assessment for dementia	日常生活動作を評価する CIBIC-plus の下位尺度
EAE	Experimental autoimmune encephalomyelitis	実験的自己免疫性脳脊髄炎
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ -GTP	γ - glutamyltransferase	ガンマグルトミルトランスフェラーゼ
HDL	High density lipoprotein cholesterol	HDL コレステロール
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
INF- γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	Low density lipoprotein cholesterol	LDL コレステロール
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MENFIS	Mental function impairment scale	認知機能・精神機能を評価する CIBIC-plus の下位尺度
NINCDA-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke & the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	アルツハイマー病診断基準を作成した米国の研究班
MMP	Matrix metalloproteinase	マトリックスメタロプロテアーゼ
MMSE	Mini-mental state examination	認知障害の重症度を評価するための精神状態短時間検査
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
mRNA	messenger RNA	メッセンジャーRNA
略語	省略しない表現	日本語または定義
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
NASIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAM80	-	タミバロテン

PPT	Press through package	圧迫包装
PT	Preferred term	基本語
REM	Rapid eye movement	レム睡眠
SAM	Senescence-accelerated mouse	老化促進モデルマウス
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SOC	System organ class	器官別大分類
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TNF- α	Tumor necrosis factor- α	腫瘍壊死因子
TP	Total protein	総蛋白
VACHT	Vesicular acetylcholine transporter	小胞アセチルコリントランスポーター

4. 緒言

社会の高齢化に従って、本邦における認知症患者は急増しており、その過半数を占めるアルツハイマー型認知症(AD)の治療法の確立は全世界的な課題である。ADの治療薬としては、現在アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が使用されているが、これは神経系の賦活により認知症状を改善するという作用であり、AD病態や進行そのものを直すものではないため、ADの根本治療薬は未だない。ADの根本原因としては、現在有力な仮説として、アミロイド β の蓄積があげられ、それに基づく薬剤の開発が盛んである。ただし、最近の臨床結果より、ワクチンによるアミロイド β の除去によっても、神経変性の進行を抑えられないことを示唆する報告もある。アミロイド β の蓄積に関連して、その神経周辺の免疫や神経保護に関する状況がADの症状進行に関与していることも示唆されつつある。これらにより、ADの根本治療のためには新たなアプローチも必要と認識されつつあり、薬剤開発が緊急に望まれている。

タミバロテンは、合成レチノイドに分類される非天然型の化合物である。レチノイドとは、核内受容体スーパーファミリーに属するレチノイン酸受容体(RAR)及びレチノイドX受容体(RXR)のリガンドの総称である。ビタミンAの活性本体であるレチノイン酸の一つであるトレチノイン(ATRA: All-Trans Retinoic Acid)は代表的な天然のレチノイドであり、神経細胞などの分化、増殖、形態形成制御、免疫調整などを司る生命維持にとって必須の物質である。

ATRAが、RARサブタイプ α 、 β 、 γ に、またATRAが体内で変換した13-cis RAはRXRの各サブタイプにも非選択的に結合するのに対し、タミバロテンはRARの α 及び β にのみ結合するRARのアゴニストである。タミバロテンは、ATRAと同様にRARに結合することにより、種々の遺伝子の転写の制御を通じて多彩な、しかしATRAより限定的な、生理活性を示すと考えられている。

古くからビタミンA欠乏ではアミロイド β を増加させ、レチノイン酸がそれを抑えることが知られている。ADのモデル動物としてしばしば用いられるAPP Tgマウスは、アミロイド β 前駆蛋白の特定位置に変異の加えられたAPPを高発現し、アミロイド β を蓄積する。レチノイン酸投与により、APP/PS1ダブルトランスジェニックマウスにおいてアミロイド β が減少し、アミロイド β 周辺のマクログリア、アストロサイトの活性を抑制した。本薬タミバロテン経口投与によっても、APP Tgマウスにおいて不溶性アミロイド β 42が減少した。

ここで見られるように、レチノイドは、アミロイド β を抑制すると共に免疫にも深く関与する。ADでは、アミロイド β 周辺の炎症が障害の増悪化に深く関与している可能性がある。特にそうした2次炎症の重要な担い手である、プロスタグランジンE2や炎症性サイトカイン(IL-6など)やプロテアーゼ(MMP)の産生を、タミバロテンあるいはレチノイン酸は遺伝子レベルで阻害することが知られている。タミバロテンは、マウス骨芽様細胞株MC3T3-E1のIL-1 α 刺激によるIL-6産生を阻害した。

マウスの脳にLPSによる炎症によって引き起こしたドーパミン性ニューロンの細胞死が、タミバロテンの経口投与により抑制された。これは免疫抑制的な効果のほかに、タミバロテンによりBrain-derived neurotrophic factorの発現が回復されたことも効果を及ぼしていると考えられた。

自己免疫性の神経変性疾患である多発性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)や実験的自己免疫性脳脊髄炎(Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: EAE)においては、T細胞の分化やTh17及び制御性T細胞の関与は重要である。本剤はMSのモデルであるEAEに生命延長効果を示す事が報告されており、この機序としてTNF- α をはじめとした炎症性サイトカイン産生を抑制するためと推測されている。多発性硬化症のモデルであるラットのEAEに対して、タミバロテンはその症状を改善す

るとともに、炎症部位へのリンパ球などの浸潤を阻害し、IL-6、IFN- γ 、TNF- α 、mRNAの発現を抑制した。

さらには、神経の損傷や変性が起きたときには、RAR 受容体やレチノイド合成酵素の発現が増加することが知られており、また損傷時には、神経細胞ばかりでなく、グリア系細胞(アストログリア、ミクログリアなど)でもRAR α 、 β 遺伝子発現が増強する。ATRA はRAR β の存在下に、中枢神経保護作用や軸索伸張に対しても効果を示すことが知られている。外傷性の脊髄損傷モデルラットにおいて、タミバロテンの経口ないしは局所投与によって後肢運動機能障害の回復が早まり、また神経損傷の回復の程度が向上した。

これらの結果より、タミバロテンには神経変性や損傷によっておこる炎症の防止、さらには神経の再生への関与も期待される。

また、AD を含む認知症で、顕著な変化が見られる神経系であるアセチルコリン神経系は記憶・記憶・学習等に深く関係しており、特に、コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) やコリントランスポーター (ChT) 及びアセチルコリントランスポーター (VChT) はAD の早期から変化が見られる部位とされている。老化促進マウスSAMP8 は、種々のAD の病態を持つマウスであるが、ChAT やVChT の減少が起きる。これにタミバロテンを経口投与することにより、ChAT、VChT、及びアセチルコリン (Ach) が増加した。実際の行動や認知の挙動においても、タミバロテンは症状の改善を示すことが示されている。前出のSAMP8 マウスにおいては、REM 睡眠量の増加をもたらした。また、老化促進モデルマウスSAM は、学習記憶障害や低不安様の情動障害、また生体リズム異常を起こすことが知られているが、タミバロテンの投与により、低不安状態の回復を示す行動が見られた。また、ラットにスコポラミンを投与することによる記憶障害が、タミバロテン経口投与により、回復した。

このようにタミバロテンは、上記の通り、AD の症状に対し、アミロイド β 蓄積の抑制、損傷部位での2次炎症の軽減、自己免疫疾患における、Tヘルパー細胞の制御性T細胞への分化促進、神経の再生促進という薬理作用が想定でき、臨床へも効果が期待されると推察され、1、2その検証を行うために、24 週間投与の臨床試験を実施することとした。

5. 試験方法

5.1 試験の標題

タミバロテン(OAM80)のアルツハイマー型認知症に対する探索的臨床試験
【アルツハイマー型認知症を対象とした有効性と安全性の検討】

5.2 試験責任医師

三木隆己（大阪市立大学医学部附属病院 老年内科・神経内科教授）
安野史彦（奈良県立医科大学付属病院 精神科准教授）

5.3 試験実施医療機関

大阪市立大学医学部附属病院
奈良県立医科大学付属病院

5.4 試験期間

2010年9月8日～2018年3月14日

5.5 開発のフェーズ

第2相

5.6 目的

軽度及び中程度アルツハイマー型認知症(AD)の患者を対象として、OAM80 4mg のプラセボ群に対する有効性と安全性を検討する。

5.7 試験のデザイン

タミバロテン（OAM80）4mg/日投与群及びプラセボ群の2群による二重盲検無作為化群間比較試験

5.8 試験方法

軽度及び中程度アルツハイマー型認知症患者を対象に、OAM80 4mg またはプラセボを24週間投与し、投与終了後約12週目に後観察を行った。

5.9 被験者数（計画時及び解析時）

計画時：50例（OAM80 4mg/日投与群：プラセボ群＝2：1）

解析時：27例（OAM80 4mg/日投与群：18例、プラセボ群：9例）

5.10 診断及び組み入れ基準

アルツハイマー型認知症の患者であり、以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準に抵触しない患者を対象とした。

選択基準：

- (1) 日本語を母国語とし、NINCDS-ADRDA によるアルツハイマー型認知症の診断基準で Probable Alzheimer's Disease 以上に適合する患者
- (2) 同意取得前12 カ月以内の頭部画像診断(CT, MRI 等)でアルツハイマー型認知症の診断に一致する所見が認められ、その後脳血管障害を疑わせるエピソードがない患者。ただし、その間頭部画像診断を行っていない場合には同意取得後に検査し上記を確認した。
- (3) 軽度から中度のアルツハイマー型認知症 (MMSE 10-26)
- (4) 年齢が55 歳以上80 歳未満であること。
- (5) アリセプトを過去12 週間以上常用しており、治験中も同量で併用することが出来ること。
- (6) 女性の場合、閉経後であり閉経後2 年以上経過していること、または妊娠する可能性がないこと。
- (7) 男性の場合、治験薬投与中及び投与終了後6 ヶ月間避妊可能で今後パートナーの妊娠を希望しない男性患者であること。
- (8) 原則として在宅で生活し、介護者を伴っていること。ここで、介護者は、治験期間中同一人物であり、心身ともに健康で、週に最低10 時間以上被験者との接触があり、行動や日常生活動作に関して本治験に必要な情報が提供でき、観察期間中全ての診察に同行でき、薬物の管理と服薬の確認ができることが条件である。
- (9) 錠剤を粉砕せずに服用できること。
- (10) 治験への参加について、本人、代諾者及び介護者より同意の得られた患者

除外基準：

- (1) AD 以外の認知症をきたす疾患を合併している患者
- (2) AD 以外の脳神経または精神の疾患にかかった経歴のある患者
- (3) うつ病や薬物中毒症、あるいはその疑いのある患者
- (4) 生活機能が認知機能以外の要素により大きく障害されている患者
- (5) 治験期間中に介護施設へ入居が予想される患者（一時的な場合は除く）
- (6) 重篤な薬物アレルギー既往歴（ショック、アナフィラキシー様症状）のある患者
- (7) 重篤な心疾患、腎疾患、肝疾患、糖尿病を合併している患者
- (8) 明らかな感染症状（腹腔内膿瘍等）を有し、治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者
- (9) 治験期間中に予後に大きな影響を及ぼすと考えられる外科手術が予定されている患者
- (10) レチノイド製剤（ビタミンA 製剤、エトレチナート、トレチノイン）を投与中の患者、あるいはエトレチナートを過去に服用したことがある患者、あるいはビタミンA 過剰症の患者
- (11) 空腹時の血清トリグリセリド値が 400mg/dL を超える患者

5.11 治験薬

5.11.1 治験薬提供者

東光薬品工業株式会社

5.11.2 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

OAM80 2mg錠:1錠中に2mgのタミバロテンを含有する白色の素錠(直径7mm、厚さ3mm)

ロット番号:A265L、A265R、A261T

5.11.3 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

プラセボ錠:1錠中にタミバロテンを含有しない白色の素錠(直径7mm、厚さ3mm)

ロット番号:A135L、A125R、A022T

5.11.4 治験薬の包装形態

10錠シートのPTPシートで包装した。PTPシートをアルミピローに封入し、このピローを小箱に入れ、360錠/24週間分相当として1症例分とした。この小箱を6つ大箱に入れ、1組分(6症例)とした。

5.11.5 投与方法、投与量

OAM80 4mg(2mg錠を2錠)またはプラセボ(2錠)を1日1回朝食後に服用した。

5.11.6 治療期間

24週間 後観察12週間

5.12 併用薬・療法

5.12.1 併用可能薬・療法

以下の薬剤は併用可能としたが、一部の薬剤は併用に際して条件を付けて併用可能とした。

- (1) アリセプト(過去12週間以上常用しており、治験中も原則として同量で併用する)
- (2) コリン系薬剤:
コリン賦活剤(コリンエステラーゼ阻害剤、コリン作動薬)、抗コリン薬(中枢性)
ただし、過去12週間以上常用しており治験中も原則として同量で併用する。
- (3) メマリー
ただし、過去12週間以上常用しており治験中も原則として同量で併用。
- (4) 脳循環・代謝改善薬ただし、過去12週間以上常用しており治験中も原則として同量で併用。
- (5) 向精神薬(抗精神病薬、抗不安薬、抗うつ薬、気分安定薬)
ただし、過去12週間以上常用している場合に治験中も継続して使用することができる。
治験期間中あらたに投与する場合には、短期間の使用とし、評価日前日及び評価日は使用しないこと。
- (6) 睡眠導入剤
ただし、過去12週間以上常用しており治験中も原則として同量で併用する。治験期間

中あらたに投与する場合には、頓服とし、評価日前日は使用しないこと。

(7) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)

ただし、過去 12 週間以上常用しており治験中も原則として同量で併用する。

また、4 週間以内の短期間使用又は頓用であれば併用可能とする。

ただし、外用 (貼付剤、塗り薬、坐剤) であれば、適宜使用可能とする。

(8) 高用量ビタミン E (用量：承認用量の 2 倍を超えた量)、エストロゲン系薬剤、イチョウ葉エキス

ただし、過去 12 週間以上常用しており治験中も原則として同量で併用する。

(9) ビタミン剤をはじめとするサプリメント。ただし、ビタミン A 製剤を除く。(高用量ビタミン E (用量：承認用量の 2 倍を超えた量) については、(8) を参照)

(10) リハビリテーションただし、治験以前より行なっており、同程度の内容を継続する場合は可とする。

5.12.2 併用禁止薬・療法

(1) レチノイド製剤 (ビタミン A 製剤、エトレチナート、トレチノイン)

(2) 他の治験薬、臨床試験薬 (治験前 12 週間及び治験中禁止とした。)

(3) AD の適応外使用薬

(4) 予後に大きな影響を及ぼすと考えられる外科手術

5.13 観察・検査項目

表 5.13.1 治験スケジュールに従った。

血液検査項目：

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ -GTP、CK、血清アミラーゼ、BUN、クレアチニン、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド、血糖

尿検査項目：

蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン

5.14.2 安全性

治験期間中に観察された自覚症状・他覚所見及び臨床検査値から、有害事象及び副作用の発現頻度を評価した。

5.15 統計手法

5.15.1 有効性

5.15.1.1 解析対象集団

最大の解析対象集団（Full Analysis Set ; FAS）：

ランダム化された被験者のうち、治験薬を1回以上服薬し、治験薬投与後の有効性データが少なくとも1つは利用可能な症例の集団

5.15.1.2 解析方法

5.15.1.2.1 主要評価項目

以下の項目について、時点ごとの変化量の治療間差（OAM80-プラセボ）の区間推定を混合効果モデルを用いて行った。また、経時的に同一被験者を観察することに起因するデータの相関関係を考慮するため、混合効果モデルを用い、被験薬群とプラセボ群との群間比較を行った。なお、本治験は探索的な治験であるため、多重性は考慮しなかった。

- (1) ADAS-Jcog
- (2) MMSE
- (3) CBIC-plus
- (4) ADCS-ADL

ADAS-Jcog については、奈良県立医科大学付属病院では ADAS-cog で評価されたため、表 5.15.1.2.1.1 に示すルールに従い奈良県立医科大学付属病院のデータを変換し、大阪市立大学医学部付属病院のデータと統合し ADAS-Jcog（統合）として集計した。

表 5.15.1.2.1.1 Cog のデータから J-Cog への変換方法

Jcogの項目番号	Cogの項目番号	Cogのデータ(val)からの変換方法
1	1	val(変換なし)
2	12	val(変換なし)
3	10	val(変換なし)
4	11	val(変換なし)
5	2	5 - val
6	5	if $0 \leq val \leq 2$ then 0 else if $3 \leq val \leq 5$ then 1 else if $6 \leq val \leq 8$ then 2 else if $9 \leq val \leq 11$ then 3 else if $12 \leq val \leq 14$ then 4 elase 5
7	3	4 - val
8	6	5 - val
9	7	8 - val
10	8	val(変換なし)
11	9	val(変換なし)

CIBIC-plus は、日常生活動作、精神症状及び中核症状を DAD(Disability Assessment for Dementia)、Behave-AD(Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)、MENFIS (Mental Function Impairment Scale) の 3 つの下位尺度で評価し、各評価時点で、全般的臨床症状のベースラインからの変化を 7 段階（1.大幅な改善、2.中程度の改善、3.若干の改善、4.症状の変化なし、5.若干の悪化、6.中程度の悪化、7.大幅な悪化）で評価するが、本治験では 7 段階での評価が入手できなかったため、3 つの下位尺度で評価した。

5.15.1.2.2 副次評価項目

皮質アミロイド集積値は、実測値及び投与開始時からの変化率を要約した。

5.15.2 安全性

5.15.2.1 解析対象集団

安全性解析対象集団（Safety Analysis Set ; SAS）：

ランダム化された被験者のうち、治験薬を 1 回以上服薬し、治験薬投与後の安全性データが少なくとも 1 つは利用可能な症例の集団

5.15.2.2 解析方法

本治験で報告された有害事象は MedDRA version 23.0 にて読み替えた。有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象(副作用)について発現率を算出し、器官別大分類(SOC)で分類した集計も行った。

臨床検査値は、評価時点ごとに実測値、投与開始時からの変化量、前回からの変化量について要約統計量を算出し、t 検定を用いてプラセボ群及び OAM80 群間の比較を行った。本治験は探索的な治験であるため、多重性は考慮しなかった。

6. 試験結果

6.1 被験者の内訳及び解析したデータセット

被験者の内訳を表 6.1.1、CONSORT Flow Diagram を図 6.1.1 に示す。

大阪市立大学医学部附属病院の被験者の内訳を表 8.1.1、CONSORT Flow Diagram を図 8.1.1 に、奈良県立医科大学附属病院の被験者の内訳を表 8.1.2、CONSORT Flow Diagram を図 8.1.2 に示す。

スクリーニングにより組み入れ基準を満たしたと判断された 27 例がランダム化された (OAM80 群 : 18 例、プラセボ群 : 9 例)。このうち 18 例が治験を完了し、9 例が治験を中止した。中止した被験者の割合は、OAM80 群 (38.9%) がプラセボ群 (22.2%) よりやや高かった。プラセボ群と比較して AOM80 群で多かった中止理由は、「重篤な有害事象」 (28.6%) 及び「原疾患の悪化」 (14.3%) であった。

ランダム化された 27 例のうち、有効性及び安全性の解析から除外した症例はなく、FAS 及び SAS はいずれも 27 例 (プラセボ : 9 例、OAM80 : 18 例) であった。

表 6.1.1 被験者の内訳

	OAM80	プラセボ	合計
ランダム化された被験者	18	9	27
治験薬を投与された被験者	18	9	27
完了した被験者	11 (61.1%)	7 (77.8%)	18 (66.7%)
中止した被験者	7 (38.9%)	2 (22.2%)	9 (33.3%)
中止理由(重複あり)			
治験責任医師の判断	3 (42.9%)	1 (50.0%)	4 (44.4%)
被験者からの申し入れ	3 (42.9%)	1 (50.0%)	4 (44.4%)
重篤な有害事象	2 (28.6%)		2 (22.2%)
原疾患の悪化	1 (14.3%)		1 (11.1%)

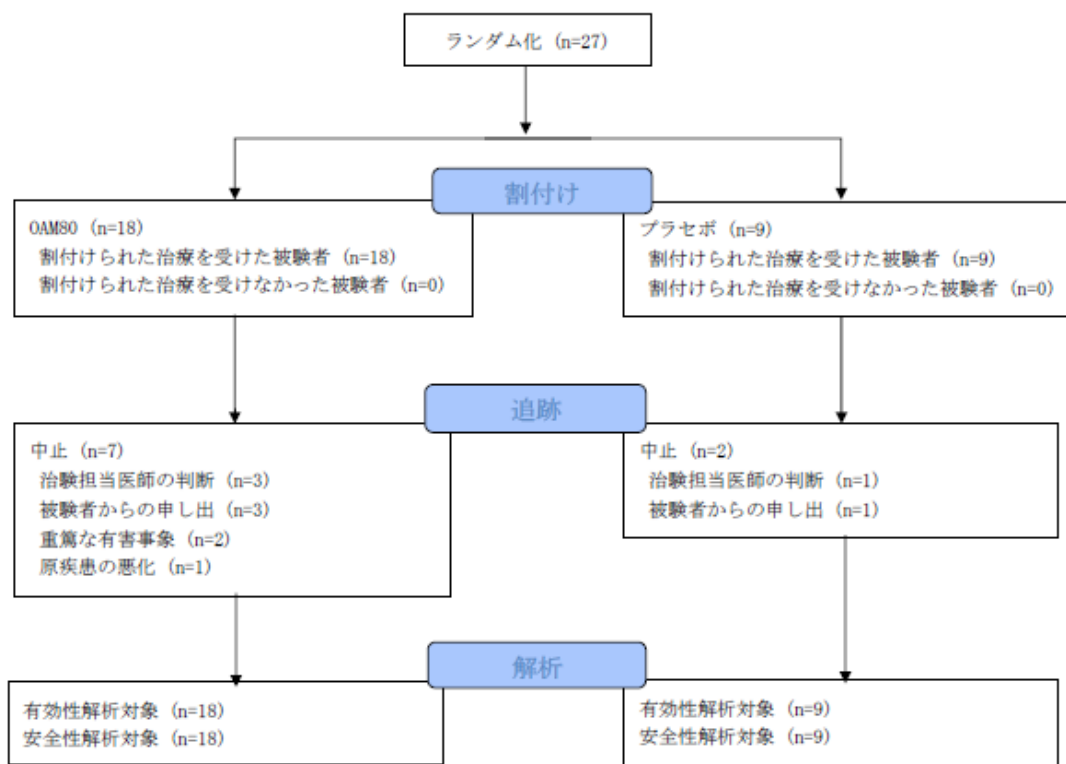


図 6.1.1 CONSORT Flow Diagram

6.2 被験者の背景

被験者の背景を表 6.2.1、被験者ごとの背景を表 8.2.1 に示す。

大阪市立大学医学部附属病院の被験者の背景を表 8.2.2、奈良県立医科大学附属病院の被験者の背景を表 8.2.3 に示す。

年齢の中央値は、合計で 73 歳（56–79 歳）であり、65 歳以上の被験者が約 90%を占めた。性別は女性が 74.1%を占めた。体重の中央値は 52 kg（32-63 kg）であった。AD 発症からの期間は 1 年以上 3 年未満が約半数であった。全例が本治験に入る前からドネペジルによる治療を受けており、さらに 3 例がメマンチン、5 例が抑肝散を併用していた。治験期間中もこれらの前治療薬は全例に継続して併用されていた。ベースラインの MMSE の中央値は 21 点（12-26 点）で、ベースラインの MMSE が 15 点を超える被験者の割合は 84.6%であった。

OAM80 群で介護者として配偶者の割合がプラセボ群よりも多かった（82.4% vs 44.4%）以外にはいずれの項目にも投与群間で不均衡は認められなかった。

表 6.2.1 被験者の背景

背景因子	OAM80 (N=18)	プラセボ (N=9)	合計 (N=27)
年齢 (歳)			
Mean (SD)	71.6 (5.7)	72.7 (5.6)	71.9 (5.6)
Median (Range)	74 (61-79)	73 (56-79)	73 (56-79)
年齢区分 n(%)			
<65	2 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (11.1%)
65 - <70	3 (15.7%)	1 (11.1%)	4 (14.8%)
70 - <75	7 (38.9%)	4 (44.4%)	11 (40.7%)
75 ≤	6 (33.3%)	3 (33.3%)	9 (33.3%)
性別 n(%)			
男性	5 (27.8%)	2 (22.2%)	7 (25.9%)
女性	13 (72.2%)	7 (77.8%)	20 (74.1%)
体重 (kg)			
Mean (SD)	50.6 (5.5)	51.2 (11.3)	50.8 (7.7)
Median (Range)	52 (41-59)	57 (32-63)	52 (32-63)
体重区分 n(%)			
<40		1 (11.1%)	1 (3.3%)
40 - <50	8 (44.4%)	3 (33.3%)	11 (40.7%)
50 - <60	10 (55.6%)	3 (33.3%)	13 (48.1%)
60 ≤		2 (22.2%)	2 (7.4%)
教育期間 (年)			
Mean (SD)	11.9 (2.4)	12.0 (2.6)	11.9 (2.4)
Median (Range)	12 (9-16)	12 (9-16)	12 (9-16)
介護者 n(%)			
配偶者	14 (82.4%)*	4 (44.4%)	18 (69.2%)**
子ども	2 (11.8%)*	5 (55.6%)	7 (26.9%)**
ヘルパー	1 (5.9%)*		1 (3.8%)**
介護者との同居 n(%)			
同居している	15 (88.2%)*	6 (66.7%)	21 (89.8%)**
同居していない	2 (11.8%)*	3 (33.3%)	5 (19.2%)**
AD発症からの期間 (年) n(%)			
<1	2 (11.1%)	2 (22.2%)	4 (14.8%)
1 - <3	9 (50.0%)	4 (44.4%)	13 (48.1%)
3 - <5	2 (11.1%)	1 (11.1%)	3 (11.1%)
5 ≤	5 (27.8%)	2 (22.2%)	7 (25.9%)
前治療 n(%)			
あり	18 (100%)	9 (100%)	27 (100%)
ドネペジル	18	9	27
メマンチン	2	1	3
抑肝散	2	3	5
その他	3	2	5
併用薬 n(%)			
あり	18 (100%)	9 (100%)	27 (100%)
ドネペジル	18	9	27
メマンチン	2	1	3
抑肝散	2	3	5
その他	3	2	5
ベースラインのMMSE			
Mean (SD)	20.4 (3.5)*	20.1 (4.5)	20.3 (3.8)**
Median (Range)	21 (14-25)*	20 (12-26)	21 (12-26)**
≤15 n(%)	3 (17.6%)*	1 (11.1%)	4 (15.4%)**
>15 n(%)	14 (82.4%)*	8 (88.9%)	22 (84.6%)**

*: n=17、**: n=26

6.3 治験薬の暴露状況

6.3.1 服薬日数

服薬日数を表 6.3.1.1 及び図 6.3.1.1、被験者ごとの服薬日数を表 8.3.1 に示す。

服薬日数の中央値は OAM80 群、プラセボ群のいずれも 168 日で、いずれの群でも 70%以上の被験者が 150 日以上服薬していた。

表 6.3.1.1 服薬日数

	OAM80 (N=18)	プラセボ (N=9)
服薬日数(日)		
Mean (SD)	136.8 (54.4)	158.6 (20.3)
Median (Range)	168 (14-175)	168 (112-170)
<50日	2 (11.1%)	
50 - <100	3 (16.7%)	
100 - <150		2 (22.2%)
150 ≤	13 (72.2%)	7 (77.9%)

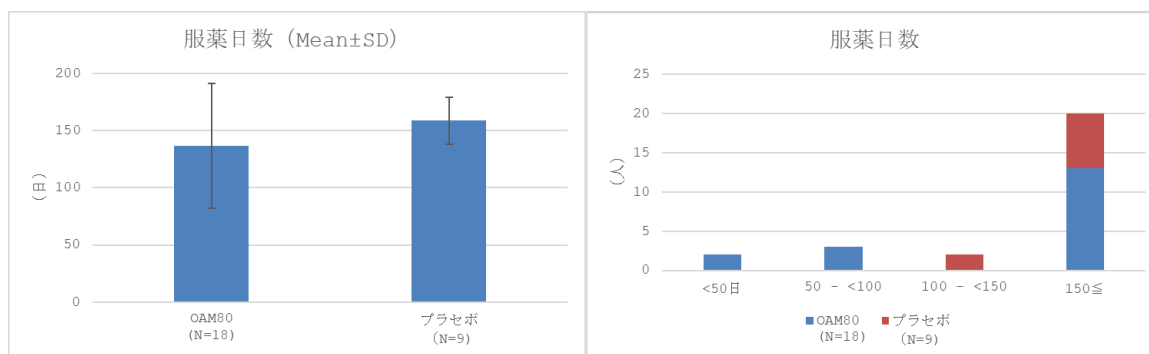


図 6.3.1.1 服薬日数

6.3.2 服薬率

服薬率を表 6.3.2.1、被験者ごとの服薬日数を表 8.3.1 に示す。

服薬率の中央値は OAM80 群 : 99.1%、プラセボ群 : 96.4%で、いずれの群でも 70%以上の被験者の服薬率が 90%以上であった。

表 6.3.2.1 服薬率

	OAM80	プラセボ
服薬率(%)		
Mean (SD)	91.4 (16.1)	93.4 (7.8)
Median (Range)	99.1 (41.2-100)	96.4 (77.4-100)
<80%	3 (16.7%)	1 (11.1%)
80 - <90	1 (5.6%)	1 (11.1%)
90 ≤	14 (77.8%)	7 (77.9%)
80 - <90	1 (5.6%)	1 (11.1%)
90 ≤	14 (77.8%)	7 (77.9%)

6.4 有効性の結果

6.4.1 主要評価項目

6.4.1.1 ADAS-Jcog

奈良県立医科大学付属病院では ADAS-cog で評価されたため、データを変換し、大阪市立大学医学部付属病院のデータと統合し ADAS-Jcog（統合）として集計した。

6.4.1.1.1 ADAS-Jcog（大阪市立大学医学部付属病院）

ADAS-Jcog の時点ごとの測定値を表 6.4.1.1.1.1 及び図 6.4.1.1.1.1、被験者ごとの ADAS-Jcog を表 8.4.1.1.1 に示す。

投与開始時の ADAS-Jcog の平均値は OAM80 群が 15.91、プラセボ群が 18.65 であった。12 週時点の投与開始時からの変化量の平均値は、OAM80 群：3.2、プラセボ群：2.25 であった。12 週後の両群間の変化量の差 (OAM80-プラセボ) 及びその 95%信頼区間は 0.95 (-3.77, 5.67) であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.682)。

表 6.4.1.1.1.1 ADAS-Jcog の時点ごとの測定値

時点ごとの測定値												
OAM80							プラセボ					
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
投与開始	7	15.91	9.1	15.4	5.3	33	4	18.65	2.1	18.35	16.6	21.3
12週	6	18.2	7.9	144.8	11.3	32.3	4	20.9	4.16	21.8	15.3	24.7
24週	5	19.06	11.2	16.6	7.3	36.4	3	20.9	6	20.7	15	27
後観察	3	17.53	6.28	20.7	10.3	21.6	3	20.53	9.07	15.6	15	31
中止時	1	17	-	17	17	17	-	-	-	-	-	-

時点ごとの変化量(各時点－ベースライン)												
OAM80							プラセボ					
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
12週	6	3.2	4.43	2	-1.1	10	4	2.25	4.49	3.15	-4	6.7
24週	5	2.12	3.53	1.7	-2.7	7	3	2.47	3.72	3.3	-1.6	5.7
後観察	3	3.87	3.11	5.3	0.3	6	3	2.1	6.58	-1.6	-1.8	9.7
中止時	1	-4.4	4.4	-4.4	-4.4	-4.4	-	-	-	-	-	-

時点ごとの変化量の治療間比較(OAM80－プラセボ)					
VISIT	変化量差 (OAM80－プラセボ)	95%信頼区間	標準誤差	p値	
12週	0.95	-3.77 5.67	2.294	0.682	
24週	0.155	-5.15 5.46	2.582	0.953	
後観察	2.233	-3.66 8.13	2.871	0.443	
中止時	-	-	-	-	

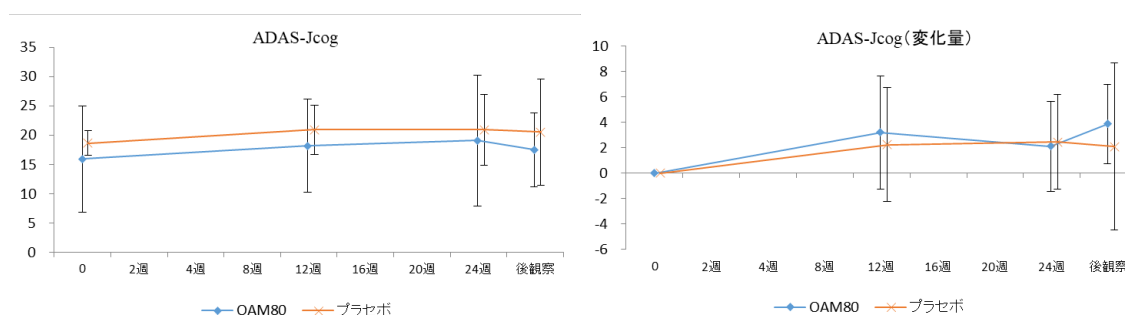


図 6.4.1.1.1.1 ADAS-Jcog の時点ごとの測定値

ADAS-Jcog の下位項目の推移を図 6.4.1.1.1.2 に示す。治験薬投与中、投与後に顕著な変化を示した下位項目や両群間で顕著な差を認めた下位項目は認められなかった。

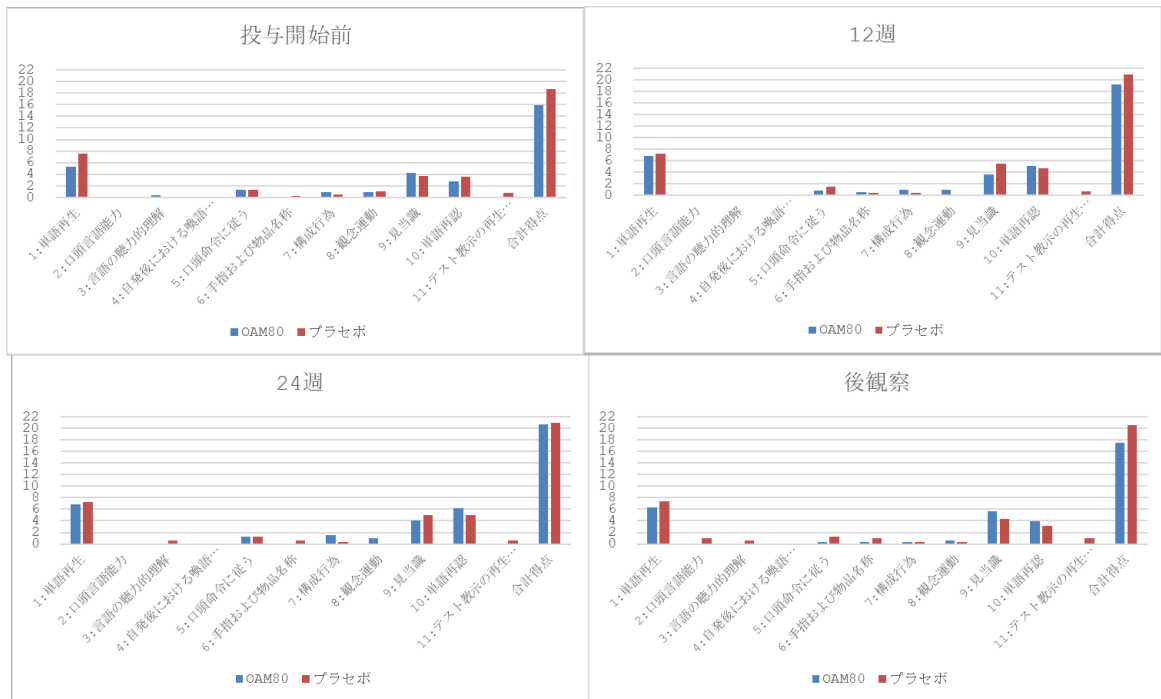


図 6.4.1.1.2 ADAS-Jcog の下位項目の推移

6.4.1.1.2 ADAS-Jcog (統合)

ADAS-Jcog (統合) の時点ごとの測定値を表 6.4.1.1.2.1 及び図 6.4.1.1.2.1 に示す。

投与開始時の ADAS-Jcog の平均値は OAM80 群が 20.17、プラセボ群が 22.92 であった。12 週時点の投与開始時からの変化量の平均値は、OAM80 群：2.60、プラセボ群：1.70 であった。

12 週後の両群間の変化量の差 (OAM80-プラセボ) 及びその 95%信頼区間は 0.932

(-1.91, 3.77) であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.5150)。

表 6.4.1.1.2.1 ADAS-Jcog (統合) の時点ごとの測定値

時点ごとの測定値												
		OAM80					プラセボ					
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
投与開始	16	20.17	7.68	21.70	5.3	33.0	9	22.92	5.95	21.30	16.6	36.3
12週	13	22.40	7.97	22.60	11.3	36.7	9	24.62	6.32	24.33	15.3	39.0
24週	12	23.77	9.21	22.63	7.3	36.4	7	24.62	5.40	27.00	15.0	31.0
後観察	13	24.41	6.59	24.67	10.3	38.7	8	24.49	7.16	24.00	15.0	36.3
中止時	4	21.17	3.04	21.83	17.0	24.0	1	18.00	-	18.00	18.0	18.0
時点ごとの変化量(各時点ーベースライン)												
		OAM80					プラセボ					
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
12週	13	2.60	3.93	1.48	-2.3	10.0	9	1.70	3.58	2.67	-4.0	6.7
24週	12	1.75	3.05	1.70	-2.7	7.0	7	1.39	4.50	2.00	-5.3	7.3
後観察	13	3.49	3.79	4.00	-2.3	10.7	8	1.12	4.32	-0.67	-2.0	9.7
中止時	4	-0.18	4.45	-1.17	-4.4	6.0	1	-6.33	-	-6.33	-6.3	-6.3
時点ごとの変化量の治療間比較(OAM80ープラセボ)												
VISIT	変化量差 (OAM80ープラセボ)		95%信頼区間		標準誤差	p値						
12週	0.932		-1.91 3.77		1.423	0.5150						
24週	0.836		-2.23 3.91		1.540	0.5890						
後観察	2.575		-0.35 5.5		1.464	0.0830						
中止時	5.469		-1.21 12.15		3.353	0.1071						

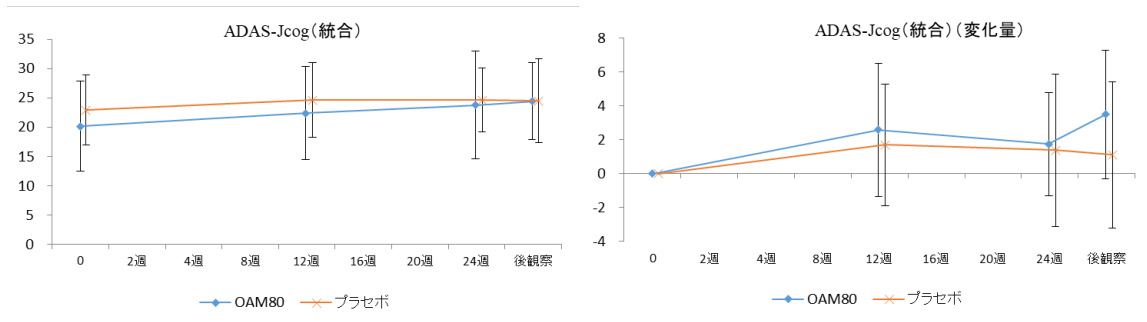


図 6.4.1.1.1 ADAS-Jcog (統合) の時点ごとの測定値

6.4.1.2 MMSE

MMSE の時点ごとの測定値を表 6.4.1.2.1 及び図 6.4.1.2.1、被験者ごとの MMSE を表 8.4.1.2.1 に示す。

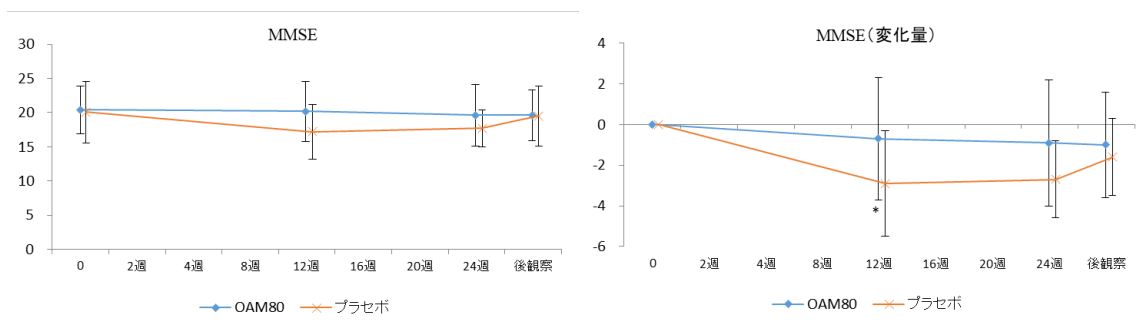
投与開始時の MMSE の平均値は OAM80 群が 20.4、プラセボ群が 20.1 であった。12 週時点の投与開始時からの変化量の平均値は、OAM80 群：-0.7、プラセボ群：-2.9 であった。両群間の変化量の差 (OAM80-プラセボ) 及びその 95%信頼区間は 2.203 (0.19, 4.22) であり、プラセボ群の変化量が有意に大きかった ($p=0.0327$)。

表 6.4.1.2.1 MMSE の時点ごとの測定値

各時点-ベースライン													
		OAM80					プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Mn	Max	n	Mean	SD	Median	Mn	Max	
投与開始	17	20.4	3.5	21	14	25	9	20.1	4.5	20	12	26	
12週	13	20.2	4.4	21	10	25	9	17.2	4	18	10	22	
24週	12	19.6	4.5	19	12	29	7	17.7	2.7	18	13	21	
後観察	12	19.6	3.7	20	13	26	8	19.5	4.4	20.5	12	24	
中止時	4	22.8	2.5	24	19	24	2	24		24	24	24	

時点ごとの変化量(各時点-ベースライン)													
		OAM80					プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Mn	Max	n	Mean	SD	Median	Mn	Max	
12週	13	-0.7	3	0	-6	3	9	-2.9	2.6	-2	-7	0	
24週	12	-0.9	3.1	-2	-5	5	7	-2.7	1.9	-3	-5	0	
後観察	12	-1	2.6	-0.5	-5	3	8	-1.6	1.9	-1	-6	0	
中止時	4	3.8	4.8	4	-2	9	2	-2		-2	-2	-2	

時点ごとの変化量の治療間比較(OAM80-プラセボ)						
VISIT	変化量差 (OAM80-プラセボ)	95%信頼区間	標準誤差	p値		
12週	2.203	0.19 4.22	1.011	0.0327		
24週	1.793	-0.39 3.97	1.094	0.1055		
後観察	0.568	-1.53 2.67	1.055	0.592		
中止時	4.871	0.04 9.7	2.425	0.048		



* : 混合効果モデル $p<0.05$

図 6.4.1.2.1 MMSE の時点ごとの測定値

6.4.1.3 CIBIC-plus

CIBIC-plusの時点ごとの測定値を表6.4.1.3.1、図6.4.1.3.1、CIBIC-plusの質問内容を表8.4.1.3.1、被験者ごとのCIBIC-plusを表8.4.1.3.2~4に示す。

投与開始時の平均値は、DADはOAM80群：31.6、プラセボ群：29.6、Behave-ADはOAM80群：3.9、プラセボ群：4.1、MENFISはOAM80群：19.7、プラセボ群：21.4であった。12週時点の投与開始時からの変化量の平均値は、DADはOAM80群：-0.2、プラセボ群：1.6、Behave-ADはOAM80群：1.3、プラセボ群：0.9、MENFISはOAM80群：1.3、プラセボ群：1.2であった。両群間の変化量の差(OAM80-プラセボ)及びその95%信頼区間は、DADは-1.71 (-4.24, 0.82)、Behave-ADは0.378 (-1.68, 2.43)、MENFISは-0.116 (-3.45, 3.21)であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった($p=0.1823$ 、 0.7153 、 0.9445)。

表 6.4.1.3.1 CIBIC-plus の時点ごとの測定値

時点ごとの測定値												
DAD(Disability Assessment for Dementia)												
OAM80						プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
投与開始	17	31.6	8.2	34	12	40	9	29.6	7	32	20	38
12週	13	32.8	7.8	34	9	39	9	31.1	5.7	32	24	40
24週	12	30.3	6.2	31.5	15	40	7	29.6	6.2	28	21	38
後観察	13	31.8	5.9	35	12	38	8	29.6	5.9	31.5	19	37
中止時	4	27.5	6.4	30	12	38	2	24.5	6.4	20	20	29
Behave-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)												
OAM80						プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
投与開始	17	3.9	4.6	2	0	18	9	4.1	4.7	2	0	14
12週	13	5.1	7.1	2	1	27	9	5	4.8	3	1	16
24週	12	4.2	5	2.5	0	17	7	3.6	2.6	3	1	9
後観察	13	3.9	7	1	0	26	8	2.9	3.3	2	9	9
中止時	4	3	3.6	2	0	8	2	11.5	13.4	11.5	2	21
MENFIS (Mental Function Impairment Scale)												
OAM80						プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
投与開始	17	19.7	7.8	19	8	35	9	21.4	9.4	23	10	33
12週	13	19.9	7.3	19	6	32	9	22.7	12.1	22	9	45
24週	12	22.7	7.5	24	8	35	7	23.1	19.7	18	13	43
後観察	13	19.4	7.7	19	8	33	8	22.8	19.6	20	12	43
中止時	4	20.8	11.4	18.5	11	35	1	20	-	20	20	20
時点ごとの変化量(各時点－ベースライン)												
DAD(Disability Assessment for Dementia)												
OAM80						プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
12週	13	-0.2	3.4	0	-9	4	9	1.6	2	2	-2	4
24週	12	-2.2	3.7	-2	-12	2	7	-1	3.7	-2	-6	3
後観察	13	-1.5	4.3	-1	-13	4	8	-1.1	3.6	-0.5	-6	4
中止時	4	0.5	1.7	0	-1	3	2	-1.5	2.1	-1.5	-3	0
Behave-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)												
OAM80						プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
12週	13	1.3	3.3	1	-4	9	9	0.9	1.6	1	-1	4
24週	12	0.3	3.8	0	-8	6	7	0.6	1.9	1	-2	3
後観察	13	0.1	2.8	0	-3	8	8	0	1.7	-0.5	-2	3
中止時	4	-1.2	2.5	0	-5	0	2	3.5	4.9	3.5	0	7
MENFIS (Mental Function Impairment Scale)												
OAM80						プラセボ						
VISIT	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
12週	13	1.3	3.7	2	-6	7	9	1.2	5.1	-1	-5	13
24週	12	3.2	3.9	2	-4	11	7	3.6	5.3	3	-5	11
後観察	13	0.7	4.7	0	-6	9	8	2.8	6.3	4	-8	11
中止時	4	-2.5	3	-2	-6	0	1	-3	-	-3	-3	-3
時点ごとの変化量の治療間比較(OAM80－プラセボ)												
DAD(Disability Assessment for Dementia)												
VISIT	変化量差 (OAM80－プラセボ)	95%信頼区間		標準誤差	p値							
12週	-1.71	-4.24	0.82	1.269	0.1823							
24週	-1.385	-4.12	1.35	1.376	0.317							
後観察	-0.445	-3.05	2.16	1.307	0.7346							
中止時	2.192	-2.59	6.97	2.405	0.3647							
Behave-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)												
VISIT	変化量差 (OAM80－プラセボ)	95%信頼区間		標準誤差	p値							
12週	0.378	-1.68	2.43	1.031	0.7153							
24週	-0.197	-2.42	2.03	1.118	0.8607							
後観察	0.12	-2	2.24	1.063	0.91							
中止時	-4.804	-8.7	-0.9	1.961	0.0164							
MENFIS (Mental Function Impairment Scale)												
VISIT	変化量差 (OAM80－プラセボ)	95%信頼区間		標準誤差	p値							
12週	-0.116	-3.45	3.21	1.665	0.9445							
24週	-0.288	-3.85	3.27	1.786	0.8722							
後観察	-1.705	-5.12	1.71	1.708	0.3219							
中止時	-0.694	-8.2	6.82	3.773	0.8546							

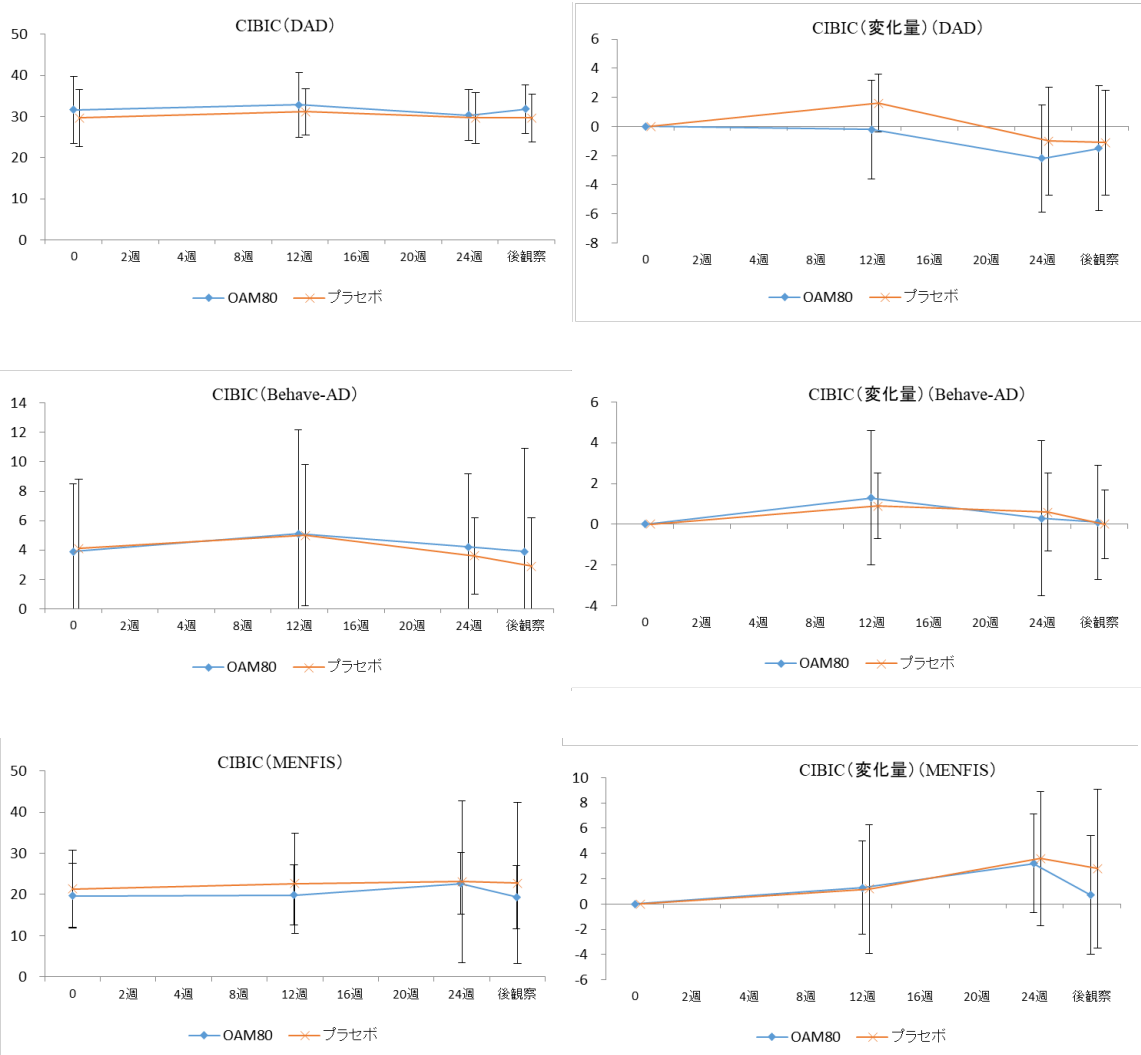


図 6.4.1.3.1 CIBIC-plus の時点ごとの測定値

6.4.1.4 ADCS-ADL

ADCS-ADL の時点ごとの測定値を表 6.4.1.4.1 及び図 6.4.1.4.1、ADCS-ADL の質問内容を表 8.4.1.4.1、被験者ごとの ADCS-ADL を表 8.4.1.4.2 に示す。

投与開始時の ADCS-ADL の平均値は OAM80 群が 62.5、プラセボ群が 56.2 であった。12 週時点の投与開始時からの変化量の平均値は、OAM80 群：-1.4、プラセボ群：0.3 であった。12 週後の両群間の変化量の差（OAM80-プラセボ）及びその 95%信頼区間は-1.464 (-5.73, 2.81) であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.4968)。

表 6.4.1.4.1 ADCS-ADL の時点ごとの測定値

時点ごとの測定値												
VISIT	n	OAM80					プラセボ					
		Mean	SD	Median	Mn	Max	Mean	SD	Median	Mn	Max	
投与開始	18	62.5	10.9	65.5	37	77	9	58.2	7.4	57	49	71
12週	14	63	9.7	63.5	44	77	9	58.6	6.7	59	49	68
24週	13	60.2	12	64	37	77	7	58.7	8.4	54	49	70
後観察	14	63.1	13.1	69.5	38	77	8	57.1	8.6	56	45	72
中止時	4	57.8	16.6	58.5	39	75	2	56	5.7	56	52	60

時点ごとの変化量(ベースライン-各時点)												
VISIT	n	OAM80					プラセボ					
		Mean	SD	Median	Mn	Max	Mean	SD	Median	Mn	Max	
12週	14	-1.4	3.9	0	-9	3	9	0.3	3.2	1	-5	5
24週	13	-4	6.3	-3	-16	3	7	-1.1	4.8	-2	-8	6
後観察	14	-1.3	8	0	-17	9	8	-1.5	7.6	-4	-12	8
中止時	4	2	2.8	1	0	6	2	3.5	9.2	3.5	-3	10

時点ごとの変化量の治療間比較(OAM80-プラセボ)					
VISIT	変化量差 (OAM80-プラセボ)	95%信頼区間	標準誤差	p値	
12週	-1.464	-5.73 2.81	2.144	0.4968	
24週	-2.868	-7.5 1.77	2.33	0.2219	
後観察	-0.09	-4.49 4.31	2.213	0.9677	
中止時	-1.813	-10.1 6.48	4.171	0.6649	

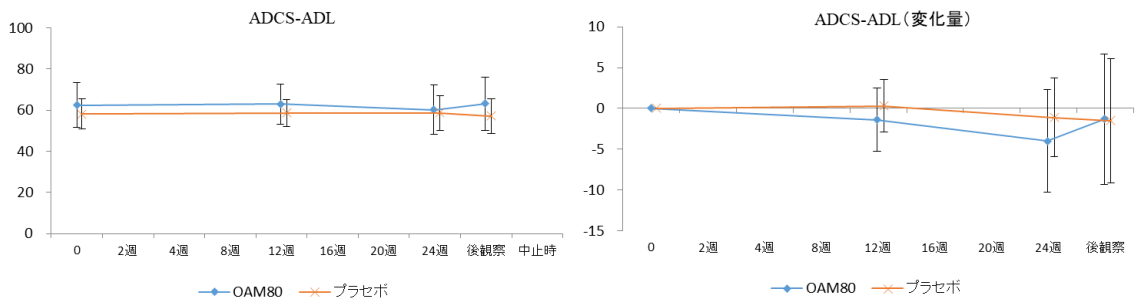


図 6.4.1.4.1 ADCS-ADL の時点ごとの測定値

6.4.2 副次評価項目

6.4.2.1 頭部画像診断

治験薬投与前後で画像診断結果が得られた7例（OAM80群3例、プラセボ群：4例）の成績を表6.4.2.1.1に示す。

OAM80群では、投与前後で変化が認められた例はなかったが、プラセボ群では、脳室拡大が中等度から軽度、PVLPHVが軽度から中等度へ変化した例がそれぞれ1例であった。

表 6.4.2.1.1 治験薬投与前後の画像診断

薬剤	被験者識別コード	時期	投与前からの日数	撮像法	脳室拡大	脳溝拡大	脳萎縮	PVLPHV
OAM80	OAM-08	投与前		MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
		投与後	245	MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
	OAM-10	投与前		MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
		投与後	273	MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
OAM-11	投与前		MRI	中等度	中等度	中等度	軽度	
	投与後	273	MRI	中等度	中等度	中等度	軽度	
プラセボ	OA-002	投与前		CT	中等度	軽度	中等度	軽度
		投与後	325	MRI	軽度	軽度	中等度	軽度
	OAM-07	投与前		MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
		投与後	273	MRI	中等度	中等度	中等度	中等度
	OAM-12	投与前		MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
		投与後	252	MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
	OAM-14	投与前		MRI	中等度	中等度	中等度	軽度
		投与後	189	MRI	中等度	中等度	中等度	軽度

6.4.2.2 皮質アミロイド集積値（奈良県立医科大学付属病院）

MRI-PIB-PET により測定した治験薬投与前後の皮質アミロイド集積値及び変化率を表 6.4.2.2.1、被験者ごとの皮質アミロイド集積値を図 6.4.2.2.1、被験者ごとの皮質アミロイド集積値変化率を図 6.4.2.2.2、被験者ごとの皮質アミロイド集積値を表 8.4.2.1.1 に示す。OAM80 群では 8 例中 3 例、プラセボ群では 5 例中 4 例が低下した。OAM80 群及びプラセボ群のそれぞれ 1 例において著明な皮質アミロイド集積値の低下が認められた。

表 6.4.2.2.1 治験薬投与前後の皮質アミロイド集積値及び変化率

項目	OAM80 (N=8)		プラセボ (N=5)		
	Mean (SD)	Median (Range)	Mean (SD)	Median (Range)	
皮質アミロイド集積値	治験薬投与前	1.17 (0.26)	1.03 (0.97, 1.64)	1.40 (0.29)	1.36 (0.99, 1.74)
	治験薬投与後	1.10 (0.23)	1.10 (0.77, 1.48)	1.18 (0.39)	1.21 (0.66, 1.70)
皮質アミロイド集積値変化率(%)	-2.6 (22.2)	1.0 (-49.0, 25.0)	-13.6 (26.1)	-2.0 (-59.0, 6.0)	

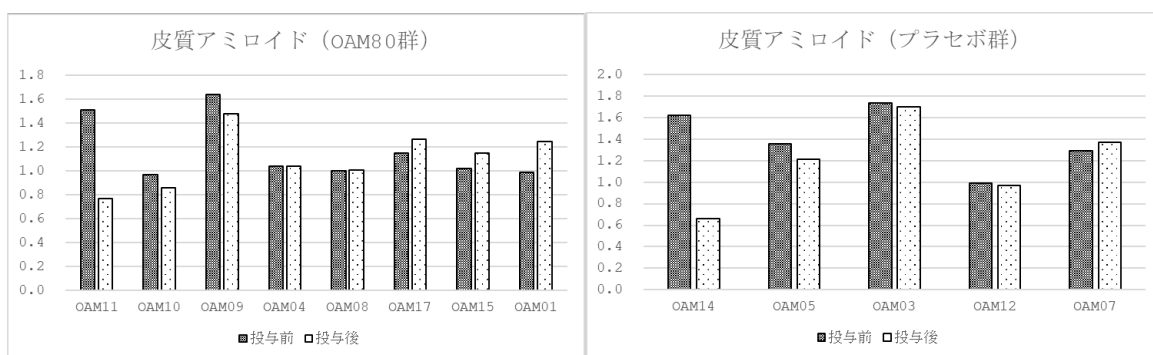


図 6.4.2.2.1 被験者ごとの皮質アミロイド集積値

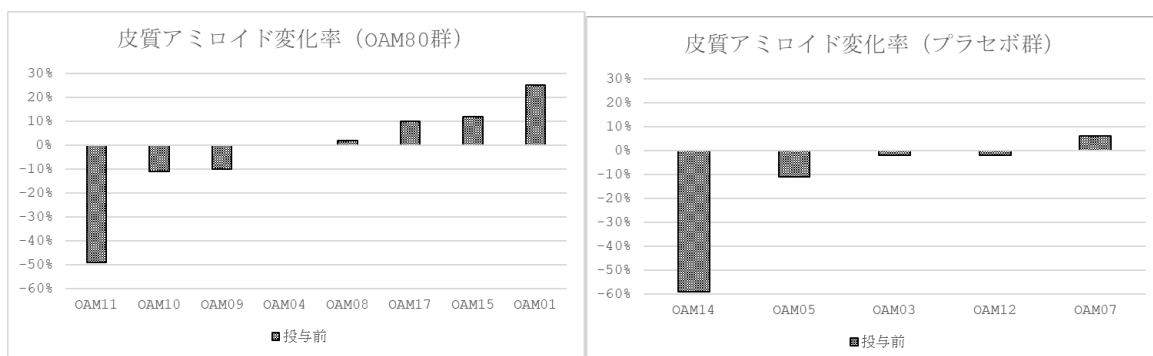


図 6.4.2.2.2 被験者ごとの皮質アミロイド集積値変化率

6.5 安全性の結果

6.5.1 有害事象

6.5.1.1 有害事象の要約

有害事象の要約を表 6.5.1.1.1、被験者ごとの有害事象を表 8.5.1.1（大阪市立大学医学部附属病院）、表 8.5.1.2（奈良県立医科大学附属病院）に示す。

有害事象発現例数、副作用発現例数、治験薬の投与中止に至った有害事象発現例数のいずれも両群間に差は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、OAM80 群では、7 例に 10 件（肝機能異常が 2 件、低カリウム血症、混迷、脳出血、嘔吐、血中アルカリホスファターゼ増加、そう痒症、冠動脈狭窄、びまん性脱毛症が各 1 件）、プラセボ群では 3 例に 7 件（尿路感染、敗血症、播種性血管内凝固、神経因性膀胱、悪心、嘔吐、アミラーゼ増加が各 1 件）であった。

表 6.5.1.1.1 有害事象の要約

	OAM80 (N=18)	プラセボ (N=9)	合計 (N=27)
有害事象発現例数	13 (72.2%)	6 (66.7%)	19 (70.4%)
副作用発現例数	10 (55.6%)	4 (44.4%)	14 (51.9%)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	3 (16.7%)	1 (11.1%)	4 (14.8%)
中止に至った有害事象	7 (38.9%)	3 (33.3%)	10 (37.0%)
重篤な有害事象	3	1	4
重篤な有害事象以外	4	2	6

6.5.1.2 SOC,PTごとの有害事象

SOC、PT ごとの有害事象を表 6.5.1.2.1 に示す。

2 例以上に発現し、プラセボ群と比べて OAM80 群で発現率が高かった有害事象は、歯周炎（11.1%）、上咽頭炎（11.1%）、上気道感染（11.1%）、肝機能異常（11.1%）、脱毛症（16.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加（16.7%）であった。

表 6.5.1.2.1 SOC、PT ごとの有害事象

SOC PT	OAM80 (N=18)	プラセボ (N=9)
有害事象発現例数	13 (72.2%)	6 (66.7%)
感染症および寄生虫症	5 (27.8%)	2 (22.2%)
歯周炎	2 (11.1%)	
上咽頭炎	2 (11.1%)	
上気道感染	2 (11.1%)	
歯髄炎	1 (5.6%)	
尿路感染		1 (11.1%)
敗血症		1 (11.1%)
蜂巣炎		1 (11.1%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (11.1%)
播種性血管内凝固		1 (11.1%)
代謝および栄養障害	3 (16.7%)	0
高脂血症	1 (5.6%)	
脂質異常症	1 (5.6%)	
石灰沈着性関節周囲炎	1 (5.6%)	
低カリウム血症	1 (5.6%)	
神経系障害	2 (11.1%)	0
脳出血	1 (5.6%)	
昏迷	1 (5.6%)	
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (5.6%)	
眼障害	0	1 (11.1%)
ドライアイ		1 (11.1%)
心臓障害	1 (5.6%)	0
冠動脈狭窄		
胃腸障害	3 (16.7%)	3 (33.3%)
嘔吐	1 (5.6%)	3 (33.3%)
口内炎	1 (5.6%)	
齦炎	1 (5.6%)	
悪心		1 (11.1%)
下痢		1 (11.1%)
便秘		1 (11.1%)
痔核		1 (11.1%)
肝胆道系障害	2 (11.1%)	0
肝機能異常	2 (11.1%)	
皮膚および皮下組織障害	5 (27.8%)	3 (33.3%)
脱毛症	3 (16.7%)	
湿疹	1 (5.6%)	
そう痒症	1 (5.6%)	
びまん性脱毛症	1 (5.6%)	
苔癬化	1 (5.6%)	
湿疹		1 (11.1%)
貨幣状湿疹		1 (11.1%)
発疹		1 (11.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.1%)	0
筋骨格硬直	1 (5.6%)	
腰部脊柱管狭窄症	1 (5.6%)	
腎および尿路障害	0	1 (11.1%)
神経因性膀胱		1 (11.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (22.2%)
発熱		1 (11.1%)
末梢性浮腫		1 (11.1%)
臨床検査	6 (33.3%)	2 (22.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (16.7%)	
アマラーゼ増加		2 (22.2%)
フィブリンDダイマー増加	1 (5.6%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	
血中トリグリセリド増加	1 (5.6%)	
C-反応性蛋白増加	1 (5.6%)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (11.1%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6%)	0
凍瘡	1 (5.6%)	

6.5.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、OAM80 群では3例に3件、（脳出血、昏迷、冠動脈狭窄）、プラセボ群では1例に2件（敗血症、播種性血管内凝固）発現したが、いずれも治験薬との関連は否定された。

6.5.2 副作用

SOC、PT ごとの副作用を表 6.5.2.1 に示す。

2 例以上に発現し、プラセボ群と比べて OAM80 群で発現率が高かった副作用は、肝機能異常（11.1%）、脱毛症（16.7%）、血中アルカリホスファターゼ増加（16.7%）であった。

表 6.5.2.1 SOC、PT ごとの副作用

SOC PT	OAM80 (N=18)	プラセボ (N=9)
副作用発現例数	10 (55.6%)	4 (44.4%)
代謝および栄養障害	2 (11.1%)	0
高脂血症	1 (5.6%)	
脂質異常症	1 (5.6%)	
神経系障害	1 (5.6%)	0
持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	1 (5.6%)	
胃腸障害	0	1 (11.1%)
悪心		1 (11.1%)
肝胆道系障害	2 (11.1%)	0
肝機能異常	2 (11.1%)	
皮膚および皮下組織障害	5 (27.8%)	2 (22.2%)
脱毛症	3 (16.7%)	
湿疹	1 (5.6%)	
そう痒症	1 (5.6%)	
びまん性脱毛症	1 (5.6%)	
苔癬化	1 (5.6%)	
湿疹		1 (11.1%)
発疹		1 (11.1%)
臨床検査	5 (27.8%)	2 (22.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (16.7%)	
アミラーゼ増加		2 (22.2%)
フィブリンDダイマー増加	1 (5.6%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6%)	
血中トリグリセリド増加	1 (5.6%)	
C-反応性蛋白増加	1 (5.6%)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1 (11.1%)

6.5.3 臨床検査

血液学的検査及び生化学的検査の平均値、投与開始時からの変化量の平均値及び前回からの変化量の平均値は一部の項目において、治験薬投与後のいずれかの時点でプラセボ群とOAM80群間で有意な差が認められた。有意差が認められた項目は、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、 γ -GTP、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、アルブミン、TP、HDL、LDL、TGであった。これらの項目の推移を表 8.5.2.1～8.5.2.15、図 8.5.2.1～8.5.2.15 に示す。

両群間に有意な差が認められた項目中、 γ -GTP、AST、LDH、TP、HDL、LDL 及び TG の治験薬投与中の両群間の差は顕著であった。 γ -GTP 及び AST の推移を図 6.5.3.1 及び 6.5.3.2、LDH 及び TP の推移を図 6.5.3.3 及び 6.5.3.4、HDL、LDL 及び TG の推移を図 6.5.3.5、6.5.3.6 及び 6.5.3.7 示す。

γ -GTP 及び AST は、治験薬投与期間中一貫して OAM80 群では増加し、プラセボ群では大きな変動が認められなかったため、増加量はプラセボ群よりも有意に大きかったが、後観察時には両群間の差は消失した。

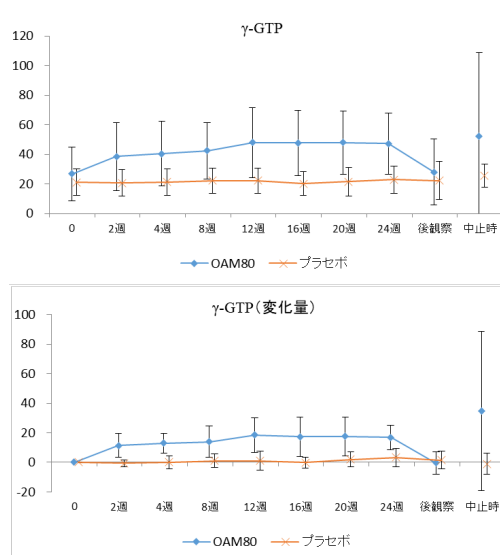


図 6.5.3.1 γ -GTP の推移

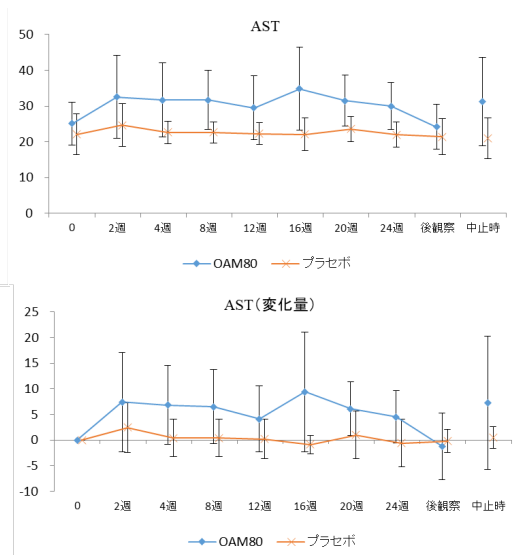


図 6.5.3.2 AST の推移

LDH は、治験薬投与期間中一貫して OAM80 群では増加し、プラセボ群では大きな変動が認められなかったため、増加量はプラセボ群よりも有意に大きかったが、後観察時には両群間の差は消失した。TP (総蛋白) は OAM80 群では増加し、プラセボ群では低下したため、治験薬投与期間中の両群間の差は大きかったが、後観察時には両群間の差は消失した。

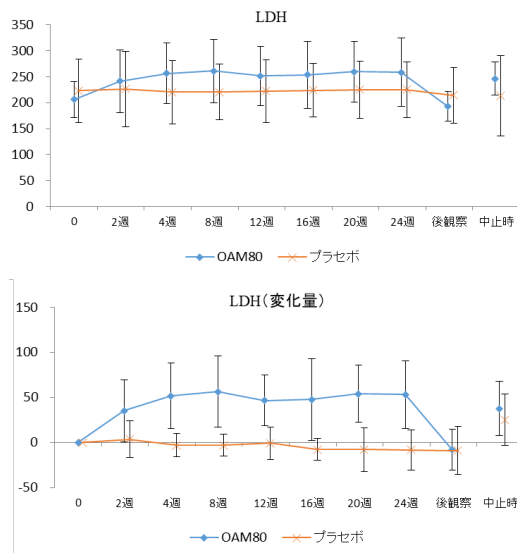


図 6.5.3.3 LDH の推移

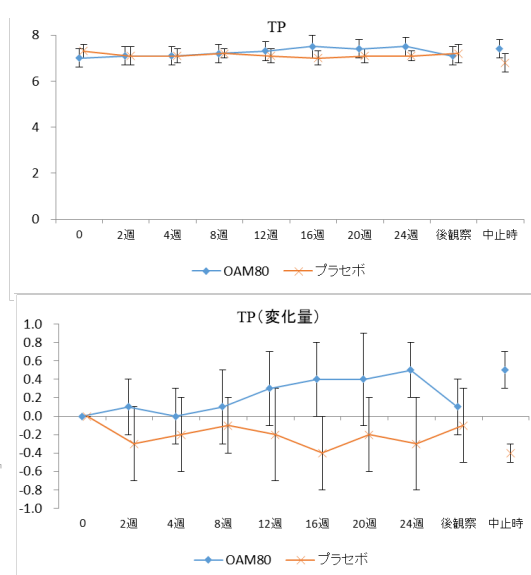


図 6.5.3.4 TP (総蛋白) の推移

HDL は、治験薬投与期間中一貫して OAM80 群では低下し、低下量はプラセボ群よりも有意に大きかったが、逆に LDL 及び TG は、治験薬投与期間中一貫して OAM80 群では増加し、増加量はプラセボ群よりも有意に大きかった。HDL、LDL 及び TG のいずれにおいても後観察時には両群間の差は消失した。

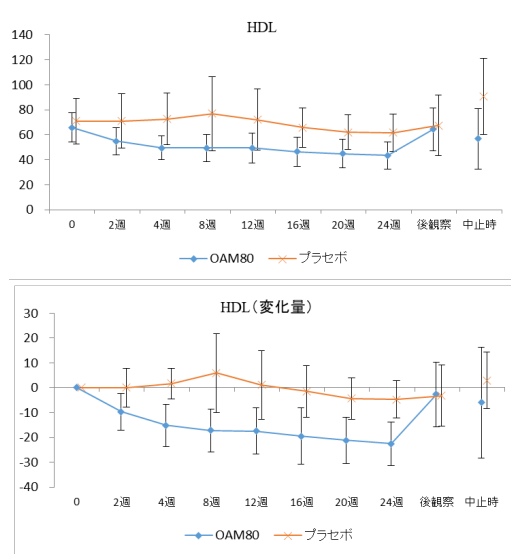


図 6.5.3.5 HDL の推移

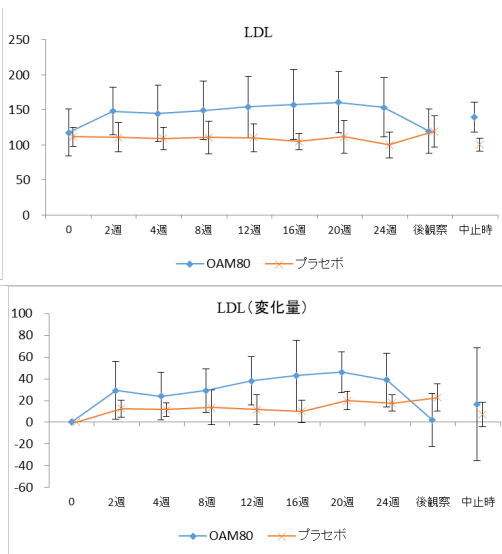


図 6.5.3.6 LDL の推移

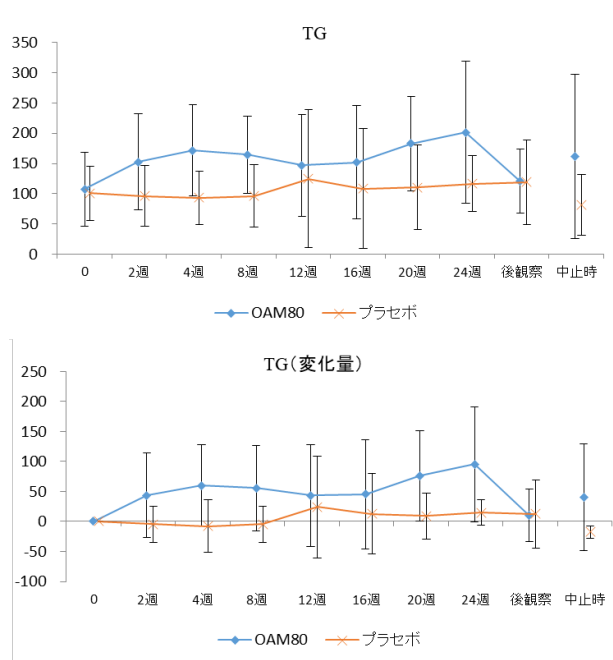


図 6.5.3.7 TG の推移

6.5.4 体重

体重の時点ごとの測定値を表 6.5.4.1 及び図 6.5.4.1 に示す。

投与開始時の体重の平均値は OAM80 群が 50.6 kg、プラセボ群が 51.2 kg であった。24 週時点の投与開始時からの変化量の平均値は、OAM80 群：-0.6 kg、プラセボ群：0.8 kg であった。

表 6.5.4.1 体重の時点ごとの測定値

時点ごとの測定値 (kg)												
Visit	OAM80						プラセボ					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
投与開始前	18	50.6	5.5	51.8	40.7	58.8	9	51.2	11.3	57.0	31.6	62.7
24週	17	50.4	5.4	50.5	39.6	58.0	9	52.0	11.5	55.9	31.2	66.7
後観察	15	50.0	6.0	50.5	39.7	56.6	8	54.8	9.3	57.4	41.9	67.4
時点ごとの変化量(各時点-ベースライン) (kg)												
Visit	OAM80						プラセボ					
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	n	Mean	SD	Median	Min	Max
24週	17	-0.6	1.9	-0.4	-3.4	3.3	9	0.8	2.1	1.5	-3.2	4.0
後観察	15	-1.0	2.8	-0.3	-9.3	2.5	8	1.2	2.2	0.7	-1.7	4.7

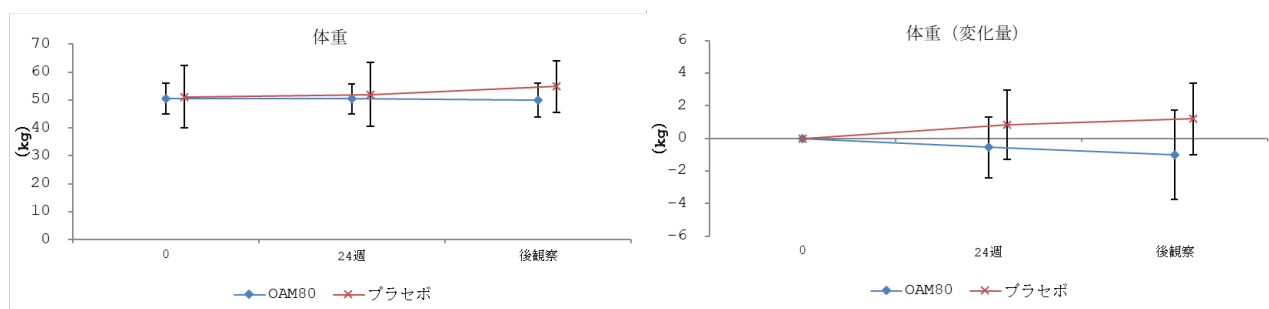


図 6.5.4.1 体重の時点ごとの測定値

7. 考察と全般的結論

軽度から中程度アルツハイマー型認知症患者を対象に、OAM80 4 mg/日またはプラセボを24週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

組み入れ基準を満たした27例（OAM80群：18例、プラセボ群：9例）がランダム化され、このうち9例が治験を中止した。中止した被験者は、OAM80群では7/18例（38.9%）、プラセボ群では2/9例（22.2%）とOAM80群がやや多かった。プラセボ群と比較してOAM80群で多かった中止理由は、「重篤な有害事象」及び「原疾患の悪化」であったが、OAM80群との因果関係は否定されており、治験薬の安全性による中止とは考えられなかった。

被験者の年齢は65歳以上の高齢者が約90%、性別は女性が74.1%を占め、AD患者の実態を反映していた。ベースラインのMMSEの中央値は21点（12-26点）、15点を超える被験者の割合は84.6%であった。MMSEは23点以下が認知症疑い、27点以下は軽度認知障害(MCI)の疑いとされていることから³⁾、本治験の被験者の認知機能は軽度から中程度のAD患者の認知機能を反映しているものと考えられた。

被験者全例が本治験に入る前からドネペジルによる治療を受けており、さらに3例がメマンチン、5例が抑肝散を併用していた。治験薬投与期間中もこれらの前治療薬は全例に継続して併用されていたことから、本治験は標準治療を既に受けている患者を対象にOAM80の上乗せ効果を検討するプラセボ対照試験といえる。

有効性については、認知機能をADAS-Jcog及びMMSE、全般的な臨床症状をCIBIC-plus、日常生活動作をADCS-ADLを評価尺度として、12週、24週、後観察、中止時に評価した。

ADAS-Jcogは、奈良県立医科大学付属病院ではADAS-cogで評価されたため、データを変換し、大阪市立大学医学部付属病院のデータと統合しADAS-Jcog（統合）として集計した。ADAS-Jcogは継続して実施することによって被験者の認知能力の変化を評価することが可能とされている^{4, 5)}。合計スコアは0~70点で、スコアが増加することは認知機能障害の悪化を示す。治験薬投与後のADAS-Jcogは、OAM80群、プラセボ群のいずれにおいても投与期間を通して増加（悪化）し、増加の程度に両群間で有意な差は認められなかった。この結果は、大阪市立大学医学部付属病院単独、奈良県立医科大学付属病院との統合データのいずれにおいても同様であったことから、ADAS-Jcogを指標とした認知機能に対するOAM80の明確な効果は確認できなかった。

MMSEは簡便で実用的な認知機能の評価尺度であり、認知症のスクリーニングに広く活用されている^{5, 6)}。合計スコアは0~30点で、スコアが低いほど認知機能の障害度は高い。治験薬投与後のMMSEはOAM80群、プラセボ群のいずれにおいても投与期間を通して低下（悪化）したが、12週時点の低下量はOAM80群で有意に小さかったことから、OAM80はプラセボに比し認知機能の悪化を抑制した可能性が示唆された。しかし、24週時点での低下量はプラセボ群と有意な差は認められなかったことから、MMSEを指標としたOAM80の認知機能に対する明確な効果は確認できなかった。

CIBIC-plusはADの全般臨床評価を行うための評価尺度であり、医師が被験者及び介護者と面接し、臨床的に意味のある変化を評価することが目的である⁷⁾。日常生活動作、精神症状及び中核症状をDAD、Behave-AD、MENFISの3つの下位尺度で評価する。DADは介護者からの情報に基づき、日常生活動作を評価し、自発的に実施した割合が低いほど障害度は高い。

Behave-AD は異常行動と精神症状を評価し、合計スコアは 0～66 点、MENFIS は認知機能・精神機能を評価し、合計スコアは 0～78 点で、いずれもスコアが高いほど障害度は高い。治験薬投与後の DAD は、12 週のプラセボ群を除いていずれの群でも低下（悪化）したが、低下の程度に両群間で有意な差はみとめられなかった。Behave-AD 及び MENFIS は、いずれの群でも増加（悪化）したが、増加の程度に両群間で有意な差はみとめられなかった。これらの結果から、全般臨床評価に対する OAM80 群の有効性は確認できなかった。

ADCS-ADL は AD の臨床試験において ADL を評価する尺度で、合計得点は 78 点であり、得点の低下は ADL の悪化を意味する^{9, 10)}。治験薬投与後の ADCS-ADL は両群ともにほとんど低下（悪化）は認められなかったが、変化量に両群間で有意な差は認められなかった。

副次評価項目として測定した皮質アミロイド集積値は、OAM80 群及びプラセボ群のそれぞれ 1 例において著明な低下が認められた。抗 A β モノクローナル抗体 Bapineuzumab の臨床試験 1 1) では、A β の減少が認められているが、認知機能に対する有効性との関連は明確ではない。本治験で皮質アミロイド集積値の著明な低下が認められた 2 例についても明確な認知機能との関連は認められなかった。

AD 治療薬として、FDA は認知機能及び全般的臨床症状に対する有効性を、EMEA は認知機能及び日常生活動作に対する有効性を示すことを求めている¹²⁾。本治験では、ADAS-Jcog はプラセボとの差が認められなかったが、12 週時点での OAM80 群の MMSE 低下量はプラセボに比し有意に小さく、プラセボと比較して悪化を抑制したことが示唆された。しかし、24 週時点では有意差は認められず、本治験では認知機能に対する有効性を明確に示すことができなかった。合併症治療薬の充実、介護サービス支援など認知症の進行に影響を与える要因が向上していることなどがプラセボとの差が出にくかった原因と考えられる。老化促進モデルマウス SAMP8 では、RAR α や transthyretin (TTR) の発現量が減少しており、タミバロテン投与によってその発現量が回復することが報告されている¹¹⁾。AZ 患者では脳内のレチノイドシグナルの不足が AZ の発症や重症化に関連している可能性が示唆されていることから¹⁴⁾、TTR を患者選択基準に加えることによってタミバロテンが有効な患者を見出すことが可能かもしれない。

タミバロテンは、2005年にアムノレイク錠として承認されて以来、急性前骨髄球性白血病 (APL) 患者の治療薬として広く使用されている。市販直後から全例調査が実施され、724 例について安全性の解析が行われた結果、488 例 (67.4%) に 1329 件の副作用が報告されている¹⁴⁾。25 件以上発現した副作用は、血中トリグリセリド増加 (301 件)、血中コレステロール増加 (223 件)、血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加 (100 件)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (82 件)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (79 件)、発疹 (69 件)、C-反応性蛋白増加 (50 件)、血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加 (46 件)、アミラーゼ増加 (29 件)、骨痛 (26 件)、播種性血管内凝固 (25 件) であり、添付文書の改訂が必要となるような新たな知見は認められていない。また、完全寛解した APL 患者に維持療法としてタミバロテンを長期投与 (最大 2 年間) した JALSG APL204 試験でも、トリグリセリド増加、コレステロール増加、AST/ALT 増加が 5% 以上の頻度で発現したが、タミバロテンの忍容性は許容範囲であったと報告されている¹⁶⁾。

本治験では、有害事象、副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は OAM80 群とプラセボ群との間で差は認められなかった。死亡例はなく、重篤な有害事象も治験薬との

関連性は全て否定された。副作用の内容は、血中アルカリホスファターゼ増加、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、血中トリグリセリド増加、C-反応性蛋白増加であり、既報の内容と同様の傾向であった。これらの成績から、OAM80の忍容性に大きな問題はないと考えられた。

本治験では、臨床検査値の治験薬投与開始時からの変化量（2、4、8、12、16、20、24週時点）及び前回からの変化量について、OAM80群とプラセボ群の比較を行った。多くの項目で両群間に有意な差が認められたが、なかでも γ -GTP、AST、LDH、TP、HDL、LDL及びTGの治験薬投与中の両群間の差は顕著であった。さらに、これらの項目では、治験薬投与終了後の後観察時にはいずれもベースライン値に回復し、両群間の差がなくなっていることから、治験薬投与中の両群間の差はOAM80の薬理作用によるものと考えられた。

レチノイドは、RARを介し様々な標的遺伝子の発現を制御することでその生理活性を發揮する。レチノイド投与によりALTなどの肝逸脱酵素の増加、トリグリセリド増加、LDL増加、HDL減少などの脂質の変化が起こることはよく知られている¹⁶⁾。本治験でも γ -GTP、AST、TG、LDLは増加し、HDLは減少した。これらの変化は、選択的RAR α/β アゴニストであるタミバロテンの薬理作用によるものと考えられるが、AZ患者においてどのような意味を持つのかは不明であり、今後の検討課題である。

8. 本文中には含めないが、引用する表、図及びグラフ

8.1 被験者の内訳

表 8.1.1 被験者の内訳（大阪医市立大学医学部附属病院）

	OAM80	プラセボ	合計
ランダム化された被験者	8	4	12
治験薬を投与された被験者	8	4	12
完了した被験者	4 (50.0%)	3 (75.0%)	7 (58.3%)
中止した被験者	4 (50.0%)	1 (25.0%)	5 (41.7%)
中止理由(重複あり)			
治験責任医師の判断	1 (25.0%)		1 (20.0%)
被験者からの申し入れ	3 (75.0%)	1 (100.0%)	4 (80.0%)
重篤な有害事象	2 (50.0%)		2 (40.0%)
原疾患の悪化			

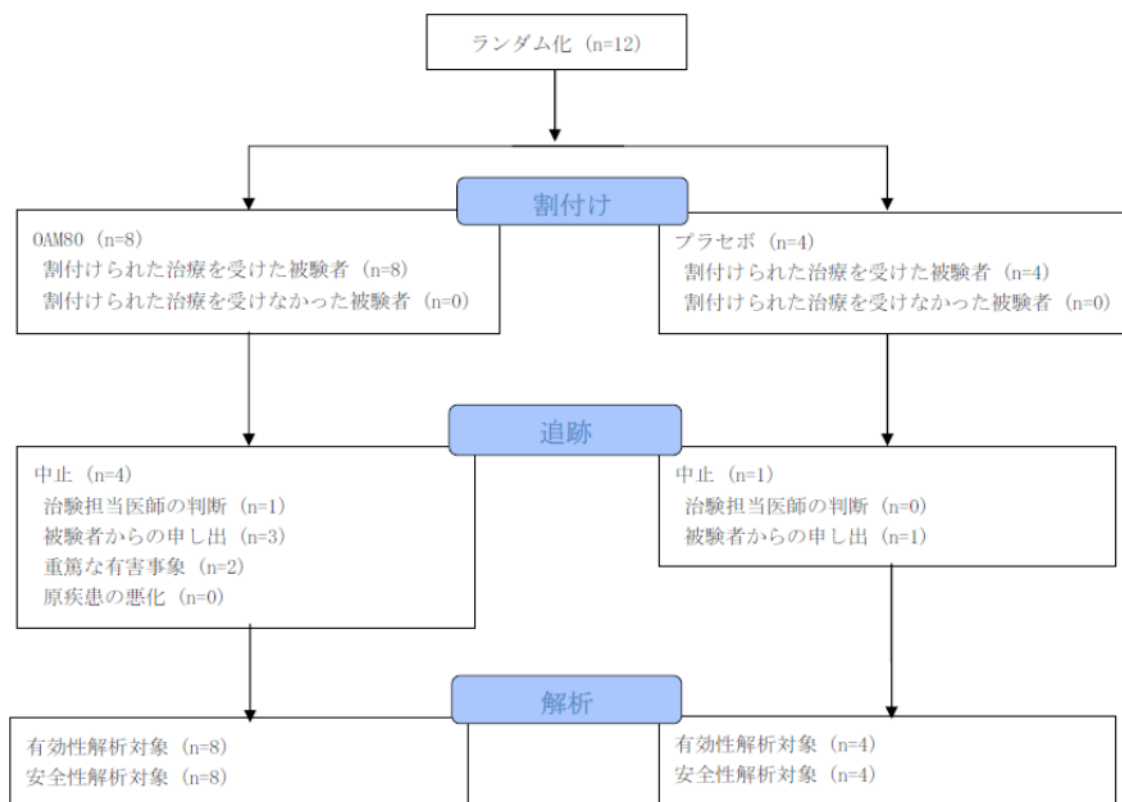


図 8.1.1 CONSORT Flow Diagram（大阪医市立大学医学部附属病院）（中止理由は重複あり）

表 8.1.2 被験者の内訳（奈良県立医科大学付属病院）

	OAM80	プラセボ	合計
ランダム化された被験者	10	5	15
治験薬を投与された被験者	10	5	15
完了した被験者	7 (70.0%)	4 (80.0%)	11 (73.3%)
中止した被験者	3 (30.0%)	1 (20.0%)	4 (26.7%)
中止理由(重複あり)			
治験責任医師の判断	2 (25.0%)	1 (100.0%)	3 (66.7%)
被験者からの申し入れ			
重篤な有害事象			
原疾患の悪化	1 (50.0%)		1 (33.3%)

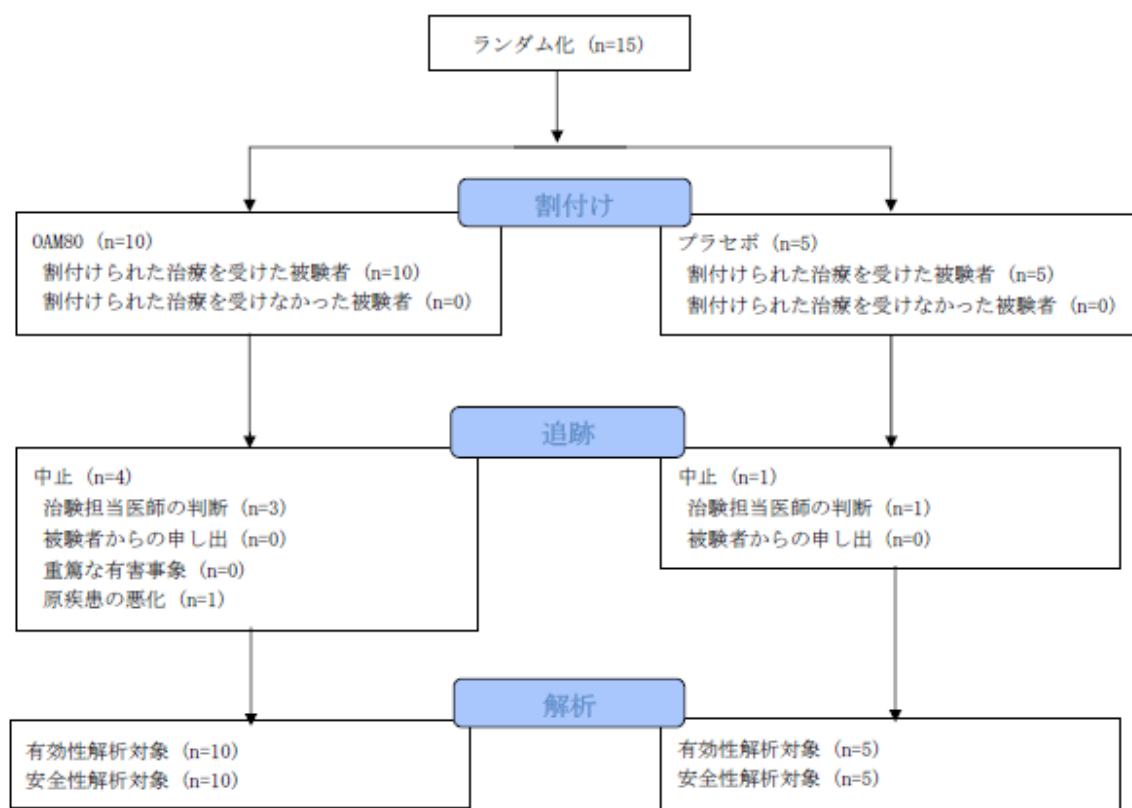


図 8.1.2 CONSORT Flow Diagram（奈良県立医科大学付属病院）（中止理由は重複あり）

8.2 被験者の背景

表 8.2.1 被験者ごとの背景

割付 番号	薬剤	被験者	性別	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	教育 年数	前治療歴	血圧		脈拍 数	中止		MMSE			画像診断				介護者			
									収縮期	拡張期		中止日 (日目)	理由	開始 時	過去 1年以内	撮像 法	脳室 拡大	脳溝 拡大	脳萎縮	PVL PVH				
1-1	プラセボ	OA-002	女性	74	153.7	57	12	ドネペジル、イチョウ葉抽出物	143	74	64			18	15	15	CT	中程度	軽度	中程度	軽度	娘	同居している	
1-2	OAM80	OA-004	女性	79	144	49	12	ドネペジル、エチゾラム	148	77	72	244	③	14	16		MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	夫	同居している	
1-3	OAM80	OA-005	男性	71	164.2	58.8	12	ドネペジル、チアプリド	108	69	64			15	19	15	MRI	中程度	軽度	軽度	軽度	妻	同居している	
1-4	OAM80	OA-006	女性	73	151.3	51.6	12	ドネペジル	142	84	81			24	22	23	CT	軽度	軽度	軽度	なし	夫	同居している	
1-5	プラセボ	OA-007	男性	78	159.8	62.1	15	ドネペジル	127	78	59			20	17	20	MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	妻	同居している	
1-6	OAM80	OA-008	女性	68	149.3	56	11	ドネペジル	132	69	65			24	24		MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	長女	同居していない	
2-1	プラセボ	OA-009	女性	79	138.3	31.6	9	ドネペジル、抑肝散	155	90	68	137	②	12	13		MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	娘	同居している	
2-2	OAM80	OA-010	女性	75	149.5	49.3	12	ドネペジル	147	79	64	168	②③	22	23	24	20	MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	夫	同居している
2-3	OAM80	OA-011	女性	74	149	44.6	9	ドネペジル	146	91	82	115	②	25	25			MRI	なし	軽度	軽度	軽度	ヘルパー	同居していない
2-4	OAM80	OA-012	女性	77	151	52	12	ドネペジル	147	81	72	56	①②	15				MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	夫	同居している
2-5	プラセボ	OA-013	女性	76	158.3	42.3	9	ドネペジル、メマンチン、チアプリド	106	69	79			24	26	22		MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	娘	同居していない
2-6	OAM80	OA-014	男性	72	162.8	56.8	16	ドネペジル、メマンチン、抑肝散、チアプリド	108	75	66				22			MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	妻	同居している
4-1	OAM80	OAM-01	男性	56	173	53.9	12	アリセプト	119	79	90			19	20	24	25	MRI	軽度	軽度	中程度	なし	妻(配偶者)	同居している
4-2	OAM80	OAM-02	女性	79	156	47.9	14	アリセプト	135	62	65	14	①	22	22	29		MRI	軽度	中程度	中程度	なし	配偶者(夫)	同居している
4-3	プラセボ	OAM-03	女性	74	149	62.7	12	アリセプト、ニセルゴリン	181	108	75			18	18			MRI	中程度	中程度	中程度	中程度	息子	同居していない
4-4	OAM80	OAM-04	女性	67	151	56.7	9	アリセプト、抑肝散	133	75	60			24	27	23		MRI	軽度	軽度	軽度	なし		
4-5	プラセボ	OAM-05	女性	61	155	41.2	16	アリセプト	107	70	88	112	①	26	17	26		MRI	軽度	軽度	軽度	軽度	配偶者(夫)	同居している
4-6	OAM80	OAM-06	女性	74	146.4	43.1	12	アリセプト	135	80	81	28	①	21	21	19		MRI	軽度	中程度	中程度	軽度	長男 嫁	同居している
5-1	プラセボ	OAM-07	男性	73	166	59.1	12	アリセプト	137	76	70			16				MRI	中程度	中程度	中程度	軽度	配偶者(妻)	同居している
5-2	OAM80	OAM-08	男性	71	162	53.9	16	アリセプト	139	75	93			21				MRI	中程度	中程度	中程度	軽度	配偶者(妻)	同居している
5-3	OAM80	OAM-09	男性	65	161	54.6	12	アリセプト、メマンチン	102	60	63			17	22	16		MRI	中程度	中程度	中程度	軽度	配偶者(妻)	同居している
5-4	OAM80	OAM-10	女性	75	148	43.4	9	アリセプト	148	66	77			22	24	23		MRI	中程度	中程度	中程度	軽度	配偶者(夫)	同居している
5-5	OAM80	OAM-11	女性	70	162	53.2	9	アリセプト	145	76	65	84	④	18				MRI	中程度	中程度	中程度	軽度	配偶者(夫)	同居している
5-6	プラセボ	OAM-12	女性	68	157	59.4	14	アリセプト、抑肝散	167	83	89			24	21	25		MRI	中程度	中程度	中程度	軽度	配偶者(夫)	同居している
6-1	プラセボ	OAM-14	女性	70	147	45.2	9	アリセプト、抑肝散	145	84	69			23	23			MRI	中程度	中程度	中程度	軽度	子供(長女)	同居していない
6-2	OAM80	OAM-15	女性	76	144	40.7	9	アリセプト	135	56	66			24	25	25		MRI	軽度	中程度	中程度	なし	配偶者(夫)	同居している
6-3	OAM80	OAM-17	女性	64	154	44.8	16	アリセプト	114	66	51			20	25	22		MRI	軽度	軽度	軽度	なし	配偶者(夫)	同居している

①: 治験責任医師/分担医師の判断

②: 被験者からの申し入れ

③: 重篤な有害事象

④: 原疾患の悪化

表 8.2.2 被験者の背景（大阪市立大学医学部附属病院）

背景因子	OAM80 (N=8)	プラセボ (N=4)	合計 (N=12)
年齢 (歳)			
Mean (SD)	73.7 (3.4)	76.9 (2.3)	74.8 (3.4)
Median (Range)	74 (68-79)	77 (74-79)	75 (68-79)
年齢区分 n(%)			
<65			
65 - <70	1 (12.5%)		1 (8.3%)
70 - <75	4 (50.0%)	1 (25.0%)	5 (41.7%)
75 ≤	3 (37.5%)	3 (75.0%)	6 (50.0%)
性別 n(%)			
男性	2 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
女性	6 (75.0%)	3 (75.0%)	9 (75.0%)
体重 (kg)			
Mean (SD)	52.3 (4.7)	48.3 (13.9)	50.9 (8.4)
Median (Range)	52 (45-59)	50 (32-62)	52 (32-62)
体重区分 n(%)			
<40		1 (25.0%)	1 (8.3%)
40 - <50	3 (37.5%)	1 (25.0%)	4 (33.3%)
50 - <60	5 (62.5%)	1 (25.0%)	6 (50.0%)
60 ≤		1 (25.0%)	1 (8.3%)
教育期間 (年)			
Mean (SD)	12.0 (1.9)	11.3 (2.9)	11.8 (2.2)
Median (Range)	12 (9-16)	11 (9-15)	12 (9-16)
介護者 n(%)			
配偶者	6 (75.0%)	1 (25.0%)	7 (58.3%)
子ども	1 (12.5%)	3 (75.0%)	4 (33.3%)
ヘルパー	1 (12.5%)		1 (8.3%)
介護者との同居 n(%)			
同居している	6 (75.0%)	3 (75.0%)	9 (75.0%)
同居していない	2 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
AD発症からの期間 (年) n(%)			
<1		1 (25.0%)	1 (8.3%)
1 - <3	3 (37.5%)	3 (75.0%)	6 (50.0%)
3 - <5	2 (25.0%)		2 (16.7%)
5 ≤	3 (37.5%)		3 (25.0%)
前治療 n(%)			
あり	8 (100%)	4 (100%)	12 (100%)
ドネペジル	8	4	12
メマンチン	1	1	2
抑肝散	1	1	2
その他	3	1	4
併用薬 n(%)			
あり	8 (100%)	4 (100%)	12 (100%)
ドネペジル	8	4	12
メマンチン	1	1	2
抑肝散	1	1	2
その他	3	1	4
ベースラインのMMSE			
Mean (SD)	19.9 (4.9)*	18.5 (5.0)	19.4 (4.8)**
Median (Range)	22 (14-25)*	19 (12-24)	20 (12-25)**
≤15 n(%)	3 (42.9%)*	1 (25.0%)	4 (36.4%)**
>15 n(%)	4 (57.1%)*	3 (75.0%)	7 (63.6%)**

*: n=7、**: n=11

表 8.2.3 被験者の背景 (奈良県立医科大学付属病院)

背景因子	OAM80 (N=10)	プラセボ (N=5)	合計 (N=15)
年齢 (歳)			
Mean (SD)	69.9 (6.7)	69.3 (5.2)	69.7 (6.1)
Median (Range)	71 (56-79)	70 (61-74)	70 (56-79)
年齢区分 n(%)			
<65	2 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)
65 - <70	2 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (26.7%)
70 - <75	3 (30.0%)	2 (40.0%)	5 (33.3%)
75 ≤	3 (30.0%)		3 (20.0%)
性別 n(%)			
男性	3 (30.0%)	1 (20.0%)	4 (26.7%)
女性	7 (70.0%)	4 (80.0%)	11 (73.3%)
体重 (kg)			
Mean (SD)	49.2 (5.9)	53.5 (9.6)	50.7 (7.3)
Median (Range)	51 (41-57)	59 (41-63)	53 (41-63)
体重区分 n(%)			
<40			
40 - <50	5 (50.0%)	2 (40.0%)	7 (46.7%)
50 - <60	5 (50.0%)	2 (40.0%)	7 (46.7%)
60 ≤		1 (20.0%)	1 (6.7%)
教育期間 (年)			
Mean (SD)	11.8 (2.8)	12.6 (2.6)	12.1 (2.7)
Median (Range)	12 (9-16)	12 (9-16)	12 (9-16)
介護者 n(%)			
配偶者	8 (88.9%)*	3 (60.0%)	11 (78.6%)**
子ども	1 (11.1%)*	2 (40.0%)	3 (21.4%)**
ヘルパー			
介護者との同居 n(%)			
同居している	9 (100.0%)*	4 (80.0%)	13 (92.9%)**
同居していない		1 (20.0%)	1 (7.1%)**
AD発症からの期間 (年) n(%)			
<1	2 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)
1 - <3	6 (60.0%)	1 (20.0%)	7 (46.7%)
3 - <5		1 (20.0%)	1 (6.7%)
5 ≤	2 (20.0%)	2 (40.0%)	4 (26.7%)
前治療 n(%)			
あり	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
ドネペジル	10	5	15
メマンチン	1		1
抑肝散	1	2	3
その他		1	1
併用薬 n(%)			
あり	10 (100%)	5 (100%)	15 (100%)
ドネペジル	10	5	15
メマンチン	1		1
抑肝散	1	2	3
その他		1	1
ベースラインのMMSE			
Mean (SD)	20.8 (2.3)	21.4 (4.2)	21.0 (3.0)
Median (Range)	21 (17-24)	23 (16-26)	21 (16-26)
≤15 n(%)			
>15 n(%)	10 (100.0%)	5 (100.0%)	15 (100.0%)

*: n=9, **: n=14

8.3 治験薬の暴露状況

表 8.3.1 被験者ごとの服薬日数及び服薬率

被験者	薬剤	服薬日数	服薬率
OA-002	プラセボ	170	85.9%
OA-004	OAM80	163	100.0%
OA-005	OAM80	171	98.2%
OA-006	OAM80	166	100.0%
OA-007	プラセボ	168	100.0%
OA-008	OAM80	168	99.4%
OA-009	プラセボ	137	96.4%
OA-010	OAM80	168	92.9%
OA-011	OAM80	87	65.5%
OA-012	OAM80	56	73.2%
OA-013	プラセボ	168	90.8%
OA-014	OAM80	168	100.0%
OAM-01	OAM80	175	94.9%
OAM-02	OAM80	14	100.0%
OAM-03	プラセボ	168	100.0%
OAM-04	OAM80	168	97.0%
OAM-05	プラセボ	112	98.2%
OAM-06	OAM80	34	41.2%
OAM-07	プラセボ	168	92.3%
OAM-08	OAM80	168	98.8%
OAM-09	OAM80	168	100.0%
OAM-10	OAM80	168	83.9%
OAM-11	OAM80	84	100.0%
OAM-12	プラセボ	168	77.4%
OAM-14	プラセボ	168	100.0%
OAM-15	OAM80	168	100.0%
OAM-17	OAM80	168	100.0%

8.4 有効性データ

8.4.1 主要評価項目

8.4.1.1 ADA-Jcog

表 8.4.1.1.1 被験者ごとの ADAS-Jcog (大阪市立大学医学部附属病院)

被験者	薬剤	評価時期	1:単語再生	2:口頭言語能力	3:言語の聴力的理解	4:自発後における単語困難	5:口頭命令に従う	6:手指および物品名称	7:構成行為	8:観念運動	9:見当識	10:単語再認	11:テスト教示の再生能力	合計得点
			10-平均正当数	得点	得点	得点	5-従えた命令数	得点	得点	部分的に教示をせずにできた動作の数	8-正解数	12-平均数	得点	
0A-004	OAMSO	投与開始前	8	0	0	0	3	0	4	5	7	6	0	33.0
0A-005	OAMSO	投与開始前	6.7	0	0	0	1	0	1	0	5	1.7	0	15.4
0A-006	OAMSO	投与開始前	4.3	0	0	0	2	0	1	0	2	0.7	0	10.0
0A-008	OAMSO	投与開始前	5.3	0	0	0	1	0	0	0	2	7.3	0	15.6
0A-010	OAMSO	投与開始前	3.7	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0	10.7
0A-011	OAMSO	投与開始前	3.3	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	5.3
0A-012	OAMSO	投与開始前	5.7	0	3	0	1	0	0	1	8	1.7	1	21.4
0A-002	プラセボ	投与開始前	8	0	0	0	3	1	1	3	4	0.3	1	21.3
0A-007	プラセボ	投与開始前	5.7	0	0	0	0	0	1	0	3	7.7	0	17.4
0A-009	プラセボ	投与開始前	8.3	0	0	0	2	0	0	0	7	0	2	19.3
0A-013	プラセボ	投与開始前	8.3	0	0	0	0	0	0	1	6.3	0	0	15.6
0A-004	OAMSO	12週	8.3	0	0	0	2	0	4	5	6	7	0	32.3
0A-005	OAMSO	12週	7	0	0	0	1	2	1	0	3	0.3	0	14.3
0A-006	OAMSO	12週	6.3	0	0	0	1	0	0	0	3	1	0	11.3
0A-008	OAMSO	12週	6.3	0	0	1	0	1	0	0	3	11.3	0	22.6
0A-011	OAMSO	12週	6.3	0	0	0	0	0	0	0	3	6	0	15.3
0A-002	プラセボ	12週	9.7	0	0	0	3	2	1	0	7	0	2	24.7
0A-007	プラセボ	12週	6	0	0	0	2	0	0	0	4	8.3	0	20.3
0A-009	プラセボ	12週	6	0	0	0	1	0	0	0	7	0.3	1	15.3
0A-013	プラセボ	12週	7.3	0	0	0	0	0	1	1	4	10	0	23.3
0A-004	OAMSO	24週	8.7	0	0	0	3	0	4	4	6	11.7	0	36.4
0A-005	OAMSO	24週	7.3	0	0	0	1	0	1	0	6	1.3	0	16.6
0A-006	OAMSO	24週	4	0	0	0	1	0	0	0	2	0.3	0	7.3
0A-008	OAMSO	24週	7.3	0	0	0	0	0	1	0	3	11.3	0	22.6
0A-002	プラセボ	24週	10	0	2	0	3	2	1	0	7	0	2	27.0
0A-007	プラセボ	24週	4.7	0	0	0	0	0	0	0	4	12	0	20.7
0A-013	プラセボ	24週	7	0	0	0	1	0	0	0	4	3	0	15.0
0A-005	OAMSO	後観察	7.7	0	0	0	1	1	1	2	7	1	0	20.7
0A-006	OAMSO	後観察	5	0	0	0	0	0	0	0	5	0.3	0	10.3
0A-008	OAMSO	後観察	6.3	0	0	0	0	0	0	0	5	10.3	0	21.6
0A-002	プラセボ	後観察	10	3	2	0	3	3	1	0	6	0	3	31.0
0A-007	プラセボ	後観察	4.3	0	0	0	0	0	0	1	4	6.3	0	15.6
0A-013	プラセボ	後観察	8	0	0	0	1	0	0	0	3	3	0	15.0
0A-012	OAMSO	中止時	5.7	0	0	0	1	0	1	0	7	2.3	0	17.0
0A-009	プラセボ	中止時												

8.4.1.2 MMSE

表 8.4.1.2.1 被験者ごとの MMSE

大阪市立大学医学部附属病院

被験者	薬剤	投与開始前	12週	24週	後観察	中止時
OA-002	プラセボ	18	12	13	12	
OA-004	OAM80	14	10	12		
OA-005	OAM80	15	16	16	15	
OA-006	OAM80	24	25	29		
OA-007	プラセボ	20	18	18	18	
OA-008	OAM80	24	21	19	19	
OA-009	プラセボ	12	10			
OA-010	OAM80	22	18	19		
OA-011	OAM80	25	19			
OA-012	OAM80	15				24
OA-013	プラセボ	24	19	19	23	

奈良県立医科大学附属病院

被験者	薬剤	投与開始前	12週	24週	後観察	中止時
OAM-01	OAM80	19	19	18	20	
OAM-02	OAM80	22			21	24
OAM-03	プラセボ	18	18	17	18	
OAM-04	OAM80	24	22	22	26	
OAM-05	プラセボ	26	19		24	24
OAM-06	OAM80	21			20	19
OAM-07	プラセボ	16	16	16	15	
OAM-08	OAM80	21	24	22	24	
OAM-09	OAM80	17	16	14	13	
OAM-10	OAM80	22	25	19	22	
OAM-11	OAM80	18			16	24
OAM-12	プラセボ	24	21	21	23	
OAM-14	プラセボ	23	22	20	23	
OAM-15	OAM80	24	24	21	19	
OAM-17	OAM80	20	23	24	20	

8.4.1.3 CIBIC-PLUS

表 8.4.1.3.1 CIBIC-PLUS の質問内容

DAD(Disability Assessment for Dementia)	
1.衛生 1-1	自分からシャワーを浴びようとして、お風呂に入ろうとしましたか
1.衛生 1-2	自分からシャワーを浴びたり、入浴するためにお湯を入れ、湯量や温度の調節をしましたか
1.衛生 1-3	自分で体を洗って、確実に体を完全に拭きましたか(乾かしましたか)
1.衛生 1-4	自分から、歯を磨こうとして、入れ歯の手入れをしようとしてしましたか
1.衛生 1-5	自分で、歯磨きあるいは入れ歯の手入れを適切にしましたか
1.衛生 1-6	自分から、髪の手入れ(洗髪あるいは整髪)をしようとしてしましたか
1.衛生 1-7	自分で髪の手入れ(洗髪あるいは整髪)をきちんとしましたか
2.着脱衣・着替え 2-1	自分から、起床時や外出時に服を着替えようとしてしましたか
2.着脱衣・着替え 2-2	自分から、天候および色の組合せなどに気遣って適切な服を選びましたか
2.着脱衣・着替え 2-3	自分から、下着の次に衣服のボタンに適切な順番で服を着ましたか
2.着脱衣・着替え 2-4	自分で、完全に服を着ましたか
2.着脱衣・着替え 2-5	自分で、完全に服を脱ぎましたか
3.排泄 3-1	自分から、尿意および便意を感じたとき(適切なとき)にトイレを使おうとしましたか
3.排泄 3-2	自分で、失敗なしにトイレを使いましたか
4.摂食 4-1	自分から、食事を食べようとしてしましたか
4.摂食 4-2	食べる時、自分で、適切な食器(箸など)と調味料を選びましたか
4.摂食 4-3	自分で、普通のペース及び適切なマナーで食べましたか
5.食事の用意 5-1	自分から、簡単な軽い食事を用意しようとしてしましたか
5.食事の用意 5-2	自分で、簡単な軽い食事の献立を考えていましたか(料理の内容、料理器具)
5.食事の用意 5-3	自分で、簡単な軽い食事を用意しますが、あるいは料理しましたか
6.電話 6-1	自分から、用事があるときに電話をかけたようでしたか
6.電話 6-2	自分から、正しく番号を見つけて電話しましたか
6.電話 6-3	電話で適切な会話をしましたか
6.電話 6-4	かかってきた電話の伝言を適切に伝えることができましたか(簡単なメモを含む)
7.外出 7-1	自分から、適切な時間に、外(散歩や買い物など)に出かけようとしてしましたか
7.外出 7-2	自分から、交通手段、経路、目的地、天候、必要なお金、買い物リストなどを考えて外出しましたか
7.外出 7-3	自分で、離れた場所(徒歩で行ける場所)であれば、迷子にならずに行くことができましたか
7.外出 7-4	自分で、適切にバスや電車などの交通手段を利用しましたか
7.外出 7-5	買い物に出かけたとき、目的とした品物を買ってきましたか
8.金銭の取り扱いと通信 8-1	自分から、金銭の取り扱い(勘定の支払い、貯金、家計)や手紙のやり取り(郵便の応募、年賀状なども含む)などに関心を示しましたか
8.金銭の取り扱いと通信 8-2	自分で、勘定の支払いの準備などをしましたか(買い物に出かける際の財布、お金、クレジットカードの準備)
8.金銭の取り扱いと通信 8-3	手紙を書くとき、自分で、封筒、切手、文房具、住所録などの準備をきちんとしましたか
8.金銭の取り扱いと通信 8-4	自分で、勘定の支払いやお金をくずすことができましたか
9.服用 9-1	自分から、正しい時間に薬を服用しようとしてしましたか
9.服用 9-2	自分で、正しい用法・容量で薬を服用しましたか
10.余暇と食事 10-1	自分から、余暇活動に関心を示したり、行おうとしてしましたか
10.余暇と食事 10-2	自分から、以前行っていた家事に関心を示したり、行おうとしてしましたか
10.余暇と食事 10-3	自分で、以前行っていた家事の段取りをきちんとつけましたか
10.余暇と食事 10-4	自分で、以前行っていた家事をきちんとこなしましたか
10.余暇と食事 10-5	留守番のとき、訪問客の対応も含めてまかせられましたか
Behave-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)	
Behave-AD A	妄想観念 1.「誰かが物を盗んでいる」と信じていますか
Behave-AD A	妄想観念 2.自分の家にいるのに「ここは自分の家ではない」と信じていますか
Behave-AD A	妄想観念 3.「配偶者(介護者)を亡くした」と信じていますか
Behave-AD A	妄想観念 4.「自分は家族(介護者)から見捨てられる」と信じていますか
Behave-AD A	妄想観念 5.「配偶者等家族(介護者)が自分を裏切っている」と信じていますか
Behave-AD A	妄想観念 6.なにかに対して、疑いや不信感(猜疑心)を抱いている様子が見られますか
Behave-AD A	妄想観念 7.以上のほかに、「ありもしないものやことがある」と信じていますか
B.幻覚	8.実際には見えないものが見えるように言ったり振る舞ったりしますか
B.幻覚	9.実際には聞こえない音や声が聞こえるように言ったり振る舞ったりしますか
B.幻覚	10.実際にはにおわないのに、たとえば火などが燃える「臭いがする」などと言いますか
B.幻覚	11.体の上をなにかがはっていると言ったり、それを取り去るような動作をしますか
B.幻覚	12.以上のほかに、実際にはないものがあるかのような発言や振る舞いがありますか
C.行動障害	13.用もないのにやたらと歩き回りますか
C.行動障害	14.傍目には無意味で無目的だが本人には意味があるらしい動作や行為の繰り返しがありますか
C.行動障害	15.非常識あるいは不適切な行為がみられますか(例:衣類をくすくすに捨てたり、オープンに空の皿を置いたり、物を不適切な場所にしまったり辱すこと、みだらな露出など性的な行為)
D.攻撃性	16.口汚い言葉を使ったり、人々ののしったりするようなことがありますか
D.攻撃性	17.人を脅したり、暴力を振るうことがありますか
D.攻撃性	18.怒りの表情や態度、あるいは抵抗などがみられますか
E.日内リズム障害	19.夜間の睡眠に問題がありますか
F.感情障害	20.悲しそうな様子がみられますか
F.感情障害	21.憂うつそうで、生きていても仕方がないなどと言いますか
G.不安及び恐怖	22.間近になった約束や催しのことを何度も繰り返し尋ねますか
G.不安及び恐怖	23.その他になにか不安を抱いている様子がみられますか
G.不安及び恐怖	24.独りぼっちにされるのを異常に怖がりますか
G.不安及び恐怖	25.その他になにか特定のものを異常に怖がることがありますか
H.全般評価	26.以上の項目を総合すると、下記の重症度に該当する
MENFIS (Mental Function Impairment Scale)	
MENFIS A	認知機能障害下位尺度 1.場所の見当識障害
MENFIS A	認知機能障害下位尺度 2.時間の見当識障害
MENFIS A	認知機能障害下位尺度 3.最近の記憶の障害
MENFIS A	認知機能障害下位尺度 4.昔の記憶の障害
MENFIS A	認知機能障害下位尺度 5.会話理解の障害
MENFIS A	認知機能障害下位尺度 6.意思表示の障害
MENFIS A	認知機能障害下位尺度 7.判断の障害
B.動機づけ機能障害	下位尺度 8.自発性の障害
B.動機づけ機能障害	下位尺度 9.興味・関心の障害
B.動機づけ機能障害	下位尺度 10.気力の障害
C.感情機能の障害	下位尺度 11.感情表現の多様性の障害
C.感情機能の障害	下位尺度 12.感情表現の安定性の障害
C.感情機能の障害	下位尺度 13.感情表現の適切性の障害

表 8.4.1.3.4 被験者ごとの CIBIC-PLUS : MENFIS (Mental Function Impairment Scale)

被験者	薬剤	評価 時期	MENFIS (Mental Function Impairment Scale)													計
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
OA-004	A	投与開始前	5	5	5	2	3	3	3	1	1	1	1	0	0	30
OA-005	A	投与開始前	1	4	4	1	1	2	1	1	1	2	2	2	0	22
OA-006	A	投与開始前	1	4	5	0	1	2	1	0	1	0	1	0	0	16
OA-008	A	投与開始前	0	1	1	2	0	0	3	2	0	0	0	0	0	9
OA-010	A	投与開始前	2	6	4	0	0	2	1	0	0	2	2	0	0	19
OA-011	A	投与開始前	0	0	1	0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	8
OA-012	A	投与開始前	2	5	5	4	4	4	3	4	3	0	1	0	0	35
OAM-01	A	投与開始前	2	6	5	3	1	0	4	0	0	0	0	2	0	23
OAM-02	A	投与開始前	2	0	2	3	2	0	1	0	0	1	0	0	0	11
OAM-04	A	投与開始前	2	2	2	0	1	0	3	2	2	3	2	4	0	23
OAM-06	A	投与開始前	2	4	4	0	2	2	2	3	3	3	2	0	2	29
OAM-08	A	投与開始前	1	2	3	0	2	1	1	1	1	0	1	0	0	13
OAM-09	A	投与開始前	2	3	4	1	1	3	4	2	2	1	1	0	0	24
OAM-10	A	投与開始前	1	2	2	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	12
OAM-11	A	投与開始前	2	5	4	0	2	0	1	1	1	1	0	1	0	18
OAM-15	A	投与開始前	1	5	2	2	2	1	3	3	2	1	1	2	1	26
OAM-17	A	投与開始前	2	4	1	2	1	1	1	2	1	1	0	1	0	17
OA-002	P	投与開始前	1	2	5	4	4	4	5	1	1	1	2	0	2	32
OA-007	P	投与開始前	2	2	4	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	10
OA-009	P	投与開始前	4	6	6	2	0	2	4	2	0	1	0	4	2	33
OA-013	P	投与開始前	2	1	4	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	11
OAM-03	P	投与開始前	2	5	4	1	1	2	2	3	3	3	2	1	1	30
OAM-05	P	投与開始前	2	5	3	1	2	2	2	2	2	2	0	0	0	23
OAM-07	P	投与開始前	4	5	4	1	1	2	2	1	1	2	1	0	0	24
OAM-12	P	投与開始前	2	3	2	0	2	1	2	2	1	2	0	2	1	20
OAM-14	P	投与開始前	2	1	2	0	1	1	1	0	1	0	0	1	0	10
OA-004	A	12週	5	5	4	2	4	2	2	2	2	2	2	0	0	32
OA-005	A	12週	2	3	4	1	2	1	2	1	1	0	1	0	0	19
OA-006	A	12週	2	1	4	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	13
OA-008	A	12週	2	2	2	2	3	0	2	0	0	2	0	0	0	15
OA-010	A	12週	2	5	4	2	1	1	2	2	1	1	2	0	0	23
OA-011	A	12週	2	2	4	0	0	0	2	0	2	3	0	0	0	15
OAM-01	A	12週	2	6	5	3	1	0	4	0	0	0	0	2	0	23
OAM-04	A	12週	2	2	3	0	1	2	3	2	2	3	2	4	0	26
OAM-08	A	12週	2	2	3	1	2	1	1	1	1	0	1	0	0	15
OAM-09	A	12週	3	4	4	1	2	3	4	2	2	1	1	0	0	27
OAM-10	A	12週	1	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6
OAM-15	A	12週	1	5	2	2	2	1	4	4	2	1	1	2	1	28
OAM-17	A	12週	2	4	1	2	1	1	1	2	1	1	0	1	0	17
OA-002	P	12週	4	4	6	5	5	4	4	3	3	2	2	1	2	45
OA-007	P	12週	1	4	4	2	1	0	1	0	0	0	0	1	0	14
OA-009	P	12週	3	5	3	3	3	3	4	3	1	2	2	2	2	36
OA-013	P	12週	1	3	3	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	11
OAM-03	P	12週	2	5	4	1	1	2	2	3	2	3	2	1	1	29
OAM-05	P	12週	2	4	3	1	2	2	2	2	2	2	0	0	0	22
OAM-07	P	12週	4	4	4	0	1	2	3	1	1	2	1	0	0	23
OAM-12	P	12週	2	1	2	1	2	1	1	2	1	2	0	0	0	15
OAM-14	P	12週	2	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	9
OA-004	A	24週	5	6	5	1	3	4	2	2	2	3	2	0	0	35
OA-005	A	24週	2	4	4	2	2	2	2	1	3	2	2	0	0	28
OA-006	A	24週	1	2	5	1	1	1	2	1	1	0	0	1	1	17
OA-008	A	24週	2	3	4	3	1	2	0	1	0	0	0	0	0	17
OA-010	A	24週	4	4	5	2	3	2	3	0	3	2	0	2	0	30
OAM-01	A	24週	4	6	5	3	1	0	4	0	0	0	0	2	0	25
OAM-04	A	24週	2	2	2	0	1	1	3	2	2	3	1	4	0	23
OAM-08	A	24週	1	3	4	1	2	1	1	1	1	0	1	0	0	16
OAM-09	A	24週	2	3	5	1	1	3	4	2	2	2	1	0	0	26
OAM-10	A	24週	1	1	2	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	8
OAM-15	A	24週	3	5	2	2	2	1	3	3	2	1	1	2	1	28
OAM-17	A	24週	2	4	3	2	1	1	1	2	1	1	0	1	0	19
OA-002	P	24週	2	5	5	5	4	4	4	4	3	2	2	0	3	43
OA-007	P	24週	2	3	3	1	2	1	2	2	1	0	0	1	0	18
OA-013	P	24週	1	4	3	0	1	0	2	1	2	1	1	1	0	17
OAM-03	P	24週	2	5	4	1	1	2	2	3	3	3	2	1	1	30
OAM-07	P	24週	5	5	4	1	1	2	2	1	1	2	1	1	0	26
OAM-12	P	24週	2	3	2	1	2	0	1	1	1	1	0	1	0	15
OAM-14	P	24週	2	2	2	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	13
OA-005	A	後観察	2	5	4	1	2	3	2	2	1	1	1	1	0	25
OA-006	A	後観察	2	2	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	10
OA-008	A	後観察	2	4	4	3	1	1	2	0	1	0	0	0	0	18
OAM-01	A	後観察	2	5	5	1	1	0	3	0	0	0	0	2	0	19
OAM-02	A	後観察	2	0	2	3	2	0	1	0	0	1	0	0	0	11
OAM-04	A	後観察	2	2	2	0	1	0	3	2	2	3	2	2	2	23
OAM-06	A	後観察	2	4	4	0	2	2	2	2	2	2	2	0	1	25
OAM-08	A	後観察	2	2	3	0	2	1	1	1	1	1	0	0	0	14
OAM-09	A	後観察	2	3	4	3	3	3	4	3	3	1	1	0	0	30
OAM-10	A	後観察	1	1	2	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	8
OAM-11	A	後観察	2	5	4	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	16
OAM-15	A	後観察	3	5	4	2	3	2	4	3	2	2	1	1	1	33
OAM-17	A	後観察	2	4	4	2	1	1	1	2	1	1	0	1	0	20
OA-002	P	後観察	3	5	6	5	4	4	3	3	3	2	2	0	3	43
OA-007	P	後観察	1	3	4	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	13
OA-013	P	後観察	2	3	4	0	1	2	3	2	2	1	0	0	0	20
OAM-03	P	後観察	2	5	4	2	1	2	2	3	3	3	1	1	1	30
OAM-05	P	後観察	2	3	3	1	2	2	2	2	2	1	0	0	0	20
OAM-07	P	後観察	5	5	5	2	2	2	2	1	1	2	1	1	0	29
OAM-12	P	後観察	2	1	2	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	12
OAM-14	P	後観察	2	4	2	0	1	1	1	2	1	0	0	1	0	15
OA-012	A	中止時	4	5	4	3	3	2	3	4	2	0	0	2	35	
OAM-02	A	中止時	2	0	2	3	2	0	1	0	0	1	0	0	0	11
OAM-06	A	中止時	2	4	4	0	2	2	2	2	3	1	0	1	0	25
OAM-11	A	中止時	2	2	3	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	12
OA-009	P	中止時														0
OAM-05	P	中止時	2	3	2	1	2	2	2	2	2	0	0	0	0	20

8.4.1.4 ADCS-ADL

表 8.4.1.4.1 ADCS-ADL の質問内容

1. 食事について、〇〇さんの過去4週間ににおける一般的な能力を、一番よく表しているのは次のうちどれですか？
2. 移動（歩行以外に歩行器や車いすを含む）について、過去4週間ににおけるもっとも高い能力を、一番よくあらわしているのは次のうちどれですか？
3. トイレでの排便や排尿について、過去4週間ににおける一般的な能力を、一番よく表しているのは次のうちどれですか？
4. 入浴について、過去4週間ににおける一般的な能力を、一番よく表しているのは、次の内どれですか？
5. 身だしなみについて、過去4週間ににおけるもっとも高い能力を一番よく表しているのは次のうちどれですか？
6-A. 過去4週間ににおける着衣について〇〇さんはその日に着る服を自分で選びましたか？
6-A)はいの場合、〇〇さんの一般的な能力を次のうちどれが、一番よくあらわしていますか
6-B. 服を着ることについて、過去4週間の一般的な能力を一番よくあらわしているのは次のうちどれですか？
7. 過去4週間に〇〇さんは電話を使いましたか？
7-はいの場合、〇〇さんの一般的な能力を次のうちのどれが、一番よくあらわしていますか
8. 過去4週間に〇〇さんはテレビをみましたか？
8-はいの場合-1. いろいろな番組や気に入っている番組をたいていの場合、選んだり頼んだりしましたか？
8-はいの場合-2. テレビ番組を見ている間にその内容についてたいていの場合、話しましたか？
8-はいの場合-3. テレビ番組をみて24時間以内に番組の内容について話しましたか？
9. 過去4週間に〇〇さんは少なくとも5分間、会話や世間話に注意を払うようでしたか？
9-はいの場合、〇〇さんの一般的な参加の程度を一番よくあらわしているのは次のうちどれですか
10. 〇〇さんは食事や軽い食事の後にテーブルの食器を片付けましたか？
10-はいの場合、〇〇さんは食事や軽い食事の後にテーブルの食器を片付けましたか？
11. 過去4週間に〇〇さんはたいていの場合、家で自分の持ち物をなんとかみつめましたか？
11-はいの場合、〇〇さんの一般的にどのように行くかについて一番よく説明しているのは次のうちどれですか
12. 過去4週間に〇〇さんは温かい飲み物または冷たい飲み物を飲みたい時、自分で手に入れましたか？
12-はいの場合、〇〇さんの最も高いレベルの能力を、一番よく説明しているのは次のうちどれですか
13. 過去4週間に〇〇さんは自分で食事あるいは軽い食事を家でつくりましたか？
13-はいの場合、〇〇さんの食事準備において、最も高いレベルを、一番よくあらわしているのは次のうちどれですか
14. 過去4週間に、〇〇さんは家で、ゴミやくずを適切な場所あるいは入れ物にすめましたか？
14-はいの場合、〇〇さんが一般的にどのようになっているか、一番よくあらわしているのは次のうちどれですか
15. 過去4週間に、〇〇さんは自分の家の外へ出かけましたか（あるいは旅行をしましたか）？
15-はいの場合、〇〇さんの最高能力を一番よくあらわしているのは次のうちどれですか
16. 過去4週間に、〇〇さんは買い物に行ったことがありますか？
16-はいの場合A. 〇〇さんは買い物に行ったことがありますか？
16-はいの場合A. 〇〇さんは買い物に行ったことがありますか？
16-はいの場合B. 〇〇さんはたいていの場合、指示や体を使う援助なしで品物の代金を支払いましたか？
17. 過去4週間に、〇〇さんは親類、お医者さん、床屋（美容院）のような他人と会う約束をしたり実際にあったりしましたか？
17-はいの場合、これから先、人と会うことについて〇〇さんの自覚を一番よくあらわしているのは次のうちどれですか？
18. 過去4週間に〇〇さんを一人にさせておくことができましたか？
18-はいの場合a). 日の明るい間すなわち昼間、15分以上、家から離れた所で一人にされていませんか？
18-はいの場合b). 日の明るい間、1時間以上、家で一人にさせておきましたか？
18-はいの場合c). 日の明るい間、1時間以内で、家で一人にさせておきましたか？
19. 過去4週間に、〇〇さんは最近の出来事について話しましたか？（これは、過去1カ月の間におこった出来事や事件を意味する）
19-はいの場合a). 〇〇さんは聞いたこと、読んだりしたこと、あるいはテレビで見たりけれども、実際に関わっていない出来事について話しましたか？
19-はいの場合b). 家の外で、〇〇さんが参加し、家族、友達あるいは近所の人が関わった出来事について〇〇さんは話しましたか？
19-はいの場合c). 〇〇さんが参加したり、あるいは見たりした、家でおこった出来事について話しましたか？
20. 過去4週間に、〇〇さんは一度に5分以上、雑誌、新聞、あるいは本をよみましたか？
20-はいの場合a). 〇〇さんは、読んでいる間あるいは読んだ後（1時間以内）、読んだ内容の詳しいことを、たいていの場合、話しましたか？
20-はいの場合b). 〇〇さんは、読んで1時間かそれ以上に読んだ内容についてたいていの場合、話しましたか？
21. 過去4週間に、〇〇さんは物事を書き留めておくことができましたか？
21-はいの場合、〇〇さんが書いたもので最も複雑なものを、一番よくあらわしているものは次のうちどれですか
22. 過去4週間に、〇〇さんは娯楽、趣味あるいはゲームをしましたか？
22-はいの場合_1_ トランプ、将棋あるいは碁（ブリッジ、チェス、ダイヤモンドゲームを含む）
22-はいの場合_1_ ビンゴ
22-はいの場合_1_ クロスワード
22-はいの場合_1_ 美術
22-はいの場合_1_ 楽器
22-はいの場合_1_ 編物
22-はいの場合_1_ 裁縫
22-はいの場合_1_ 読書
22-はいの場合_1_ 庭いじり
22-はいの場合_1_ ゴルフ
22-はいの場合_1_ テニス
22-はいの場合_1_ 工作
22-はいの場合_1_ 釣り
22-はいの場合_1_ その他
22-はいの場合_1_ その他詳細
ダイケアだけで趣味娯楽を行う
22-はいの場合2. 〇〇さんが最も一般的な娯楽をたいていの場合、どのようにおこないましたか
23. 過去4週間に、〇〇さんは家で家事をするために、家庭電化製品をつかいましたか？
23-はいの場合_1_ 洗濯機
23-はいの場合_1_ 乾燥機
23-はいの場合_1_ 掃除機
23-はいの場合_1_ 皿洗い器
23-はいの場合_1_ トースター
23-はいの場合_1_ オープン
23-はいの場合_1_ レンジ
23-はいの場合_1_ 電子レンジ
23-はいの場合_1_ フードプロセッサ
23-はいの場合_1_ その他
23-はいの場合_1_ その他詳細
23-はいの場合2
合計点
「わからない」という回答の数

表 8.4.1.4.2 被験者ごとの ADCS-ADL

被験者	薬剤	投与開始前	12週	24週	後観察	中止時
OA-004	OAM80	53	44	37		
OA-005	OAM80	65	61	57	57	
OA-006	OAM80	68	71	65	73	
OA-008	OAM80	67	70	70	70	
OA-010	OAM80	66	62	54		
OA-011	OAM80	67	58	57		
OA-012	OAM80	37				39
OA-014	OAM80	55	56		39	
OAM-01	OAM80	70				
OAM-02	OAM80				74	75
OAM-04	OAM80	66	61	64	67	
OAM-06	OAM80	49			58	51
OAM-08	OAM80	71	70	68	72	
OAM-09	OAM80					
OAM-10	OAM80	73	73	74	74	
OAM-11	OAM80	62			71	68
OAM-15	OAM80					
OAM-17	OAM80					
OA-002	プラセボ	58	59	54	51	
OA-007	プラセボ	54	49	53	52	
OA-009	プラセボ	55	53			52
OA-013	プラセボ	66	66	64	66	
OAM-03	プラセボ		54		54	
OAM-05	プラセボ	50			58	
OAM-07	プラセボ	57	60	45	45	
OAM-12	プラセボ	64	65	70	72	
OAM-14	プラセボ	71	68	68		

8.4.2 副次評価項目

8.4.2.1 皮質アミロイド集積値

表 8.4.2.1.1 被験者ごとの皮質アミロイド集積値

症例	薬剤	投与前	投与後	変化率	担当医コメント
OAM11	OAM80	1.51	0.77	-49%	広範な領域でのアミロイドの減少がみられる。
OAM10	OAM80	0.97	0.86	-11%	前頭葉を中心に、広範な領域でのアミロイドの減少がみられる。
OAM09	OAM80	1.64	1.48	-10%	広範な領域でのアミロイドの減少がみられる。
OAM04	OAM80	1.04	1.04	0%	広範な皮質領域を含む赤い部分で、アミロイドの集積があるが、この9ヶ月で増加はみられていない。
OAM08	OAM80	1.00	1.01	2%	広範な皮質領域を含む赤い部分で、アミロイドの集積、この9ヶ月でアミロイドの増大はほとんどみられない。
OAM17	OAM80	1.15	1.27	10%	10%程度のアミロイド増加がみられた。
OAM15	OAM80	1.02	1.15	12%	12%のアミロイド増加を認めた。
OAM01	OAM80	0.99	1.25	25%	25%のアミロイド増加。
OAM02	OAM80	-	-	-	MRIにて頭頂葉を中心に萎縮が顕著。脳皮質領域の広範囲な部分で赤い部分でアミロイドの集積あり。
OAM06	OAM80	0.98	-	-	MRIで側頭頭頂葉を中心に萎縮を認める。広範な皮質領域を含む赤い部分でアミロイドの集積あり。
OAM14	プラセボ	1.62	0.66	-59%	広範な領域でのアミロイドの減少がみられる。
OAM05	プラセボ	1.36	1.21	-11%	-
OAM03	プラセボ	1.74	1.70	-2%	広範な皮質領域を含む赤い部分で、アミロイドの集積があるが、この10ヶ月で増加はみられていない。
OAM12	プラセボ	0.99	0.97	-2%	アミロイドの増大はほぼみられない。
OAM07	プラセボ	1.29	1.37	6%	広範な皮質領域を含む赤い部分で、アミロイドの集積、この9ヶ月で一部の領域でアミロイドの増加がみられる。

8.5 安全性データ

8.5.1 有害事象

表 8.5.1.1 被験者ごとの有害事象（大阪市立大学医学部付属病院）

被験者識別コード	薬剤	有害事象名 (医師報告用語)	MedDRA ver 23.0J PT	MedDRA ver 23.0J SOC	重篤性	重症度	転帰	治療の 処置	治療との因果関係
OA-002	プラセボ	下痢	下痢	胃腸障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-002	プラセボ	神経因性膀胱	神経因性膀胱	腎および尿路障害	非重篤	軽度	回復	投与中止	関連なし (理由記載)
OA-002	プラセボ	尿路感染症	尿路感染	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	投与中止	関連なし (理由記載)
OA-002	プラセボ	播種性血管内凝固症候群	播種性血管内凝固	血液およびリンパ系障害	重篤3	重度	回復	投与中止	関連なし (理由記載)
OA-002	プラセボ	敗血症	敗血症	感染症および寄生虫症	重篤3	重度	回復	投与中止	関連なし (理由記載)
OA-002	プラセボ	嘔吐	嘔吐	胃腸障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-004	OAM80	ふらつき	持続性知覚性姿勢誘発ふらつき	神経系障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-004	OAM80	右手関節石灰沈着性関節周囲炎	石灰沈着性関節周囲炎	代謝および栄養障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-004	OAM80	解離性昏迷	昏迷	神経系障害	重篤3	重度	回復	投与中止	関連なし (理由記載)
OA-004	OAM80	肝機能障害 (AST,ALT,ALP上昇)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	継続	関連不明
OA-004	OAM80	肝機能障害 (AST,ALT,ALP上昇)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	継続	関連不明
OA-004	OAM80	肝機能障害 (AST,ALT,ALP上昇)	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	継続	関連不明
OA-004	OAM80	腰部脊柱管狭窄症	腰部脊柱管狭窄症	筋骨格系および結合組織障害	非重篤	軽度	未回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-004	OAM80	脂質代謝異常の悪化 (TG上昇)	血中トリグリセリド増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-004	OAM80	脱毛	脱毛症	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-004	OAM80	低カリウム血症	低カリウム血症	代謝および栄養障害	非重篤	軽度	回復	投与中止	関連なし (理由記載)
OA-005	OAM80	しもやけの悪化	凍瘡	傷害、中毒および処置合併症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-006	OAM80	CRP上昇	C-反応性蛋白増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-006	OAM80	肩こり悪化	筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-006	OAM80	口内炎	口内炎	胃腸障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-006	OAM80	高脂血症軽度増悪	高脂血症	代謝および栄養障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-006	OAM80	脱毛	脱毛症	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-007	プラセボ	両下肢貨幣状湿疹	貨幣状湿疹	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-008	OAM80	う蝕	齲歯	胃腸障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-008	OAM80	根尖性歯根膜炎	歯周炎	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-008	OAM80	脂質異常症の悪化	脂質異常症	代謝および栄養障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-008	OAM80	歯周炎	歯周炎	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-008	OAM80	歯髄炎	歯髄炎	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-008	OAM80	脱毛	脱毛症	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-008	OAM80	皮膚湿疹 (頭皮・顔面)	湿疹	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連不明
OA-008	OAM80	両側大腿部苔癬	苔癬化	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-009	プラセボ	ドライアイ	ドライアイ	眼障害	非重篤	軽度	未回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-009	プラセボ	切れ痔	痔核	胃腸障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-009	プラセボ	頭皮湿疹	湿疹	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連あり
OA-009	プラセボ	微熱	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-009	プラセボ	便秘症の悪化	便秘	胃腸障害	非重篤	軽度	未回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-009	プラセボ	嘔気、嘔吐	悪心	胃腸障害	非重篤	中等度	回復	投与中止	関連不明
OA-009	プラセボ	嘔気、嘔吐	嘔吐	胃腸障害	非重篤	中等度	回復	投与中止	関連不明
OA-010	OAM80	ALP上昇	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	未回復	継続	関連あり
OA-010	OAM80	上気道炎	上気道感染	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-010	OAM80	脳出血	脳出血	神経系障害	重篤3	重度	未回復	.	関連なし (理由記載)
OA-011	OAM80	皮膚掻痒症の悪化	そう痒症	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	未回復	投与中止	関連あり
OA-011	OAM80	嘔吐	嘔吐	胃腸障害	非重篤	軽度	回復	投与中止	関連なし (理由記載)
OA-012	OAM80	ALP高値	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	投与中止	関連あり
OA-012	OAM80	上気道炎	上気道感染	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)
OA-013	プラセボ	CK上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	軽快	継続	関連不明
OA-013	プラセボ	アミラーゼ上昇	アミラーゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	軽快	継続	関連不明
OA-013	プラセボ	嘔吐	嘔吐	胃腸障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし (理由記載)

表 8.5.1.2 被験者ごとの有害事象（奈良県立医科大学付属病院）

被験者識別コード	薬剤	有害事象名 (医師報告用語)	MedDRA ver 23.0J PT	MedDRA ver 23.0J SOC	重篤性	重症度	転帰	治験薬の 処置	治験薬との因果関係
OAM-02	OAM80	感冒	上咽頭炎	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし(理由記載)
OAM-02	OAM80	肝機能低下、胆道系マーカー異常	肝機能異常	肝胆道系障害	非重篤	軽度	回復	投与中止	関連あり
OAM-03	プラセボ	下肢浮腫	末梢性浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし(理由記載)
OAM-03	プラセボ	両下肢 蜂窩織炎	蜂巣炎	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし(理由記載)
OAM-03	プラセボ	両下肢皮膚疹	発疹	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	継続	関連不明
OAM-05	プラセボ	血中アマラーゼの上昇	アマラーゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	投与中止	関連あり
OAM-06	OAM80	肝機能障害	肝機能異常	肝胆道系障害	非重篤	軽度	回復	投与中止	.
OAM-09	OAM80	感冒	上咽頭炎	感染症および寄生虫症	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし(理由記載)
OAM-10	OAM80	Dダイマーの上昇	フィブリンDダイマー増加	臨床兼	非重篤	軽度	回復	.	関連あり
OAM-11	OAM80	びまん性脱毛	びまん性脱毛症	皮膚および皮下組織障害	非重篤	軽度	回復	.	関連不明
OAM-11	OAM80	冠動脈狭窄	冠動脈狭窄	心臓障害	重篤3	中等度	回復	投与中止	関連なし(理由記載)
OAM-17	OAM80	CK上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	臨床検査	非重篤	軽度	回復	継続	関連なし(理由記載)

8.5.2 臨床検査

表 8.5.2.1 赤血球数 ($10^4/\mu\text{L}$)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	441.2	446.8	443.4	443.2	438.2	442.5	442.8	446.7	435.4	418.5
	プラセボ	443.1	427	430	439.1	431.6	428.6	431	419.9	444.9	418.5
	p値	0.8801	0.184	0.2958	0.784	0.6654	0.3751	0.475	0.1703	0.5542	1
SD	OAM80	36.5	33.1	26.6	33.8	29.8	36.4	34.2	27.7	35.8	38.5
	プラセボ	28.1	35.3	31.2	35.4	38.4	32	34.4	43	35.7	6.4
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	1	-3.9	-5.7	-10.7	-6.5	-6.2	-2.3	-8.5	4.5
	プラセボ	-	-16.1	-13.1	-4	-11.6	-14	-13.1	-24.3	0.4	-21
	p値	-	0.0189	0.2177	0.8412	0.9384	0.5071	0.6334	0.1404	0.3353	0.0136
SD	OAM80	-	16.5	17.8	22.3	19.9	23.8	25.2	23.1	21.9	10.5
	プラセボ	-	15.7	17.1	18.9	27.8	24.8	32.7	31.9	19.7	4.2
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	1	-4.9	-1.1	-3.3	4.1	0.4	3.8	-6.8	-2.2
	プラセボ	-	-16.1	3	9.1	-7.6	1	3.4	-11.1	19.6	-34
	p値	-	0.0189	0.1667	0.1624	0.6085	0.7025	0.6739	0.3648	0.0089	0.1581
SD	OAM80	-	16.5	19.3	15.8	16.3	12.6	17.6	12.1	20.6	17.2
	プラセボ	-	15.7	8.2	17.1	20.7	19.8	13.6	39.8	19.8	17
p値:検定											

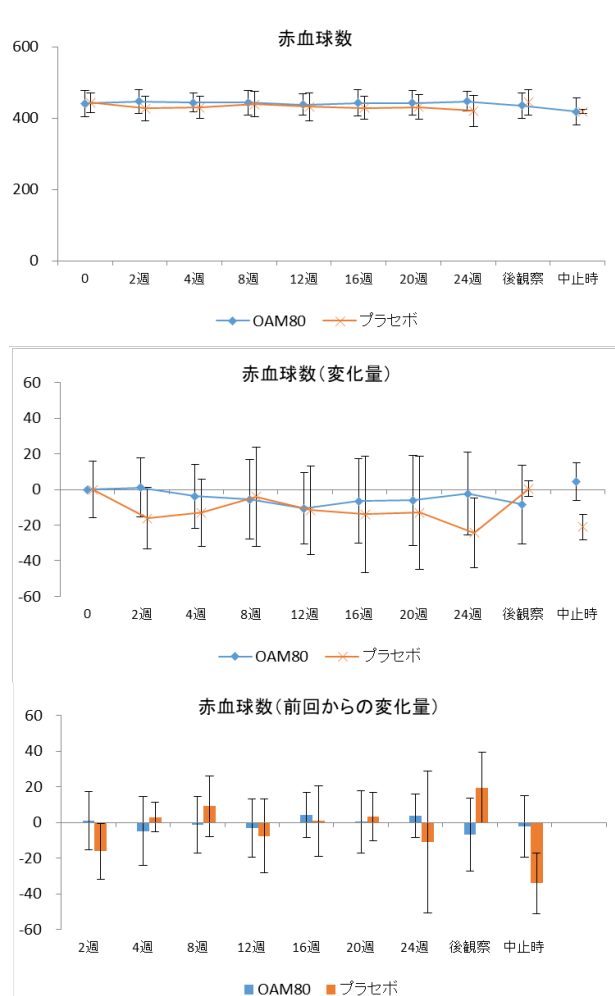


図 8.5.2.1 赤血球数 ($10^4/\mu\text{L}$)

表 8.5.2.2 ヘモグロビン (Hb) (g/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	13.5	13.6	13.5	13.4	13.4	13.5	13.5	13.6	13.5	12.3
	プラセボ	13.9	13.5	13.5	13.9	13.6	13.3	13.4	13	13.8	13.5
	p値	0.2279	0.7164	0.9868	0.2174	0.6088	0.619	0.9021	0.2615	0.3745	0.0217
SD	OAM80	1.3	1.3	1	1.1	1.2	1.3	1.3	1.1	1.2	0.4
	プラセボ	0.6	0.6	0.5	0.8	0.8	0.7	0.9	1	0.7	0.3
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0	-0.2	-0.4	-0.5	-0.3	-0.4	-0.3	-0.2	0
	プラセボ	-	-0.4	-0.4	-0.1	-0.4	-0.6	-0.5	-0.9	-0.1	-0.4
	p値	-	0.0201	0.2116	0.2654	0.7233	0.4236	0.7672	0.1544	0.7483	0.1412
SD	OAM80	-	0.5	0.6	0.6	0.8	0.9	1	0.7	0.6	0.2
	プラセボ	-	0.4	0.4	0.7	0.8	0.7	1	1	0.6	0.2
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0	-0.2	-0.2	-0.1	0.1	-0.1	0.1	0	0
	プラセボ	-	-0.4	0	0.4	-0.3	-0.1	0.2	-0.4	0.6	-0.8
	p値	-	0.0201	0.2102	0.0163	0.3236	0.263	0.3315	0.3013	0.05	0.027
SD	OAM80	-	0.5	0.6	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.3
	プラセボ	-	0.4	0.2	0.6	0.6	0.5	0.6	1.2	0.6	0.2
p値 :t検定											

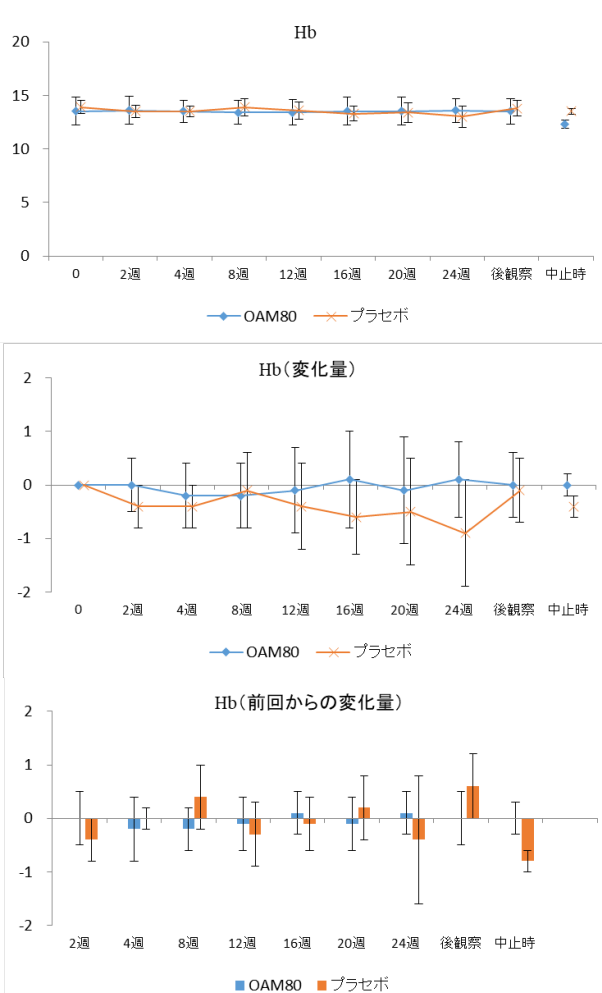


図 8.5.2.2 ヘモグロビン (Hb) (g/dL)

表 8.5.2.3 血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	19.8	21.3	21.1	21.2	20.4	21.6	20.7	21.4	20.3	24
	プラセボ	20	19.2	20	19.3	19.5	19.8	22.8	21.4	20.1	17.4
	p値	0.9164	0.2514	0.6094	0.3601	0.6997	0.4161	0.5083	0.9933	0.9364	0.1157
SD	OAM80	5.4	5	5.7	5.6	5.5	5	4.6	4.9	4.2	4.4
	プラセボ	4.2	4.1	4.7	4.1	4.6	4.3	7.3	6.1	4.7	0.5
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	1.1	1.6	1.6	1.2	1.8	0.9	1.6	0	1.3
	プラセボ	-	-0.9	0	-0.7	-0.5	-0.3	2.1	0.7	-0.4	-0.3
	p値	-	0.0725	0.0456	0.0216	0.1492	0.0804	0.4761	0.4054	0.7532	0.6607
SD	OAM80	-	4	2.4	3.2	3.3	3.3	2.7	1.9	3.8	5.5
	プラセボ	-	0.7	1.2	1.3	2	1.8	3.8	2.4	2.4	1.6
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	1.1	-0.3	0.1	-0.8	0.6	-0.8	0.7	-0.2	4.9
	プラセボ	-	-0.9	0.8	-0.7	0.2	0.2	2.6	-1.4	-0.9	-0.6
	p値	-	0.0725	0.1831	0.3546	0.2776	0.6137	0.1382	0.3165	0.5476	0.1994
SD	OAM80	-	4	2.6	2.6	2.5	2.5	2.2	2.4	2.1	5.1
	プラセボ	-	0.7	1.4	1.2	1.7	1.5	5.3	4.9	2.9	0.4

p値 :t検定

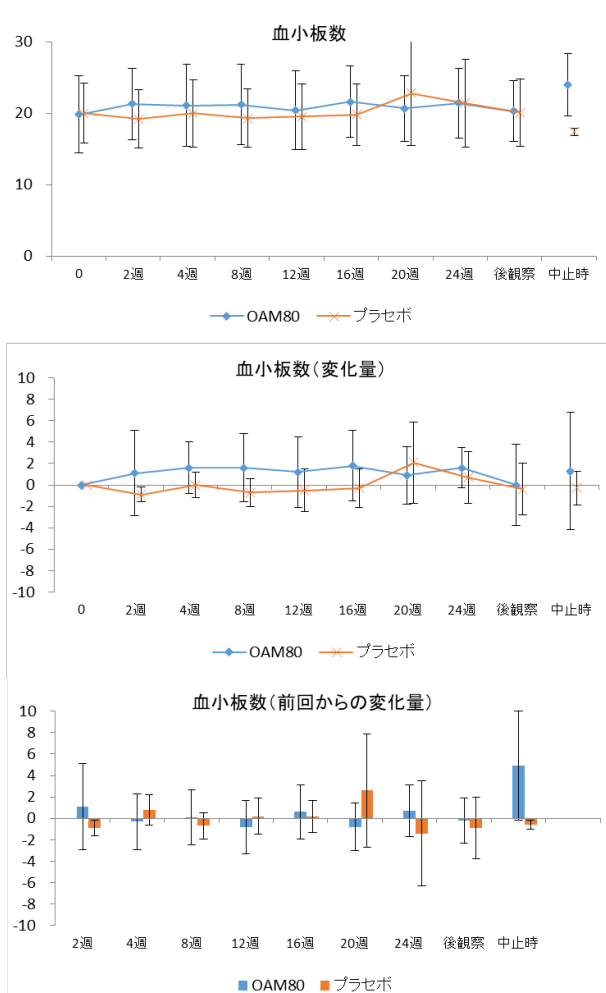


図 8.5.2.3 血小板数 ($10^4/\mu\text{L}$)

表 8.5.2.4 γ -GTP (U/L)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	26.8	38.5	40.5	42.5	47.9	47.8	47.9	47.2	28.1	52.2
	プラセボ	21.2	20.7	21.3	22.2	22.2	20.2	21.6	23.0	22.2	25.5
	p値	0.2972	0.0096	0.0057	0.0018	0.0018	0.0008	0.0014	0.0021	0.4363	0.4186
SD	OAM80	18.3	23	22	19.1	23.8	22	21.4	20.6	22.3	56.7
	プラセボ	8.8	8.8	8.9	8.5	8.6	8.1	9.7	9.2	12.8	7.8
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	11.4	12.9	14	18.4	17.4	17.5	16.8	-0.4	34.8
	プラセボ	-	-0.6	0.1	1	1	-0.2	1.9	3.3	1.6	-1
	p値	-	0	0	0.0005	0.0002	0.0005	0.0014	0.0008	0.4859	0.2768
SD	OAM80	-	8	6.7	10.7	11.9	13.4	13.1	8.3	7.6	53.7
	プラセボ	-	2.2	4.3	4.6	6.5	3.8	5	6.2	5.9	7.1
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	11.4	1.8	0.9	4.9	-2.3	0.2	-0.8	-15.3	35
	プラセボ	-	-0.6	0.7	0.9	0	-1.1	1.7	1.4	-1.5	2.5
	p値	-	0	0.7373	0.986	0.0439	0.6908	0.38	0.4121	0.002	0.329
SD	OAM80	-	8	11.4	8.7	7.4	9.6	5.9	8.3	11.2	55.5
	プラセボ	-	2.2	4.3	3.3	3.3	3.5	1.5	3.3	7.2	7.8
p値 :t検定											

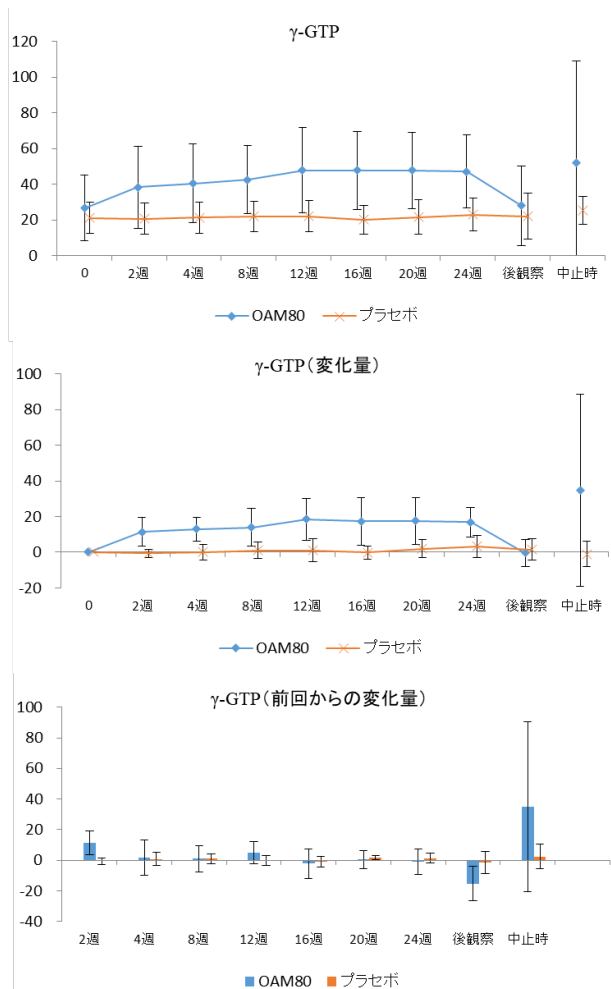


図 8.5.2.4 γ -GTP (U/L)

表 8.5.2.5 AST (GOT) (U/L)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	25.1	32.5	31.7	31.7	29.5	34.8	31.5	30	24.2	31.2
	プラセボ	22.1	24.6	22.6	22.6	22.3	22.1	23.6	22	21.4	21
	p値	0.2308	0.0301	0.0038	0.0011	0.0126	0.0026	0.0036	0.0021	0.2518	0.2388
SD	OAM80	6	11.6	10.3	8.3	8.9	11.6	7.1	6.5	6.2	12.4
	プラセボ	5.7	6	3.2	3	3	4.5	3.5	3.5	5	5.7
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	7.4	6.8	6.5	4.1	9.4	6.1	4.5	-1.2	7.2
	プラセボ	-	2.4	0.4	0.4	0.2	-0.9	1	-0.6	-0.2	0.5
	p値	-	0.0988	0.0106	0.0121	0.0806	0.0083	0.0445	0.0399	0.6166	0.3814
SD	OAM80	-	9.7	7.7	7.2	6.4	11.7	5.2	5.1	6.5	13
	プラセボ	-	4.9	3.7	3.6	3.9	1.8	4.7	4.6	2.3	2.1
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	7.4	1.1	0.2	-1.8	4.6	-3.3	-1.5	-7.9	4.2
	プラセボ	-	2.4	-2	0	-0.2	-0.6	1.6	-1.6	-0.2	2
	p値	-	0.0988	0.3068	0.9362	0.4829	0.1243	0.1442	0.9858	0.0178	0.7987
SD	OAM80	-	9.7	10.4	9.1	8	11	10.2	4.8	10.5	16.2
	プラセボ	-	4.9	4.5	2.2	1.3	2.7	3.8	3.3	3.2	0

p値 :t検定

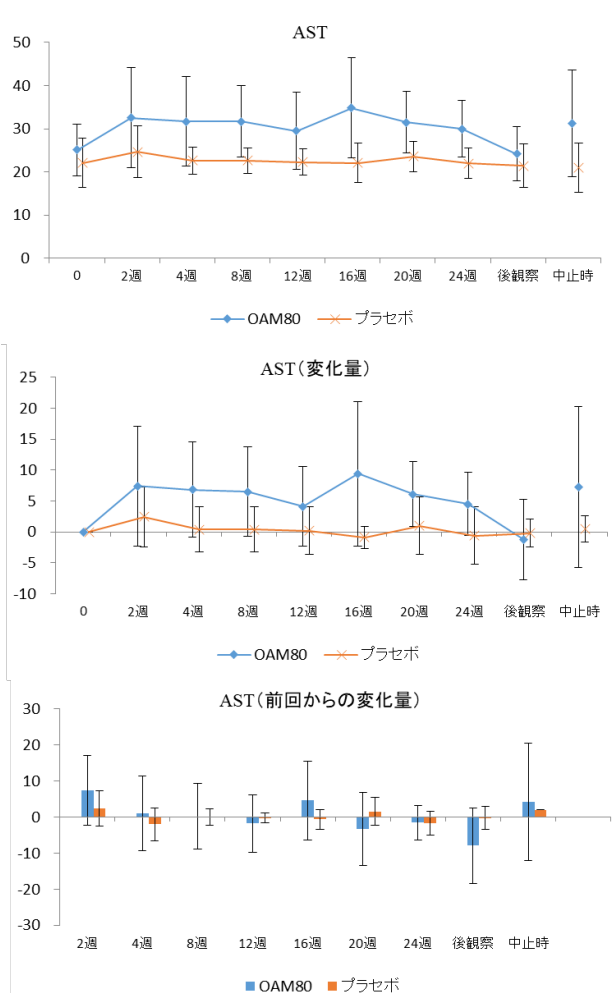


図 8.5.2.5 AST (GOT) (U/L)

表 8.5.2.6 ALT (GTP) (U/L)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	17.4	24.2	23.4	23.8	23.6	25.6	21.8	20.8	17	23.5
	プラセボ	14.7	17.2	17.2	17.1	17.8	15.8	19.1	17.3	16.6	12.5
	p値	0.172	0.0154	0.082	0.0396	0.1467	0.0075	0.4759	0.2515	0.9031	0.4248
SD	OAM80	5.9	8.8	10.2	10.5	12.8	10.4	8.2	7.2	8.3	23.9
	プラセボ	4.2	4.8	6.8	4.1	5.1	4.3	7.7	5.9	6.1	0.7
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	6.5	5.9	5.7	5.1	7	3.2	2.2	-1	9.5
	プラセボ	-	2.6	2.6	2.4	3.1	0.6	3.7	1.9	1.8	0.5
	p値	-	0.0989	0.2625	0.2616	0.5261	0.0517	0.8926	0.9022	0.2334	0.5142
SD	OAM80	-	7.9	7.4	9.6	9.3	10.3	6.7	5.8	7.1	24.3
	プラセボ	-	3.9	6.6	4.2	5.8	2.5	7.8	6.6	3.7	2.1
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	6.5	0.1	0.1	-0.2	1.1	-3.8	-1	-4.6	9
	プラセボ	-	2.6	0	-0.1	0.7	-2.2	3	-1.9	-0.5	1.5
	p値	-	0.0989	0.9837	0.926	0.7604	0.3382	0.0442	0.6708	0.1793	0.5535
SD	OAM80	-	7.9	9.1	8	10	10.7	7.5	4.5	9.6	22.2
	プラセボ	-	3.9	6	4.8	3	4.5	6	4	4.5	3.5

p値 :t検定

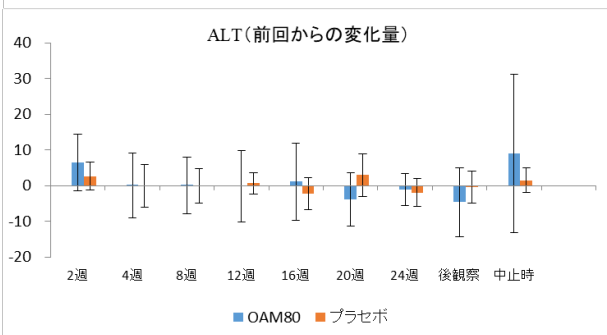
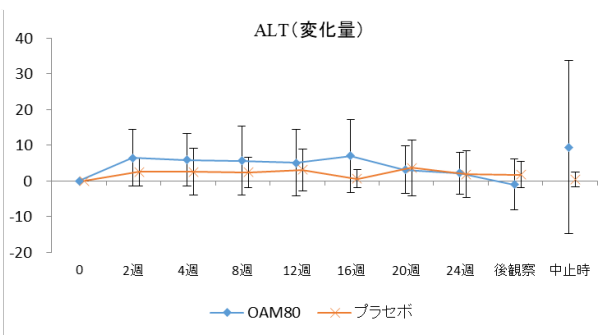
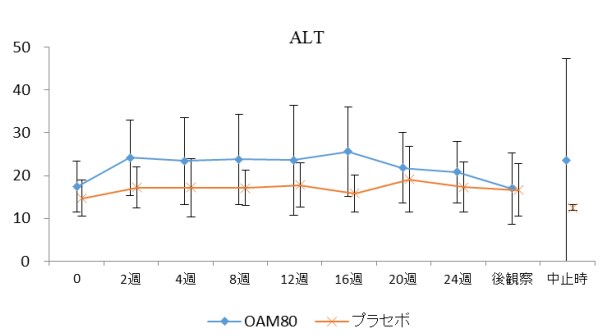


図 8.5.2.6 ALT (GTP) (U/L)

表 8.5.2.7 アルカリフォスファターゼ (ALP) (U/L)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	249.5	266.9	284.2	287.6	291	291.8	291.5	309.6	226.7	393.2
	プラセボ	278.7	265.2	285.1	263.6	263.6	263.9	290.9	286	281.2	207.5
	p値	0.4392	0.9621	0.9825	0.5084	0.4531	0.4753	0.9862	0.5803	0.0852	0.1274
SD	OAM80	67	71.4	80.9	70.4	77.1	73.8	80	97.2	48.6	135.7
	プラセボ	98.5	88.7	98.3	91.2	87.3	90.3	83.4	84.2	73	87
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	13.9	28.1	39.1	45.4	50.9	50.7	68.8	-11.7	130
	プラセボ	-	28.7	48.4	24.1	31.8	42	53.6	52.6	38	36.8
	p値	-	0.0625	0.2622	0.0054	0.0083	0.0044	0.0502	0.0106	0.9826	0.2582
SD	OAM80	-	41.7	36.2	59.7	66.3	58.7	76.5	78.8	44.2	168.7
	プラセボ	-	2.2	4.3	4.6	6.5	3.8	5	6.2	5.9	7.1
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	13.9	19.1	13.4	3.9	2.1	-0.2	18.1	-60.4	119.8
	プラセボ	-	-13.4	19.9	-21.6	0	-0.6	8.6	-4.9	-1	22
	p値	-	0.0625	0.9558	0.0261	0.7536	0.8116	0.4525	0.1645	0.0016	0.3194
SD	OAM80	-	41.7	21	39.7	41	31	35.7	43.7	52.2	163.8
	プラセボ	-	28.7	37.3	31	15.3	20.2	15.3	26.9	26.2	15.6
p値 :検定											

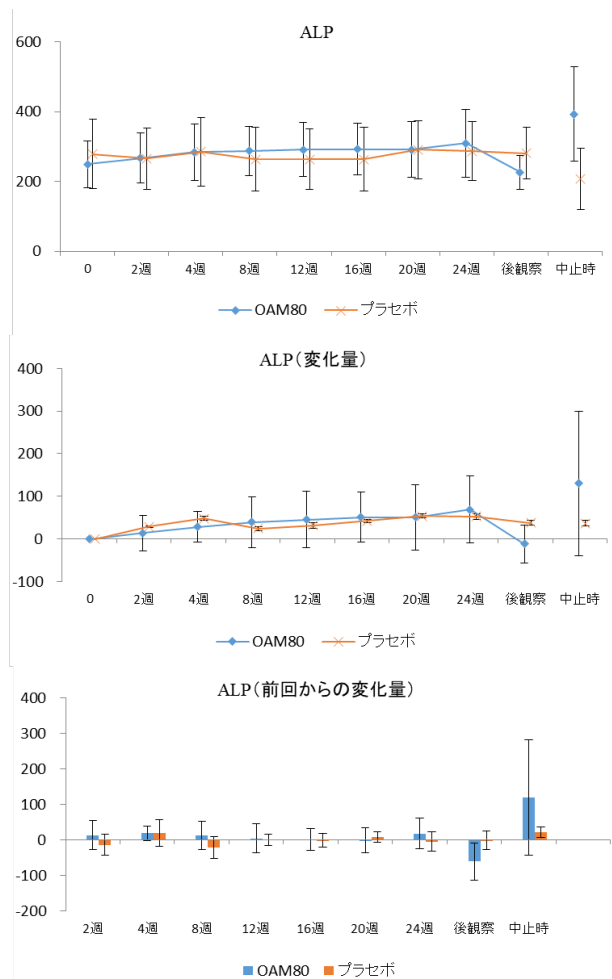


図 8.5.2.7 アルカリフォスファターゼ (ALP) (U/L)

表 8.5.2.8 乳酸脱水素酵素 (LDH) (U/L)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	205.8	241.7	256.7	261.1	251.4	253.5	259.6	258.8	192.6	246
	プラセボ	223.2	226.7	220.1	220.1	222.2	224.1	225.1	225	214	213
	p値	0.4465	0.6035	0.1645	0.1019	0.2637	0.2696	0.2134	0.2351	0.3185	0.6553
SD	OAM80	34.1	60.5	58.3	61.1	56.9	65	57.9	65.3	28.8	31.9
	プラセボ	61.4	72.6	61.3	53.7	60.4	52.2	55.2	54.1	53.4	77.8
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	34.9	51.4	56.3	46.4	47.7	53.8	53	-8.2	37.5
	プラセボ	-	3.4	-3.1	-3.1	-1	-7.9	-8.1	-8.3	-9.2	25
	p値	-	-	0.0078	0	0	0.0001	0.0009	0.0002	0.0002	0.926
SD	OAM80	-	34.6	36.4	39.7	28.2	45.4	31.8	37.3	22.9	30
	プラセボ	-	20.5	13	12.1	18	12.3	24.4	22.4	26.5	28.3
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	34.9	20	5.1	-5.3	-2.5	6.1	-0.8	-59.8	29.8
	プラセボ	-	3.4	-6.6	0	2.1	-4.2	0	-0.1	-4.5	30
	p値	-	0.0078	0.0079	0.4206	0.2901	0.8967	0.5518	0.9416	0.0001	0.9947
SD	OAM80	-	34.6	27.4	17.9	17.7	40.5	29.7	23.7	37.9	57.4
	プラセボ	-	20.5	18	12.2	14.6	21.7	15.1	13.9	14.1	29.7
p値: t検定											

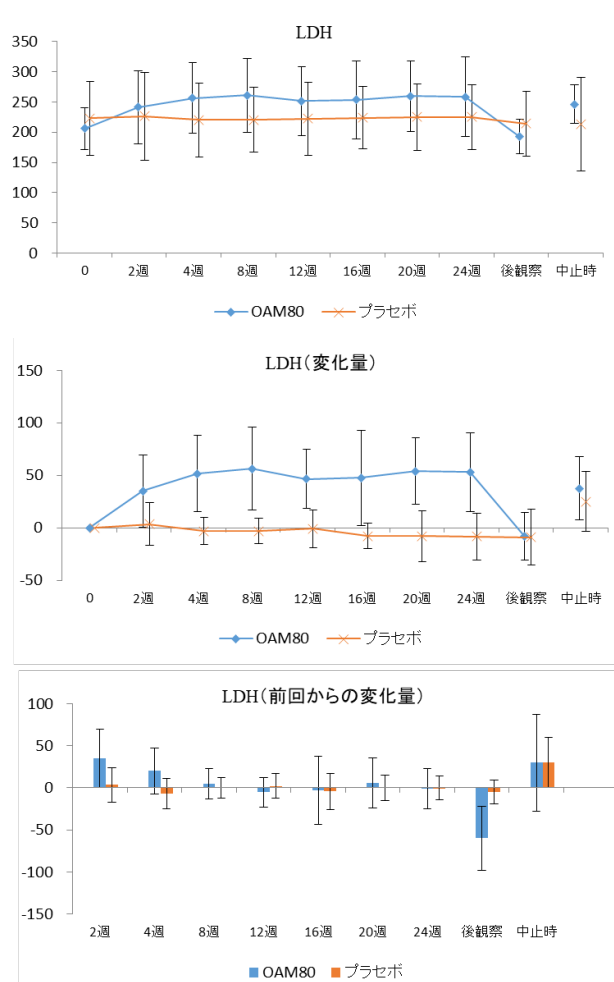


図 8.5.2.8 乳酸脱水素酵素 (LDH) (U/L)

表 8.5.2.9 尿素窒素 (BUN) (mg/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	15.9	13.9	15.6	15.3	14.1	15.6	14.7	14.9	17.6	13.5
	プラセボ	15.8	17.4	16.9	17.2	15.9	16.1	15.3	15.7	14.4	15
	p値	0.891	0.0046	0.2706	0.272	0.2133	0.7673	0.7611	0.6784	0.008	0.7098
SD	OAM80	3.1	3.1	3.2	3.8	3.6	3.5	2.8	4.8	2.9	3
	プラセボ	2.9	2.4	2.4	4.2	2.8	3.9	4.6	3.5	2.2	4.2
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	-2.1	-0.6	-1.3	-2.4	-1	-1.9	-1.7	1.3	-0.5
	プラセボ	-	1.7	1.1	1.4	0.1	0.1	-1.1	-0.7	-1.8	1.5
	p値	-	0.0125	0.0829	0.049	0.0314	0.5365	0.6939	0.6126	0.0175	0.5663
SD	OAM80	-	3	2.8	3.7	3.1	4.2	3	3.4	3.2	2.1
	プラセボ	-	3.4	2	2.7	2	3.8	4.6	4.3	2.3	3.5
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	-2.1	1.6	-0.7	-0.9	1.6	-0.9	0.2	2.4	-2.8
	プラセボ	-	1.7	-0.6	0.3	-1.3	-0.1	-1	0.4	-1	1.5
	p値	-	0.0125	0.0731	0.488	0.7041	0.1656	0.9559	0.8913	0.0159	0.5106
SD	OAM80	-	3	2.4	1.8	2.8	2.8	3.1	4	2.9	3.2
	プラセボ	-	3.4	2.9	3.9	2.2	2.6	2.8	2.4	2.8	6.4

p値 :t検定

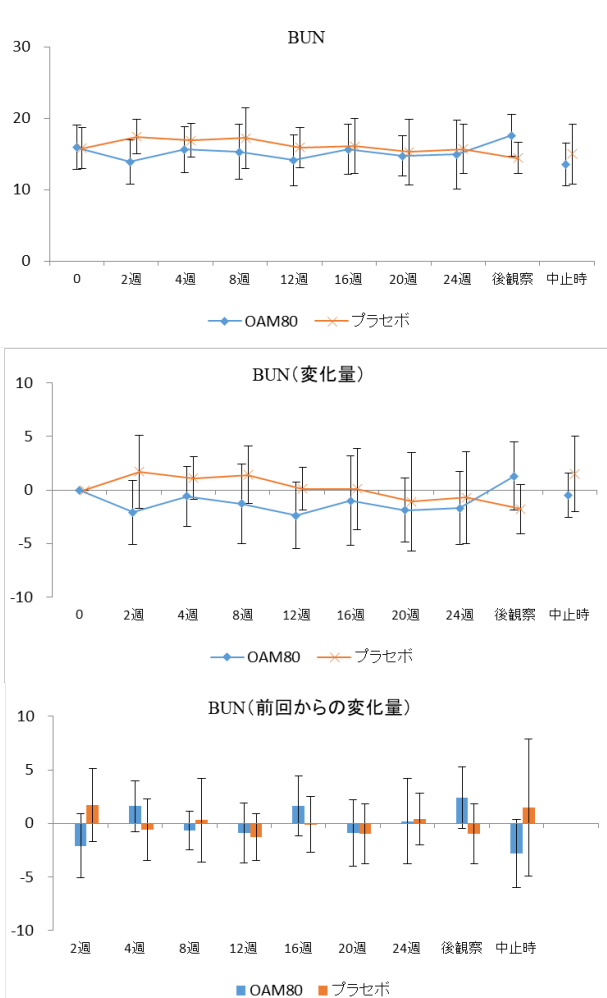


図 8.5.2.9 尿素窒素 (BUN) (mg/dL)

表 8.5.2.10 クレアチニン (Cr) (mg/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7
	プラセボ	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7	0.6
	p値	0.9086	0.8786	0.8457	0.4403	0.7357	0.9733	0.3365	0.6008	0.7523	0.4634
SD	OAM80	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
	プラセボ	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0	0	-0.1	-0.1	0	-0.1	-0.1	0	0
	プラセボ	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1
	p値	-	0.6676	0.2071	0.0004	0.0861	0.5051	0.0825	0.4068	0.7591	0.2584
SD	OAM80	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	プラセボ	-	0	0.1	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0
	プラセボ	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	p値	-	0.6676	0.2279	0.0461	0.0178	0.6998	0.1716	0.1468	0.1448	0.7161
SD	OAM80	-	0.1	0.1	0.1	0	0.1	0.1	0	0.1	0.1
	プラセボ	-	0	0	0.1	0	0	0.1	0	0	0
p値 :t検定											

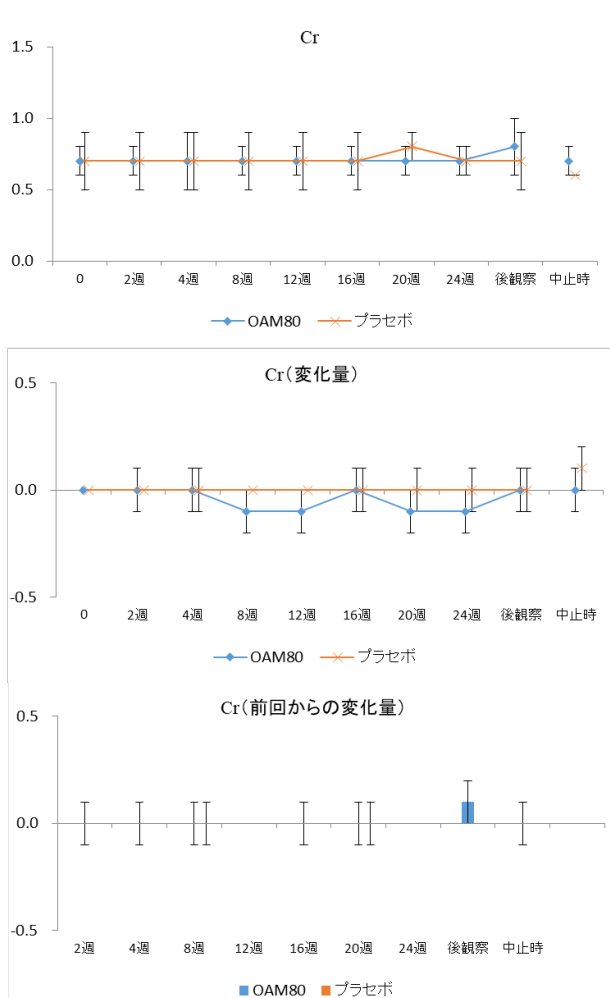


図 8.5.2.10 クレアチニン (Cr) (mg/dL)

表 8.5.2.11 アルブミン (ALB) (g/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3	4.4	4.3	4.4	4.3	4.2
	プラセボ	4.4	4.2	4.3	4.3	4.3	4.2	4.2	4.2	4.3	4.3
	p値	0.0496	0.6363	0.4634	0.6387	0.801	0.0813	0.3151	0.1556	0.5538	0.6531
SD	OAM80	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2
	プラセボ	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0	-0.1	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2
	プラセボ	-	-0.2	-0.2	-0.1	-0.2	-0.3	-0.2	-0.3	-0.1	-0.1
	p値	-	0.1504	0.3238	0.2203	0.1381	0.0002	0.025	0.0131	0.3125	0.0481
SD	OAM80	-	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2
	プラセボ	-	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.1
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0	0	0.1	0	0.1	-0.1	0.1	-0.1	0
	プラセボ	-	-0.2	0	0.1	-0.1	-0.1	0.1	0	0.1	-0.1
	p値	-	0.1504	0.3818	0.7093	0.1934	0.0533	0.1928	0.4081	0.0629	0.6435
SD	OAM80	-	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1
	プラセボ	-	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3
p値 :t検定											

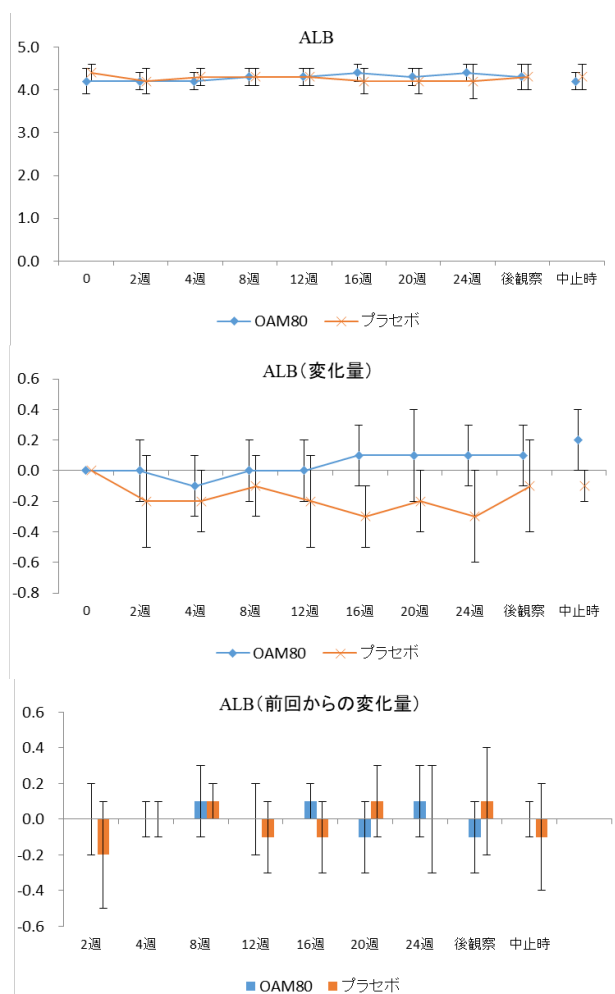


図 8.5.2.11 アルブミン (ALB) (g/dL)

表 8.5.2.12 総蛋白 (TP) (g/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	7	7.1	7.1	7.2	7.3	7.5	7.4	7.5	7.1	7.4
	プラセボ	7.3	7.1	7.1	7.2	7.1	7	7.1	7.1	7.2	6.8
	p値	0.0576	0.6286	0.7364	0.9739	0.1977	0.0068	0.1412	0.0041	0.5342	0.2233
SD	OAM80	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4
	プラセボ	8.8	8.8	8.9	8.5	8.6	8.1	9.7	9.2	12.8	7.8
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0.1	0	0.1	0.3	0.4	0.4	0.5	0.1	0.5
	プラセボ	-	-0.3	-0.2	-0.1	-0.2	-0.4	-0.2	-0.3	-0.1	-0.4
	p値	-	0.0236	0.1015	0.0609	0.0266	0.0003	0.0159	0.0057	0.2653	0.01
SD	OAM80	-	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.3	0.3	0.2
	プラセボ	-	0.4	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.1
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	0.1	-0.1	0.1	0.2	0.1	-0.1	0.1	-0.3	0.3
	プラセボ	-	-0.3	0	0.1	-0.1	-0.1	0.2	0	0.1	-0.2
	p値	-	0.0236	0.3826	0.8082	0.0922	0.0086	0.1038	0.3449	0.0158	0.1585
SD	OAM80	-	0.3	0.3	0.3	0.3	0.1	0.2	0.3	0.3	0.3
	プラセボ	-	0.4	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3

p値 :t検定

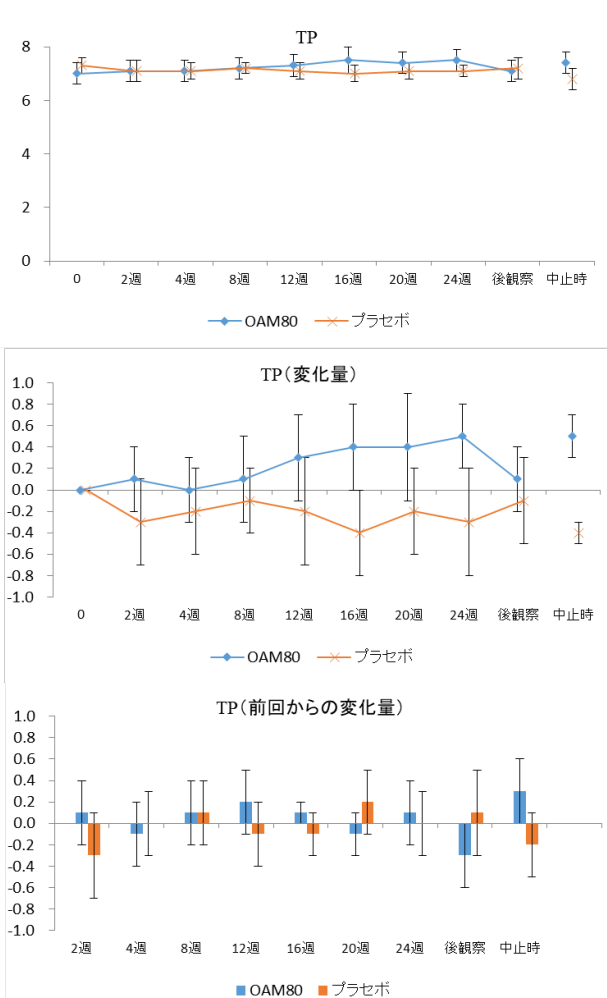


図 8.5.2.12 総蛋白 (TP) (g/dL)

表 8.5.2.13 HDL コレステロール (mg/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	65.9	54.8	49.6	49.5	49.4	46.5	44.9	43.6	64.4	56.8
	プラセボ	71	71	72.7	76.9	72.1	65.8	62	61.6	67.4	90.5
	p値	0.4576	0.0596	0.0097	0.0251	0.0269	0.0115	0.0181	0.0193	0.7624	0.3259
SD	OAM80	11.5	10.8	9.7	10.9	12	11.8	11.4	10.9	17.2	24.2
	プラセボ	18.2	21.6	20.5	29.6	24.6	15.7	13.8	14.9	24.1	30.4
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	-9.7	-15.2	-17.2	-17.4	-19.5	-21.2	-22.5	-2.7	-6
	プラセボ	-	0	1.7	5.9	1.1	-1.5	-4.3	-4.7	-3.2	3
	p値	-	0.0074	0	0.002	0.004	0.0019	0.001	0.0003	0.9269	0.5492
SD	OAM80	-	7.5	8.4	8.6	9.3	11.4	9.2	8.8	13	22.3
	プラセボ	-	7.8	6.2	15.8	13.9	10.4	8.3	7.6	12.4	11.3
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	-9.7	-5.2	-1.4	-0.2	-1	-1.6	-1.3	17.1	-11.2
	プラセボ	-	0	1.7	4.2	-4.8	0.9	-3.3	-0.4	-2.8	-2.5
	p値	-	0.0074	0.0022	0.2294	0.2205	0.6417	0.6916	0.7281	0.0002	0.2159
SD	OAM80	-	7.5	6.3	5.6	2.7	9.3	7.8	3.3	11.7	10.8
	プラセボ	-	7.8	3.7	12.4	10.1	8.5	9.2	6	8.3	3.5

p値 :t検定

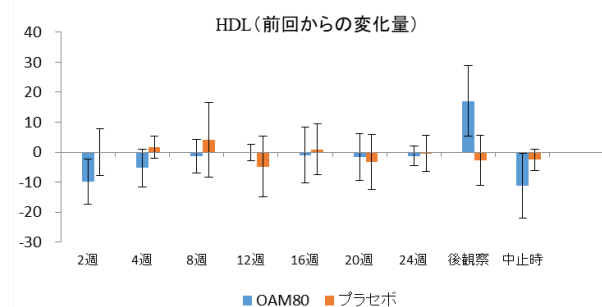
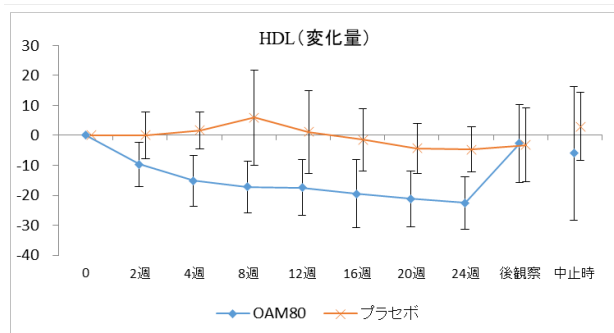
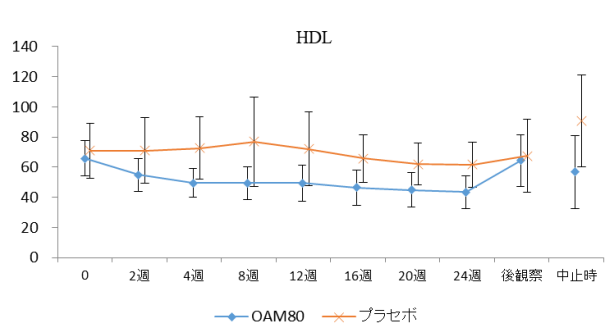


図 8.5.2.13 HDL コレステロール (mg/dL)

表 8.5.2.14 LDL コレステロール (mg/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	117.7	148.3	144.9	149.1	154.3	157.6	160.8	153.7	119.7	139.8
	プラセボ	111.6	111	109.2	110.8	110.4	104.9	111.7	100.1	119.5	100.5
	p値	0.5076	0.0022	0.005	0.0085	0.0042	0.0026	0.0041	0.001	0.9884	0.0362
SD	OAM80	33.7	34.2	40.2	41.7	43.3	49.9	43.6	42.2	31.2	21.7
	プラセボ	13.7	20.9	16.4	23.1	19.9	11.7	23.2	18.6	22.3	9.2
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	29.1	24	29.2	38.1	42.9	46.2	39	2.3	16.5
	プラセボ	-	12.7	11.7	13.7	11.7	10.2	19.9	17.8	22.7	7.1
	p値	-	0.0008	0.0007	0.0003	0	0.0001	0.0003	0.0001	0.6069	0.387
SD	OAM80	-	26.6	21.7	20	22.1	32.5	18.8	24.8	24.4	52.1
	プラセボ	-	7.8	6.2	15.8	13.9	10.4	8.3	7.6	12.4	11.3
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	29.1	-1.5	1.9	6.6	2	3.2	-7.2	-32.5	29.5
	プラセボ	-	-0.6	-1.8	1.6	2.9	-3.7	7.4	-11.6	16.2	-18
	p値	-	0.0008	0.9651	0.949	0.5574	0.5166	0.7006	0.5811	0	0.0101
SD	OAM80	-	26.6	19.3	16.8	18.8	26.1	29.7	21.2	22.2	18.1
	プラセボ	-	12.7	12	11.8	10.8	12.4	18.3	13.7	12.8	4.2

p値 :t検定

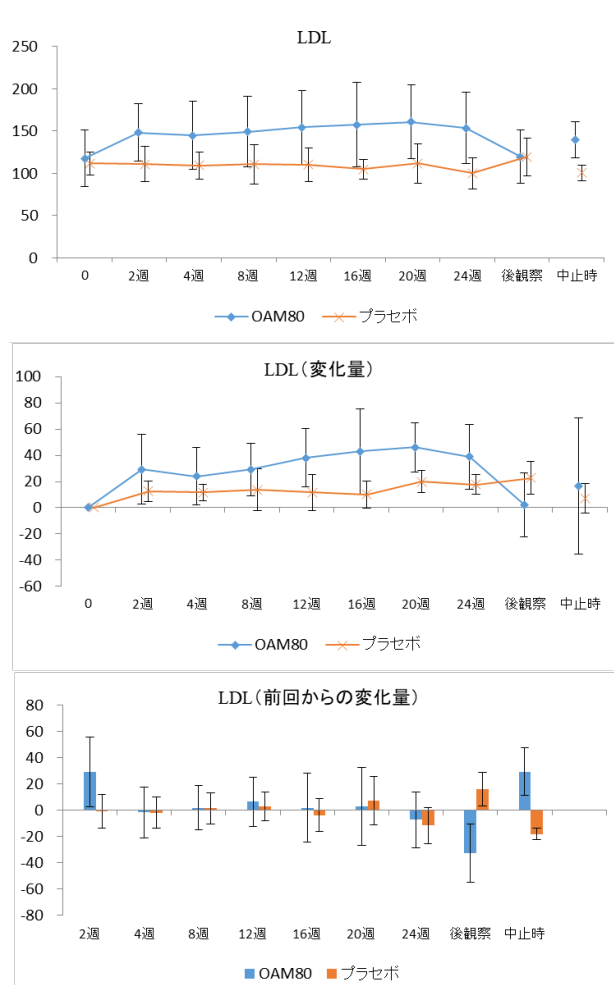


図 8.5.2.14 LDL コレステロール (mg/dL)

表 8.5.2.15 トリグリセリド (TG) (mg/dL)

実測値		0	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	107.5	152.2	171.8	164.6	146.8	151.6	182.7	201.6	120.7	161.5
	プラセボ	100.9	96.2	93.3	96.3	124.9	108.4	110.4	116.4	118.9	81.5
	p値	0.7528	0.0388	0.0033	0.0096	0.6272	0.3382	0.0527	0.0342	0.9507	0.3565
SD	OAM80	61	79.6	75.3	63.8	84.3	93.7	77.9	117.8	52.6	136.1
	プラセボ	44.7	50.3	44.3	51.6	113.6	99.1	69.7	45.9	70.4	50.2
投与開始時からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	43.6	59.9	55.5	43.2	45.3	76.4	95.3	9.9	40.2
	プラセボ	-	-4.7	-7.6	-4.6	24	12.6	9	15	12.4	-17.5
	p値	-	0.0235	0.0062	0.0088	0.6019	0.3573	0.0167	0.0118	0.9175	0.2844
SD	OAM80	-	70.5	67.9	70.6	84.4	91.2	75.4	95.8	43.6	88.6
	プラセボ	-	30.6	43.5	29.7	84.7	66.8	38.8	21.5	56.9	10.6
前回からの変化量		投与開始前	2週	4週	8週	12週	16週	20週	24週	後観察	中止時
Mean	OAM80	-	43.6	19.1	1.3	-9.1	1.1	31.1	18.9	-83.3	16
	プラセボ	-	-4.7	-2.9	3	28.6	-20.2	-8.1	6	5.1	24.5
	p値	-	0.0235	0.1817	0.9025	0.2855	0.5099	0.1653	0.6562	0.0016	0.9095
SD	OAM80	-	70.5	42.1	30	66.9	108	82.1	86.5	75.7	135.1
	プラセボ	-	30.6	35.5	34.7	86.4	28.3	38.9	40.9	40.9	21.9
p値 : t検定											

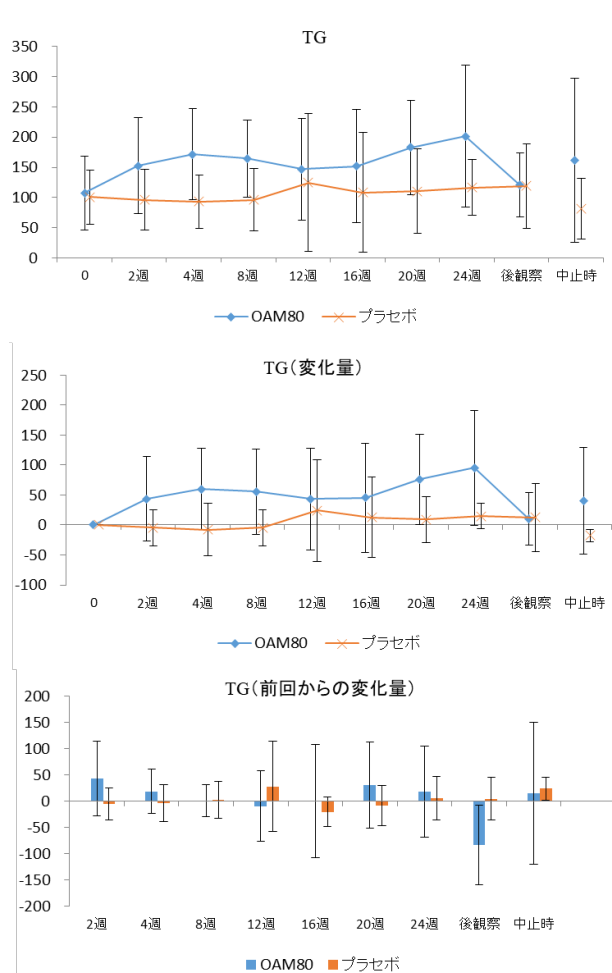


図 8.5.2.15 トリグリセリド (TG) (mg/dL)

1. H. Fukasawa, Madoka Nakagomi, Naoko Yamagata, Hiroshi Katsuki, Kohichi Kawahara K. Kitaoka, Takami Miki, Koichi Shudo. Tamibarotene: A Candidate Retinoid Drug for Alzheimer's Disease Biol Pharm Bull 2012;35(8):1206-12. doi: 10.1248/bpb.b12-00314.
2. 深澤弘志, 川原浩一, 影近弘之. アルツハイマー治療を目指したタミバロテンの前臨床および臨床研究. ビタミン. 2017; 7: 419-25.
3. 杉下 守弘, 腰塚 洋介, 須藤 慎治, 他. MMSE-J (精神状態短時間検査-日本版) 原法の妥当性と信頼性. 認知神経科学. 2018; 20(2): 91-110.
4. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984;141(11):1356-1364.
5. 本間 昭. 「Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成」. 老年精神医学雑誌. 1992; 3: 647-655.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189 - 198.
7. 河月稔. 神経心理学的検査. 医学検査. 2017; 66:11-21
8. 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会編. 認知症疾患診療ガイドライン 2017 第2章.
https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo_2017.html (参照 2020-05-11).
9. 杉下守弘. 認知機能評価バッテリー. 日老医誌. 2011; 48: 431-438
10. 新名理恵, 本間昭, 須貝佑一, 他. SIB 日本語版および改訂 ADCS-ADL 日本語版の信頼性・妥当性・臨床の有用性の検討. 老年精神医学雑誌. 2005; 16(6): 683-691.
11. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2014;370(4):322-333.
12. 森豊隆志. 2. 認知症. 日内会誌. 2013; 102:1916-22.
13. Velayudhan L, Killick R, Hye A, et al. Plasma transthyretin as a candidate marker for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2012;28(2):369 - 375.
14. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. アムノレイク錠 2 mg 再審査報告書.
https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2020/P20200225002/480114000_21700AMZ00597_A100_1.pdf (参照 2020-05-11).
15. Shinagawa K, Yanada M, Sakura T, et al. Tamibarotene as maintenance therapy for acute promyelocytic leukemia: results from a randomized controlled trial [published correction appears in J Clin Oncol. 2015 Jan 10;33(2):228]. J Clin Oncol. 2014;32(33):3729 - 3735.
16. Gupta-Elera G, Kirby JS. Laboratory Monitoring During Isotretinoin Therapy for Acne: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2016;152(1):35 - 44.