2.5.4　有効性の概括評価

ガランタミンの AD に対する有効性は，国内プラセボ対照比較試験の GAL-JPN-3 試験及び GAL-JPN-5 試験，並びに国内臨床試験と同様の用法・用量で実施した海外プラセボ対照比較試験の GAL-USA-10 試験により評価した。また，長期投与時の有効性は，GAL-JPN-3 試験の継続試験として実施した GAL-JPN-4 試験で評価した（表 2.5.4-1）。

更に，欧米での承認申請時に提出された海外プラセボ対照比較試験の GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験の成績に関しても，漸増法及び維持用量は国内臨床試験と異なるが，必要に応じて有効性評価の参考として引用した。これらの臨床試験は，ガランタミン 8 mg/日を開始用量として，1 週間ごとに 8 mg/日ずつ増量し，維持用量を 24 mg/日又は 32 mg/日とする用法・用量で実施された。なお，海外プラセボ対照比較試験の GAL-INT-2 試験は，投与期間が 3 カ月と有効性の評価には十分ではなかったため，有効性評価には用いなかった。

表 2.5.4-1 ガランタミンの有効性評価に用いた臨床試験の概略

試験番号	用　量（投与群）	投与方法	投与期間 [a]	被験者数 [b]
国内プラセボ対照比較試験				
GAL-JPN-3（評価）	プラセボ，16 mg/日，24 mg/日	固定用量，4 週漸増法 [c]	22 週	398 例
GAL-JPN-5（評価）	プラセボ，16 mg/日，24 mg/日	固定用量，4 週漸増法 [c]	24 週	580 例
海外プラセボ対照比較試験				
GAL-USA-10（評価）	プラセボ，8 mg/日，16 mg/日，24 mg/日	固定用量，4 週漸増法 [c]	21 週	979 例
GAL-USA-1（参考）	プラセボ，24 mg/日，32 mg/日	固定用量，1 週漸増法 [d]	6 カ月	636 例
GAL-INT-1（参考）	プラセボ，24 mg/日，32 mg/日	固定用量，1 週漸増法 [d]	6 カ月	653 例
国内長期投与試験				
GAL-JPN-4（評価）	16 又は 24 mg/日 [e]	可変用量，4 週漸増法 [c]	48 週	260 例

a：二重盲検試験では，観察期を除く二重盲検期の投与期間
b：登録例数
c：8 mg/日を開始用量として 4 週ごとに 8 mg/日ずつ増量
d：8 mg/日を開始用量として 1 週ごとに 8 mg/日ずつ増量
e：先行試験（GAL-JPN-3 試験）において，プラセボ群であった被験者は PLA/GAL 群，GAL 16 mg/日群又は GAL 24 mg/日群であった被験者は GAL/GAL 群とした。

2.5.4.1　試験デザイン

ガランタミンの有効性評価に用いたプラセボ対照比較試験及び長期投与試験の試験計画は，国内外で公表されている抗認知症薬の臨床評価に関するガイドラインに準じて立案した（表 2.5.4-2）。当該試験の有効性評価に関する試験デザインについて，以下に要約する。

なお，抗認知症薬の臨床評価ガイドラインは，日本（1998 年），米国（1990 年）及び欧州（1997 年初版，2008 年改訂）において公表されているが，日本及び米国の臨床評価ガイドラインは現在も案のままである。

表 2.5.4-2 日米欧三極の抗認知症薬の臨床評価ガイドライン

日本	1998 年	抗認知症薬の臨床評価ガイドライン（案）[1]
米国	1990 年	Guidelines for the Clinical Evaluation of Antidementia Drugs (First Draft)[2]
欧州	1997 年	NOTE FOR GUIDANCE ON MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE[3]
	2008 年	GUIDELINE ON MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND OTHER DEMENTIAS[4]

(1) 対象患者及び診断

対象は軽度から中等度の AD 患者とし，診断は NINCDS-ADRDA の研究班の基準に従った[5]。

なお，国内 GAL-JPN-5 試験では，先行試験の国内 GAL-JPN-3 試験の結果を踏まえて，観察期開始時及びベースラインの ADAS-J cog 及び MENFIS のスコアに関する選択基準を新たに設定し，認知機能が正常に近い被験者が臨床試験に組み入れられないようにした。

(2) 対照薬

AD 患者を対象とした臨床試験のうち，長期投与試験の GAL-JPN-4 試験を除きプラセボを対照薬とした。

(3) 治験薬の投与期間

プラセボ対照二重盲検比較試験では，二重盲検期での治験薬の投与期間を，国内 GAL-JPN-3 試験は 22 週間，国内 GAL-JPN-5 試験は 24 週間，海外 GAL-USA-10 試験は 21 週間とした。なお，二重盲検期前の観察期でのプラセボの投与期間は，いずれの臨床試験も 4 週間とした。

長期投与試験（GAL-JPN-4 試験）では，治験薬の投与期間を 48 週間とした。なお，先行試験（GAL-JPN-3 試験）の投与期間 22 週間を合わせると最長 70 週間となる。

(4) 有効性の評価項目

1) 主要評価項目

ガランタミンの AD 患者を対象とした臨床試験のうち，プラセボ対照二重盲検比較試験では二つの主要評価項目として，認知機能評価及び全般評価を設定した。各評価項目は，それぞれ独立した評価者が評価し，個々の被験者の評価は評価項目ごとに常に同一の評価者が評価することとした。また，長期投与試験では，認知機能評価のみを主要評価項目として設定した。

認知機能評価及び全般評価のそれぞれの評価尺度は，海外臨床試験では ADAS-cog 及び CIBIC-plus を用い，国内臨床試験では，それぞれの日本版の ADAS-J cog 及び CIBIC plus-J を用いた。

2) 主な副次評価項目

国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験では，ADAS-J cog の経時推移，最終評価時の ADAS-J cog レスポンダー解析，CIBIC plus-J の下位尺度として用いられた DAD，Behave-AD 及び MENFIS を評価した。長期投与試験では，ADL 評価の指標として DAD を評価した。

海外臨床試験では，ADAS-cog の経時推移，最終評価時の ADAS-cog レスポンダー解析，ADL 評価の指標として ADCS-ADL（GAL-USA-10 試験）又は DAD（GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験）を評価した。

ADAS-J cog 又は ADAS-cog のレスポンダー解析は，最終評価時における ADAS-J cog 又は ADAS-cog のベースラインからの変化量が減少（改善方向）した被験者をレスポンダーと定義し，減少（改善）したポイントが 0 以上をレスポンダー（0），4 以上をレスポンダー（4），7 以上をレスポンダー（7），10 以上をレスポンダー（10）とし解析を行った。

3) 有効性の評価方法及び適切性

a) 認知機能評価：ADAS-J cog 及び ADAS-cog

Alzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS）は米国で開発された記憶を中心とする認知機能検査であり[6),7)]，AD の経過観察を目的として世界で広く使用されている。ADAS は AD にみられる認知機能障害が主に記憶，言語及び行為の 3 領域にみられると仮定し，認知機能下位尺度及び非認知機能下位尺度の二つの下位尺度から構成されている。一般的に利用されているのは，認知機能下位尺度である ADAS-cog であり，被験者に対して実施する 11 項目から構成されている。ADAS-cog は，得点結果から認知症の重症度を判定するのではなく，継続的な実施によって被験者の認知機能能力の変化について評価することを目的としている。合計得点は 0 から 70 点であり，得点の増加は認知機能障害の悪化を示す。

ADAS-cog 及びその日本版の ADAS-J cog は，ともにその信頼性及び妥当性が確立した評価スケールである[6)-8)]。

b) 全般評価：CIBIC plus-J 及び CIBIC-plus

Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus Caregiver Input（CIBIC-plus）は抗認知症薬の全般評価を行うための評価尺度である。評価の対象となる症状領域は，中核症状，日常生活動作及び精神症状である。これらの症候は互いに関連するものであり，一定の方法に従って，習熟した専門家によって行われる。そして本評価は臨床的に意味のある状態の変化を評定することが目的である。

海外臨床試験で実施された CIBIC-plus では，安全性評価者以外の医師等が被験者及び介護者に対する一定の面接手順に従い実施した。介護者からの情報が重要であるため，介護者の要件を規定した。必ずしも構成化された面接方法による必要はなく，海外臨床試験で使用された CIBIC-plus では質問する症状領域は定めるが，実際の質問までは固定しない面接方法を用いた[9)-12)]。

一方，国内臨床試験で使用された CIBIC plus-J では，全般評価を行う際に日常生活動作，精神症状及び中核症状の 3 つの評価領域に対応した下位尺度（DAD，Behave-AD 及び MENFIS）を用いた[13)]。したがって，質問がほぼ固定され，構成化された面接方法を用いた[14)-15)]。

総合評価は 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. 中程度の悪化及び 7. 大幅な悪化の 7 段階でベースラインからの変化を評定した。評定は十分に経験を積んだ医師等による臨床的な判断とした。

c) ADL 評価：DAD 及び ADCS/ADL

Disability Assessment for Dementia（DAD）は，在宅アルツハイマー型認知症患者の日常生活動作の障害を測定するための評価尺度であり，WHO によって提唱された健康のモデルに基づき作成された[16),17)]。評価項目は 40 項目からなり，基本的 ADL（着衣，衛生，排泄及び摂食など 17 項目），手段的 ADL（食事の用意，電話，外出，金銭の取扱いと通信など 19 項目），余暇活動（4 項目）の 3 つの評価領域を評価する。また，行動の開始，計画・段取り，有効な遂行の 3 つの実行機能を確認するための質問が設定されている。評価項目で対象者が一度も行ったことがなく該当しない項目については，「該当せず」と評価し，合計得点の算出には用いない。得点は全 40 項目から該当しない項目を除いた百分率，すなわち 100 点満点で示され，得点の減少は悪化を示す。

Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living（ADCS/ADL）はアルツハイマー型認知症を対象とした治験で使用することを目的に，Alzheimer's Disease Cooperative Study グループが作成した ADL を評価する尺度であり，米国では信頼性及び妥当性が確認されている[18)]。本評価尺度は認知症の軽度から高度までを含む評価項目からなり，全部で 23 項目である。評価者は，介護者に対し評価項目で示されている行動を「やろうとしたか」を質問し，「やろうとした」場合は複数の回答の中からもっとも適した回答を選択する。各評価項目の配点は 3～7 点である。合計得点は 78 点であり[19)]，得点の減少は日常生活動作の障害の悪化を示す[20)]。

(5) 有効性評価の統計学的手法

1) 解析に用いたデータセット

国内臨床試験における解析対象集団は FAS とし，主要解析は GAL-JPN-3 試験及び GAL-JPN-4 試験では FAS-OC，GAL-JPN-5 試験では FAS-LOCF で実施した。海外臨床試験における主要解析集団は ITT とし，主要解析は OC で実施した。

2) 統計学的手法

国内臨床試験では，主要評価項目である最終評価時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量の比較にはベースライン値を共変量とした共分散分析を用い，最終評価時の CIBIC plus-J の比較には Wilcoxon 順位和検定を用いた。副次評価項目とした ADAS-J cog のレスポンダー解析には χ^2 検定，CIBIC plus-J の下位尺度である DAD 合計スコア，Behave-AD 総スコア及び MENFIS 合計スコアのベースラインからの変化量の比較にはベースライン値を共変量とした共分散分析を用いた。なお，GAL-JPN-3 試験における ADAS-J cog，DAD 合計スコア，Behave-AD 総スコア及び MENFIS 合計スコアのベースラインからの変化量の比較には分散分析モデルによる対比較が用いられたが，本承認申請にあたっては，検証試験である GAL-JPN-5 試験の成績との比較のため，GAL-JPN-5 試験で用いた統計手法により再度解析を実施した。

海外臨床試験では，主要評価項目である最終評価時の ADAS-cog のベースラインからの変化量の比較には Fisher の LSD 法（GAL-USA-10 試験）又は Dunnett 法（GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験）を用い，最終評価時の CIBIC-plus の比較には Van Elteren 検定を用いた。副次評価項目とした ADAS-cog のレスポンダー解析には Cochran-Mantel-Haenszel 検定，ADCS/ADL 合計スコアのベースラインからの変化量の比較には Fisher の LSD 法，DAD 合計スコアのベースラインからの変化量の比較には Dunnett 法を用いた。

2.5.4.2　試験対象集団

(1) 人口統計学的特性及びその他の特性

国内外の臨床試験における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.5.4-3 に示す。

人口統計学的特性及びその他の基準値の特性において，国内外で被験者の体重及び介護サービスの利用者割合に違いがみられたが，疾患の重症度等の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる疾患特性に国内外で大きな違いはみられなかった。

デイケア（通所リハビリテーション）等の介護サービスの利用者割合は，GAL-JPN-5 試験 36.8%，GAL-JPN-3 試験 25.1%，GAL-INT-1 試験 25.2%，GAL-USA-1 試験 10.2%であり，GAL-JPN-5 試験が最も高く，先に実施した GAL-JPN-3 試験と比較しても増加していた。なお，GAL-JPN-5 試験では「デイケア又はデイ・ナイトケア等で行われる機能回復訓練」をリハビリテーションと定義したため，デイサービス等で行われる機能回復を目的としないレクリエーションや入浴等の日常生活介助に関するデータをモニタリングにおける直接閲覧の記録から収集し，介護サービスの利用の有無を集計した。

表 2.5.4-3 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

GAL_ISE_T002.sas
解析対象集団：有効性の解析対象集団　　2009-11-25 17:37

	GAL-JPN-3 N=390	GAL-JPN-5 N=574	GAL-USA-10 N=940	GAL-USA-1 N=636	GAL-INT-1 N=653
性別：被験者数(%)					
男性	108 (27.7%)	172 (30.0%)	332 (35.3%)	242 (38.1%)	244 (37.4%)
女性	282 (72.3%)	402 (70.0%)	608 (64.7%)	394 (61.9%)	409 (62.6%)
年齢（歳）					
平均値±SD	74.8 ± 8.3	75.2 ± 8.3	77.0 ± 7.6	75.4 ± 8.1	72.2 ± 8.2
中央値（最小; 最大）	76.0 (45; 101)	76.0 (46; 94)	78.0 (51; 100)	77.0 (43; 96)	73.0 (41; 92)
<-65：n (%)	55 (14.1%)	78 (13.6%)	71 (7.6%)	70 (11.0%)	131 (20.1%)
65<-70	45 (11.5%)	55 (9.6%)	90 (9.6%)	67 (10.5%)	107 (16.4%)
70<-75	89 (22.8%)	131 (22.8%)	188 (20.0%)	134 (21.1%)	179 (27.4%)
75<-80	103 (26.4%)	151 (26.3%)	279 (29.7%)	194 (30.5%)	141 (21.6%)
80<-85	70 (17.9%)	111 (19.3%)	201 (21.4%)	125 (19.7%)	71 (10.9%)
85<	28 (7.2%)	48 (8.4%)	111 (11.8%)	46 (7.2%)	24 (3.7%)
体重 (kg)					
平均値±SD	49.56 ± 8.82	50.04 ± 9.44	67.50 ± 14.23	67.32 ± 14.38	66.70 ± 12.76
中央値（最小; 最大）	49.50 (26.0; 81.6)	49.30 (28.0; 84.8)	66.80 (37.3; 132.0)	66.00 (34.0; 120.0)	66.00 (37.0; 120.0)
喫煙習慣					
あり：n (%)	30 (7.7%)	44 (7.7%)	44 (4.7%)	44 (6.9%)	61 (9.3%)
介護サービスの利用					
あり：n (%)	98 (25.1%)	211 (36.8%)*	n/a	63 (10.2%)	163 (25.2%)
コリン作動薬の使用歴－有り					
被験者数 (%)	168 (43.1%)	346 (60.3%)	437 (46.5%)	38 (6.0%)	10 (1.5%)
認知機能障害の発現年齢（歳）					
平均値±SD	71.4 ± 8.4	72.0 ± 8.6	73.3 ± 8.1	71.8 ± 8.7	69.1 ± 8.6
中央値（最小; 最大）	72.0 (42; 90)	73.0 (45; 91)	74.0 (49; 93)	73.0 (36; 94)	70.0 (37; 89)
認知機能障害発現後からの年数					
平均値±SD	3.55 ± 2.35	2.86 ± 2.23	4.19 ± 2.67	4.09 ± 2.75	3.59 ± 2.44
中央値（最小; 最大）	3.10 (0.5; 14.7)	2.00 (0.0; 15.0)	3.85 (0.0; 19.7)	3.15 (0.0; 18.1)	3.10 (0.1; 19.7)
認知症の家族歴（一親等）					
有り－被験者数(%)	38 (9.7%)	89 (15.5%)	267 (28.5%)	197 (31.0%)	218 (33.4%)
介護者続柄					
パートナー：n (%)	n/a	317 (55.2%)	n/a	361 (56.9%)	421 (67.3%)
パートナー以外	n/a	257 (44.8%)	n/a	273 (43.1%)	205 (32.7%)
介護者性別：介護者数(%)					
男性	n/a	237 (41.3%)	n/a	244 (38.4%)	255 (40.7%)
女性	n/a	337 (58.7%)	n/a	391 (61.6%)	372 (59.3%)
介護者年齢（歳）					
平均値±SD	n/a	62.6 ± 13.4	n/a	62.7 ± 14.8	62.2 ± 13.7
中央値（最小; 最大）	n/a	63.5 (21; 88)	n/a	66.0 (19; 96)	65.0 (18; 93)
<-65：n (%)	n/a	316 (55.1%)	n/a	314 (49.9%)	321 (51.6%)
65<-70	n/a	58 (10.1%)	n/a	74 (11.8%)	89 (14.3%)
70<-75	n/a	83 (14.5%)	n/a	96 (15.3%)	113 (18.2%)
75<-80	n/a	82 (14.3%)	n/a	85 (13.5%)	67 (10.8%)
80<-85	n/a	31 (5.4%)	n/a	52 (8.3%)	26 (4.2%)
85<	n/a	4 (0.7%)	n/a	8 (1.3%)	6 (1.0%)
MMSE(観察期開始時)					
平均値±SD	16.6 ± 3.3	16.5 ± 3.2	17.8 ± 3.6	19.3 ± 4.0	19.3 ± 3.6
中央値（最小; 最大）	17.0 (10; 22)	16.0 (10; 22)	19.0 (10; 22)	20.0 (0; 24)	20.0 (11; 24)
<18：n (%)	232 (59.5%)	352 (61.3%)	383 (40.7%)	203 (31.9%)	193 (29.6%)
18-<	158 (40.5%)	222 (38.7%)	557 (59.3%)	433 (68.1%)	460 (70.4%)
ADAS-cog(二重盲検期開始時)					
平均値±SD	24.61 ± 8.97	26.77 ± 7.54	29.05 ± 10.62	25.45 ± 11.04	25.43 ± 9.72
中央値（最小; 最大）	22.00 (9.0; 64.0)	25.00 (17.6; 56.3)	27.00 (10.0; 62.0)	24.00 (4.0; 69.0)	24.00 (5.0; 58.0)
<-18：n (%)	88 (22.6%)	20 (3.5%)	148 (15.7%)	200 (31.4%)	168 (25.7%)
18<-24	139 (35.6%)	233 (40.6%)	217 (23.1%)	135 (21.2%)	161 (24.7%)
24<-30	71 (18.2%)	171 (29.8%)	200 (21.3%)	111 (17.5%)	129 (19.8%)
30<	90 (23.1%)	150 (26.1%)	364 (38.7%)	183 (28.8%)	177 (27.1%)
不明	2 (0.5%)	0 (0.0%)	11 (1.2%)	7 (1.1%)	18 (2.8%)

*: 他の臨床試験における介護サービスの定義と同様の定義にした時の被験者数及び割合
n/a: not available

(2) 試験からの脱落・中止

国内 GAL-JPN-3 試験の中止例の割合は，プラセボ群 15.8%，16 mg/日群 17.4%，24 mg/日群 30.2%であった。国内 GAL-JPN-5 試験の中止例の割合は，プラセボ群 17.5%，16 mg/日群 19.8%，24 mg/日群 22.2%であった。両試験ともに，プラセボ群に比べガランタミン群の中止例の割合が高く，16 mg/日群より 24 mg/日群の中止例の割合が高かった。中止理由は，有害事象による中止が最も多かった。

海外 GAL-USA-10 試験の中止例の割合は，プラセボ群 16.1%，8 mg/日群 22.9%，16 mg/日群 21.5%，24 mg/日群 22.3%であった。国内臨床試験と同様に，プラセボ群に比べガランタミン群の中止例の割合が高かったが，ガランタミン群の中止例の割合はいずれの群においてもほぼ同様であった。

長期投与試験の国内 GAL-JPN-4 試験の治験期間中に 30.0%の被験者が治験を中止した。有害事象による中止例が，GAL/GAL 群（GAL-JPN-3 試験においてガランタミンが投与されていた被験者）に比べ PLA/GAL 群（GAL-JPN-3 試験においてプラセボが投与されていた被験者）に多く認められた。

以上，国内外の臨床試験における中止例の割合は，国内 GAL-JPN-3 試験の 24 mg/日群（30.2%）が他のガランタミン群に比べ高いことを除き，いずれの試験でも同様の傾向がみられ，プラセボ群（約 16%）よりガランタミン群（約 20%）が高かった。

2.5.4.3 有効性の評価

国内臨床試験成績の要約を表 2.5.4-4 に，海外臨床試験成績の要約を表 2.5.4-5 に示す。なお，長期投与試験の国内 GAL-JPN-4 試験の結果は 2.5.4.6(1)項に記載した。

国内 GAL-JPN-3 試験はブリッジング試験として，認知機能評価（ADAS-J cog）及び全般評価（CIBIC plus-J）の二つの主要評価項目を設定し，GAL 16 mg/日群，GAL 24 mg/日群及びプラセボ群の 3 群で実施した二重盲検比較試験であった。試験の結果，ADAS-J cog では GAL 24 mg/日群のみが，CIBIC plus-J では GAL 16 mg/日群のみがプラセボ群との間に有意差を認め，ブリッジング対象とした GAL-USA-10 試験との類似性は認められなかった。この原因を分析した結果，GAL-JPN-3 試験には，認知機能が正常に近い被験者が試験に組み入れられたことが要因の一つであると考えられ，これらの被験者を除外した場合には，両主要評価項目においてガランタミンの有効性が示された。GAL-JPN-3 試験の成績を踏まえ，認知機能が正常に近い被験者が組み入れられないための選択基準を新たに設定し，日本人 AD 患者における検証試験を実施することとした。

日本人 AD 患者における検証試験と位置付けた GAL-JPN-5 試験では，ADAS-J cog では GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群に対する明確な優越性が検証された。一方，CIBIC plus-J においては GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

海外臨床試験ではガランタミンの認知機能障害及び全般評価に対する明確な有効性が一貫して示されている。国内臨床試験と同様の選択基準で実施された GAL-USA-10 試験では，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群の認知機能障害に対する有効性及び全般評価に対する有効性が示された。また，参考資料とした GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験においては，GAL 24 mg/日群及び GAL 32 mg/日群の認知機能障害に対する有効性及び全般評価に対する有効性が示された。

表 2.5.4-4 国内臨床試験成績の要約

主要解析対象集団：GAL-JPN-3；FAS-OC，GAL-JPN-5；FAS-LOCF

評価項目	試験名	GAL-JPN-3			GAL-JPN-5		
	投与群	プラセボ群	GAL 16 mg/日群	GAL 24 mg/日群	プラセボ群	GAL 16 mg/日群	GAL 24 mg/日群
主要評価項目	ADAS-J cog	118例	107例	88例	191例	191例	192例
	ベースラインからの変化量	1.46 (↓)	0.37 (↓)	-0.49 (↑)	0.90 (↓)	-0.58 (↑)	-1.66 (↑)
	最小二乗平均値の差	—	-1.05	-1.89	—	-1.49	-2.59
	p-value 1)	—	*p=0.1388*	***p=0.0123****	—	***p=0.0113****	***p<0.0001****
	CIBIC plus J（累積%）	118例	109例	88例	191例	191例	192例
	1.大幅な改善	1 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
	2.中程度の改善	5 (5.1%)	12 (11.0%)	4 (4.5%)	7 (3.7%)	12 (6.3%)	4 (2.6%)
	3.若干の改善	20 (22.2%)	24 (33.0%)	20 (27.3%)	36 (22.5%)	39 (26.7%)	32 (19.3%)
	4.症状の変化なし	24 (42.7%)	27 (57.8%)	18 (47.7%)	64 (56.0%)	60 (58.1%)	73 (57.3%)
	5.若干の悪化	43 (79.5%)	34 (89.0%)	39 (92.0%)	62 (88.5%)	64 (91.6%)	61 (89.1%)
	6.中程度の悪化	18 (94.9%)	12 (100.0%)	7 (100.0%)	22 (100.0%)	16 (100.0%)	20 (99.5%)
	7.大幅な悪化	6 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	0 (100.0%)	1 (100.0%)
	評価不能	1	0	0	0	0	0
	p-value 2)	—	***p=0.0076****	*p=0.1193*	—	*p=0.3287*	*p=0.8757*
主な副次評価項目	ADAS-J cogレスポンダー(0) a)	53 (44.9%)	57 (53.3%)	55 (62.5%)	89 (46.6%)	105 (55.0%)	126 (65.6%)
	p-value 3)	—	*p=0.2633*	***p=0.0183****	—	*p=0.1248*	***p=0.0003****
	ADAS-J cogレスポンダー (4) a)	20 (16.9%)	19 (17.8%)	20 (22.7%)	40 (20.9%)	52 (27.2%)	67 (34.9%)
	p-value 3)	—	*p=1.0000*	*p=0.3903*	—	*p=0.1881*	***p=0.0034****
	ADAS-J cogレスポンダー (7) a)	4 (3.4%)	5 (4.7%)	7 (8.0%)	13 (6.8%)	22 (11.5%)	31 (16.1%)
	p-value 3)	—	*p=0.8809*	*p=0.2592*	—	*p=0.1560*	***p=0.0068****
	ADAS-J cogレスポンダー (10) a)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	2 (2.3%)	5 (2.6%)	10 (5.2%)	11 (5.7%)
	p-value 3)	—	*p=0.2116*	*p=0.3537*	—	*p=0.2920*	*p=0.2054*
	DAD合計スコア	117例	109例	88例	191例	191例	192例
	ベースラインからの変化量	-5.5 (↓)	-0.6 (↓)	-4.5 (↓)	-2.8 (↓)	-1.0 (↓)	-2.2 (↓)
	最小二乗平均値の差	—	4.6	0.8	—	1.8	0.5
	p-value 1)	—	***p=0.0037****	*p−0.6170*	—	***p=0.0774†***	*p−0.6207*

a): レスポンダー(n); ADAS-J cogがベースラインと比較してnポイント以上減少（改善）した被験者の割合

*†: p<0.1, *: p<0.05*，↑: ベースラインと比較して改善，→: ベースラインと比較して変化なし，↓: ベースラインと比較して悪化

p-value 1): ベースラインスコアを共変量としたANCOVA

p-value 2): Wilcoxon順位和検定

p-value 3): χ2検定

参照元：各治験総括報告書，M5.3.5.3.1

表 2.5.4-5 海外臨床試験成績の要約

主要解析対象集団：OC

評価項目	試験名	GAL-USA-10				GAL-USA-1			GAL-INT-1		
	投与群	プラセボ群	GAL 8 mg/日 群	GAL 16 mg/日 群	GAL 24 mg/日 群	プラセボ群	GAL 24 mg/日 群	GAL 32 mg/日 群	プラセボ群	GAL 24 mg/日 群	GAL 32 mg/日 群
主要評価項目	ADAS-cog	225例	101例	208例	211例	157例	131例	117例	171例	156例	152例
	ベースラインからの変化量	1.8 (↓)	0.1 (↓)	-1.5 (↑)	-1.8 (↑)	2.2 (↓)	-1.7 (↑)	-1.6 (↑)	2.4 (↓)	-0.7 (↑)	-1.7 (↑)
	最小二乗平均値の差	—	-1.5	-3.2	-3.5	—	-3.6	-3.7	—	-3.1	-4.1
	p-value 1)	—	***p=0.037****	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p<0.001****	***p<0.001****
	CIBIC-plus (累積%)	237例	106例	212例	212例	159例	135例	118例	174例	161例	155例
	1.大幅な改善	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2.中程度の改善	5 (2.5%)	2 (1.9%)	7 (3.3%)	9 (4.7%)	7 (4.4%)	4 (3.7%)	4 (5.1%)	1 (0.6%)	6 (3.7%)	8 (5.2%)
	3.若干の改善	19 (10.5%)	15 (16.0%)	38 (21.2%)	41 (24.1%)	14 (13.2%)	22 (20.0%)	17 (19.5%)	29 (17.2%)	27 (20.5%)	35 (27.7%)
	4.症状の変化なし	87 (47.3%)	37 (50.9%)	98 (67.5%)	85 (64.2%)	67 (55.3%)	68 (70.4%)	57 (67.8%)	56 (49.4%)	75 (67.1%)	63 (68.4%)
	5.若干の悪化	85 (83.1%)	38 (86.8%)	51 (91.5%)	59 (92.0%)	47 (84.9%)	29 (91.9%)	30 (93.2%)	58 (82.8%)	43 (93.8%)	41 (94.8%)
	6.中程度の悪化	33 (97.0%)	14 (100.0%)	15 (98.6%)	16 (99.5%)	23 (99.4%)	8 (97.8%)	7 (99.2%)	28 (98.9%)	7 (98.1%)	8 (100.0%)
	7.大幅な悪化	7 (100.0%)	0 (100.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (100.0%)
	p-value 2)	—	*p=0.242*	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p=0.023****	***p=0.017****	—	***p=0.002****	***p<0.001****
主な副次評価項目	ADAS-cogレスポンダー(0) [a)]	94 (41.8%)	47 (46.5%)	136 (65.4%)	137 (64.9%)	69 (43.9%)	84 (64.1%)	68 (58.1%)	68 (39.8%)	102 (65.4%)	97 (63.8%)
	p-value 3)	—	*p=0.556*	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p=0.001****	***p=0.012****	—	***p<0.001****	***p<0.001****
	ADAS-cogレスポンダー (4) [a)]	44 (19.6%)	26 (25.7%)	74 (35.6%)	78 (37.0%)	26 (16.6%)	44 (33.6%)	39 (33.3%)	26 (15.2%)	48 (30.8%)	53 (34.9%)
	p-value 3)	—	*p=0.266*	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p=0.003****	***p=0.001****	—	***p<0.001****	***p<0.001****
	ADAS-cogレスポンダー (7) [a)]	17 (7.6%)	14 (13.9%)	33 (15.9%)	47 (22.3%)	9 (5.7%)	24 (18.3%)	23 (19.7%)	10 (5.8%)	24 (15.4%)	30 (19.7%)
	p-value 3)	—	*p=0.106*	***p=0.007****	***p<0.001****	—	***p=0.004****	***p<0.001****	—	***p=0.006****	***p<0.001****
	ADAS-cogレスポンダー (10) [a)]	8 (3.6%)	6 (5.9%)	15 (7.2%)	22 (10.4%)	4 (2.5%)	10 (7.6%)	13 (11.1%)	2 (1.2%)	7 (4.5%)	12 (7.9%)
	p-value 3)	—	*p=0.378*	*p=0.102*	***p=0.004****	—	*p=0.122*	***p=0.002****	—	*p=0.072*	***p=0.002****
	ADCS/ADL合計スコア [b)]	235例	106例	212例	212例	164例	139例	117例	177例	159例	157例
	ベースラインからの変化量	-4.0 (↓)	-3.1 (↓)	-0.5 (↓)	-1.6 (↓)	-2.8 (↓)	-2.9 (↓)	-1.7 (↓)	-5.2 (↓)	-2.7 (↓)	-1.4 (↓)
	最小二乗平均値の差	—	1.0	3.6	2.4	—	-0.5	0.7	—	2.5	3.8
	p-value 1)	—	*p=0.308*	***p<0.001****	***p=0.003****	—	*p=0.943*	*p=0.904*	—	*p=0.270*	***p=0.055†***

a): レスポンダー(n)；ADAS-cogがベースラインと比較してnポイント以上減少（改善）した被験者の割合

b): GAL-USA-1試験及びGAL-INT-1試験はDAD合計スコア

*†: p<0.1, *: p<0.05*，↑:ベースラインと比較して改善，→:ベースラインと比較して変化なし，↓:ベースラインと比較して悪化

p-value 1): FisherのLSD法（GAL-USA-10），Dunnett法（GAL-USA-1，GAL-INT-1）

p-value 2): Van Elteren検定

p-value 3): Cochran-Mantel-Haenszel検定

参照元：各治験総括報告書，ISE

2.5.4.4　臨床試験成績

(1) GAL-JPN-3 試験（ブリッジング試験，評価資料）

1) 主要評価項目

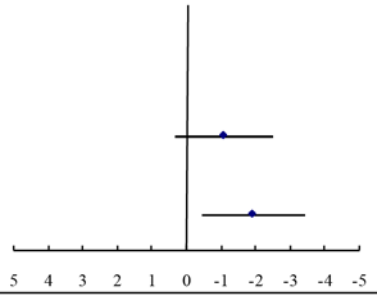
a) 最終評価時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量

最終評価時の ADAS-J cog のベースラインからの平均変化量を表 2.5.4-6 に示す。

最終評価時におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は，GAL 16 mg/日群で-1.05（-2.45～0.34），GAL 24 mg/日群で-1.89（-3.36～-0.41）であり，エフェクトサイズは GAL 16 mg/日群より GAL 24 mg/日群の方が大きく，その反応は用量相関的であった。GAL 24 mg/日群はプラセボ群よりも有意に優れていた（p=0.0123，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析）。

表 2.5.4-6 最終評価時の ADAS-J cog［FAS-OC］

投与群	例数	ベースライン 最終評価時	変化量	プラセボ群に対する比較 最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	p 値*
		Mean ± SD	Mean ± SD		
プラセボ群	118	23.21 ± 6.87			
	118	24.67 ± 9.26	1.46 ± 5.72		
GAL 16mg/日群	107	24.02 ± 9.90			
	107	24.39 ± 10.94	0.37 ± 5.25	-1.05 [-2.45 ～ 0.34]	p=0.1388
GAL 24mg/日群	88	24.51 ± 8.58			
	88	24.02 ± 8.46	-0.49 ± 4.80	-1.89 [-3.36 ～ -0.41]	p=0.0123



*: ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

参照元：M5.3.5.3.1

b) 最終評価時の CIBIC plus-J

最終評価時の CIBIC plus-J 評価を表 2.5.4-7 に示す。「症状の変化なし」以上と評価された被験者の割合は，プラセボ群で 42.7%，GAL 16 mg/日群で 57.8%，GAL 24 mg/日群で 47.7%であった。

GAL 16 mg/日群はプラセボ群と比較して有意に全般評価を改善したが（p=0.0076，Wilcoxon 順位和検定），GAL 24 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.5.4-7 最終評価時の CIBIC plus-J 評価

試験名：GAL-JPN-3 (FAS-OC)

投与群	プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群		
	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%
大幅な改善	1	0.9%	0.9%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
中程度の改善	5	4.3%	5.1%	12	11.0%	11.0%	4	4.5%	4.5%
若干の改善	20	17.1%	22.2%	24	22.0%	33.0%	20	22.7%	27.3%
症状の変化なし	24	20.5%	42.7%	27	24.8%	57.8%	18	20.5%	47.7%
若干の悪化	43	36.8%	79.5%	34	31.2%	89.0%	39	44.3%	92.0%
中程度の悪化	18	15.4%	94.9%	12	11.0%	100.0%	7	8.0%	100.0%
大幅な悪化	6	5.1%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%
合計	117			109			88		
p-value 1)			—			*p=0.0076*			*p=0.1193*

p-value 1) : Wilcoxon順位和検定

参照元：GAL-JPN-3 治験総括報告書

2) 主な副次評価項目

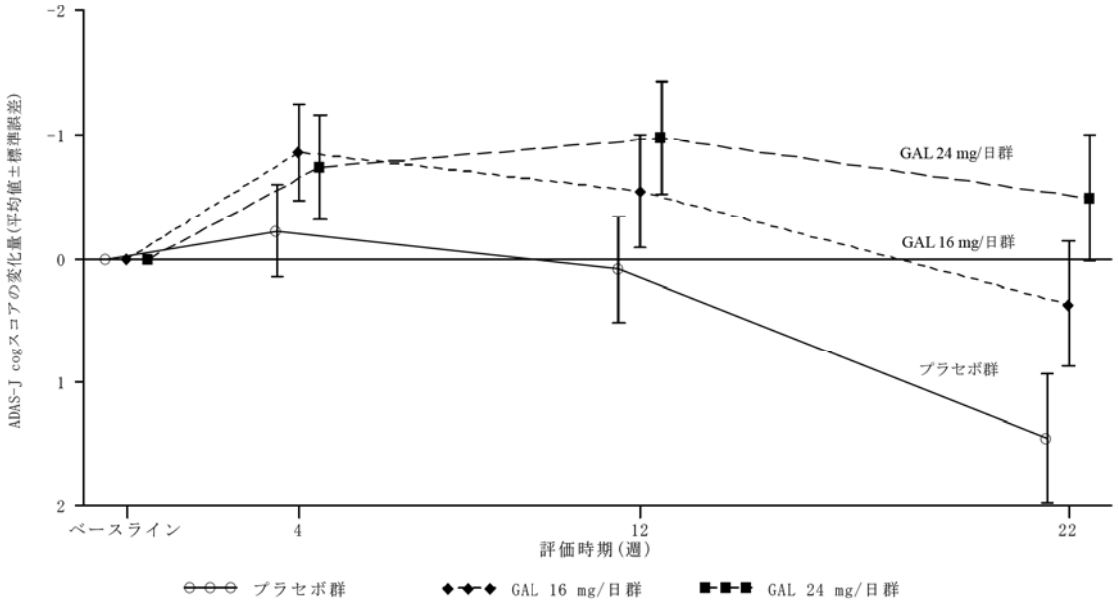
a) ADAS-J cog の経時推移

ADAS-J cog の経時推移を図 2.5.4-1 に示す。

プラセボ群における ADAS-J cog のベースラインからの変化量は，投与 4 週後のみ減少（改善方向）したが，投与 12 週及び 22 週後はベースライン値よりも増加（悪化方向）した。

GAL 16 mg/日群の ADAS-J cog のベースラインからの変化量は，投与 4 週及び 12 週後においてベースラインよりも減少（改善方向）したが，最終評価時点の 22 週後はわずかに増加（悪化方向）した。GAL 16 mg/日群の最終評価時点での ADAS-J cog の悪化の度合いは，プラセボ群よりも小さかった。

一方，GAL 24 mg/日群の ADAS-J cog のベースラインからの変化量は，試験期間をとおしてベースライン値以下（改善方向）を維持した。



参照元：F001, T083

図 2.5.4-1 ADAS-J cog の経時推移［FAS-OC］

b) ADAS-J cog のレスポンダー解析

最終評価時における ADAS-J cog のベースラインからの変化量が減少（改善方向）した被験者をレスポンダーとし，減少（改善）したポイントが 0 以上をレスポンダー（0），4 以上をレスポンダー（4），7 以上をレスポンダー（7），10 以上をレスポンダー（10）の 4 種類とした。

レスポンダー（0），レスポンダー（4），レスポンダー（7）及びレスポンダー（10）のいずれにおいても，GAL 24 mg/日群のレスポンダーの割合は，GAL 16 mg/日群よりも高く，用量の増加に伴ってレスポンダーの割合が増加した。

GAL 24 mg/日群は，レスポンダー（0）の割合がプラセボ群よりも有意に高かった（p=0.0183，χ^2検定）。

3) 有効性の結論

GAL-JPN-3 試験の二つの主要評価項目において，ADAS-J cog では GAL 24 mg/日群のみが，CIBIC plus-J では GAL 16 mg/日群のみがプラセボ群との間に有意差を認めた。ブリッジング対象とした GAL-USA-10 試験では，両主要評価項目において GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差が認められており，GAL-JPN-3 試験結果と GAL-USA-10 試験結

果との間に類似性は認められなかった。この原因について検討した結果，認知機能が正常に近い被験者が組入れられたことが原因であると考えられ，これらの被験者を除外したところ，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともに両主要評価項目でプラセボ群との間に有意差が認められた。この結果を踏まえ，認知機能が正常に近い被験者が組入れられないよう選択基準を変更した，日本人 AD 患者における検証試験を実施することとした。

(2) GAL-JPN-5 試験（検証試験，評価資料）

1) 主要評価項目

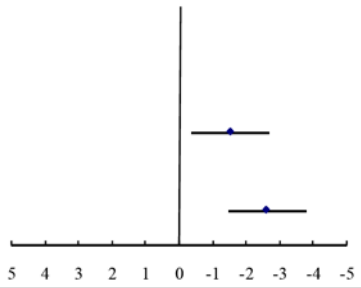
a) 最終評価時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量

最終評価時の ADAS-J cog のベースラインからの平均変化量を表 2.5.4-8 に示す。

最終評価時におけるプラセボ群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は，GAL 16 mg/日群で-1.49（-2.64～-0.34），GAL 24 mg/日群では-2.59（-3.74～-1.44）であり，エフェクトサイズは GAL 16 mg/日群より GAL 24 mg/日群の方が大きく，その反応は用量相関的であった。GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群はともにプラセボ群よりも有意に優れていた（p=0.0113 及び p<0.0001，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析）。

表 2.5.4-8 最終評価時の ADAS-J cog［FAS-LOCF］

投与群	例数	ベースライン		プラセボ群に対する比較		
		最終評価時	変化量	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]		p 値*
		Mean ± SD	Mean ± SD			
プラセボ群	191	26.46 ± 7.10				
	191	27.36 ± 10.12	0.90 ± 5.89			
GAL 16mg/日群	191	26.55 ± 7.16				
	191	25.97 ± 9.30	-0.58 ± 5.87	-1.49 [-2.64 ～ -0.34]		*p=0.0113*
GAL 24mg/日群	192	27.29 ± 8.31				
	192	25.63 ± 9.62	-1.66 ± 5.37	-2.59 [-3.74 ～ -1.44]		*p<0.0001*



*: ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

参照元：GAL-JPN-5 治験総括報告書

b) 最終評価時の CIBIC plus-J

最終評価時の CIBIC plus-J 評価を表 2.5.4-9 に示す。「症状の変化なし」以上と評価された被験者の割合は，プラセボ群で 56.0%，GAL 16 mg/日群で 58.1%，GAL 24 mg/日群で 57.3%であった。

GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.5.4-9 最終評価時の CIBIC plus-J 評価［FAS-LOCF］

試験名：GAL-JPN-5 (FAS-LOCF)

投与群	プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群		
	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%
大幅な改善	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.5%	0.5%
中程度の改善	7	3.7%	3.7%	12	6.3%	6.3%	4	2.1%	2.6%
若干の改善	36	18.8%	22.5%	39	20.4%	26.7%	32	16.7%	19.3%
症状の変化なし	64	33.5%	56.0%	60	31.4%	58.1%	73	38.0%	57.3%
若干の悪化	62	32.5%	88.5%	64	33.5%	91.6%	61	31.8%	89.1%
中程度の悪化	22	11.5%	100.0%	16	8.4%	100.0%	20	10.4%	99.5%
大幅な悪化	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	1	0.5%	100.0%
合計	191			191			192		
p-value 1)			—			*p=0.3287*			*p=0.8757*

p-value 1) : Wilcoxon順位和検定

参照元：GAL-JPN-5 治験総括報告書

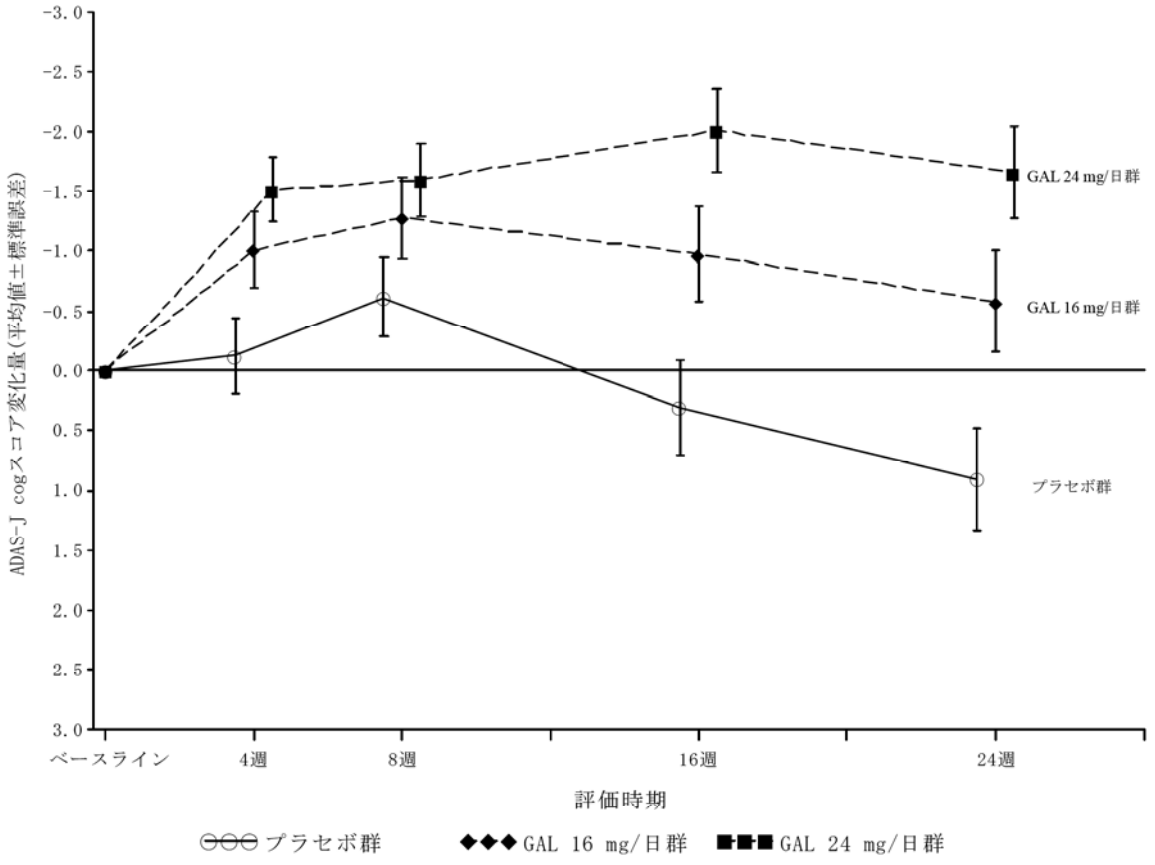
2) 主な副次評価項目

a) ADAS-J cog の経時推移

ADAS-J cog の経時推移を図 2.5.4-2 に示す。

プラセボ群の ADAS-J cog のベースラインからの変化量は，投与 4 週及び 8 週後は減少（改善方向）したが，投与 16 週及び 24 週後はベースライン値よりも増加（悪化方向）した。

一方，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群における ADAS-J cog のベースラインからの変化量は，試験期間をとおしてベースライン値以下（改善方向）を維持した。また，試験期間をとおして，GAL 16 mg/日群よりも GAL 24 mg/日群の改善の度合いが大きかった。



参照元：GAL-JPN-5 治験総括報告書　図 11.4-1

図 2.5.4-2 ADAS-J cog の経時推移［FAS-LOCF］

b) ADAS-J cog のレスポンダー解析

レスポンダー（0），レスポンダー（4），レスポンダー（7）及びレスポンダー（10）のいずれにおいても，GAL 24 mg/日群のレスポンダーの割合は，GAL 16 mg/日群よりも高く，用量の増加に伴ってレスポンダーの割合が増加した。

GAL 24 mg/日群は，レスポンダー（0），レスポンダー（4）及びレスポンダー（7）の割合がプラセボ群よりも有意に高かった（p=0.0003，p=0.0034 及び p=0.0068，χ^2 検定）。

3) 有効性の結論

GAL-JPN-3 試験成績を踏まえ，選択基準を設定し直した GAL-JPN-5 試験では，ADAS-J cog においては GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群に対する明確な優越性が検証された。一方，CIBIC plus-J においては GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差が認められなかった。

本試験における本剤の有効性評価の解釈について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を行ったところ，「[redacted]

[redacted]。（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付[redacted]）」との助言を得た。機構の助言に基づき，国内外の臨床試験に組入れられた被験者の背景，国内外の医療環境の異同が試験結果に及ぼした影響について詳細に検討した結果，日本国内特有の医療環境である介護保険制度導入・改正に伴うデイケア（通所リハビリテーション）やデイサービス（通所介護）等の介護サービスの普及が，全般評価における本剤の有効性評価を困難にしていると考えられた。これらの要因を取り除いた場合の本剤の有効性は，海外臨床試験成績と同様に改善の方向を示しており，外国人 AD 患者において示された全般評価における本剤の有効性は日本人 AD 患者においても期待できるとの結論に至った。

詳細な検討結果は 2.5.4.5 項に示した。

(3) 海外 GAL-USA-10 試験（海外検証試験，評価資料）

1) 主要評価項目

a) 最終評価時の ADAS-J cog のベースラインからの変化量

最終評価時の ADAS-cog のベースラインからの平均変化量，プラセボ群との最小二乗平均値の差及び最小二乗平均値の差の 95%信頼区間を表 2.5.4-10 に示す。

プラセボ群との最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は，GAL 8 mg/日群で-1.5（-2.99～-0.09），GAL 16 mg/日群で-3.2（-4.34～-2.02），GAL 24 mg/日群では-3.5（-4.69～-2.38）であり，ガランタミンの投与量の増加に伴いエフェクトサイズは大きくなった。GAL 8 mg/日群，GAL 16 mg/日群，GAL 24 mg/日群いずれもプラセボ群よりも有意に優れていた（それぞれ p=0.037，p<0.001，p<0.001，Fisher の LSD 法）。

表 2.5.4-10 最終評価時の ADAS-cog［OC］

投与群	例数	ベースライン		プラセボ群に対する比較	
		最終評価時	変化量	最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]	*p* 値*
		Mean ± SE	Mean ± SE	←Favors Placebo　Favors GAL→	
プラセボ群	269	29.4 ± 0.63			
	225	30.3 ± 0.85	1.8 ± 0.43		
GAL 8mg/日群	132	27.8 ± 0.94			
	101	27.3 ± 1.12	0.1 ± 0.58	-1.5 [-2.99 ～ -0.09]	*p=0.037*
GAL 16mg/日群	266	29.4 ± 0.66			
	208	26.9 ± 0.85	-1.5 ± 0.40	-3.2 [-4.34 ～ -2.02]	*p<0.001*
GAL 24mg/日群	262	29.0 ± 0.67			
	211	26.7 ± 0.79	-1.8 ± 0.44	-3.5 [-4.69 ～ -2.38]	*p<0.001*

5　4　3　2　1　0　-1　-2　-3　-4　-5

*: FisherのLSD法

参照元：GAL-USA-10 治験総括報告書: DISPLAY EFF.ADAS.1A, DISPLAY EFFICACY SAS OUTPUT B

b) 最終評価時の CIBIC-plus

最終評価時の CIBIC-plus 評価を表 2.5.4-11 に示す。

最終評価時の CIBIC-plus 評価は，GAL 8 mg/日群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったが，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群は有意にプラセボ群よりも優れていた（いずれも p<0.001，Van Elteren 検定）。

表 2.5.4-11 最終評価時の CIBIC-plus 評価［OC］

試験名:GAL-USA-10 (OC)

投与群	プラセボ群			GAL 8 mg/日群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群		
	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%
大幅な改善	1	0.4%	0.4%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.5%	0.5%
中程度の改善	5	2.1%	2.5%	2	1.9%	1.9%	7	3.3%	3.3%	9	4.2%	4.7%
若干の改善	19	8.0%	10.5%	15	14.2%	16.0%	38	17.9%	21.2%	41	19.3%	24.1%
症状の変化なし	87	36.7%	47.3%	37	34.9%	50.9%	98	46.2%	67.5%	85	40.1%	64.2%
若干の悪化	85	35.9%	83.1%	38	35.8%	86.8%	51	24.1%	91.5%	59	27.8%	92.0%
中程度の悪化	33	13.9%	97.0%	14	13.2%	100.0%	15	7.1%	98.6%	16	7.5%	99.5%
大幅な悪化	7	3.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	3	1.4%	100.0%	1	0.5%	100.0%
合計	237			106			212			212		
p-value 1)			—			***p=0.242***			***p<0.001***			***p<0.001***

p-value 1): Van Elteren検定

参照元：GAL-USA-10 治験総括報告書: DISPLAY EFF.CIB.1A

2) 主な副次評価項目

a) ADAS-cog の経時推移

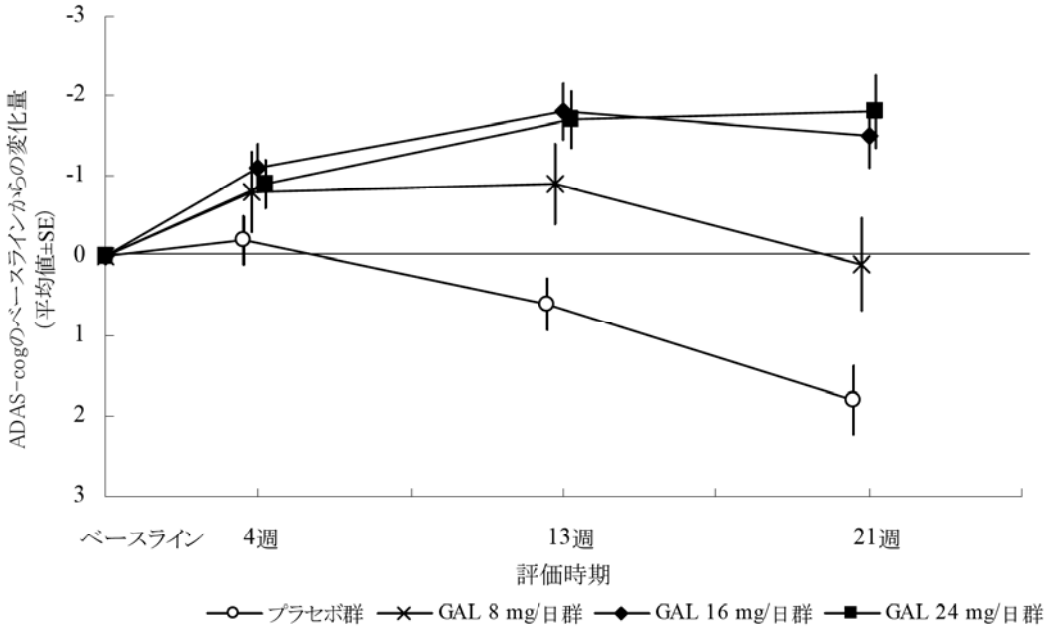
ADAS-cog のベースラインからの変化量の経時推移を図 2.5.4-3 に示す。

ADAS-cog のベースラインからの変化量は，プラセボ群は 4 週，GAL 8 mg/日群は 4 週及び 13 週に減少（改善方向）したが，その他の時点では増加（悪化方向）した。

一方，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群における ADAS-cog のベースラインからの変化量は，試験期間をとおしてベースライン値以下（改善方向）を維持した。

b) ADAS-cog のレスポンダー解析

レスポンダー（0），レスポンダー（4），レスポンダー（7）及びレスポンダー（10）のいずれにおいても，GAL 8 mg/日群はプラセボ群との間に有意差は認められなかった。GAL 24 mg/日群のレスポンダーの割合は，レスポンダー（0）を除き GAL 16 mg/日群より高く，すべてのレスポンダーの定義において，GAL 24 mg/日群のレスポンダーはプラセボ群よりも有意に多かった（順に p<0.001，p<0.001，p<0.001，p=0.004，Cochran Mantel Haenszel 検定）。



参照元：GAL-USA-10 治験総括報告書: Figure 2 改変

図 2.5.4-3 ADAS-cog の経時推移［OC］

3) 有効性の結論

軽度から中等度のアルツハイマー型認知症の治療において，ガランタミン 16 mg/日又は 24 mg/日は，プラセボと比較して有意に認知機能障害及び全般評価を改善した。

(4) 部分集団での評価

1) 背景因子の違いによる有効性の比較

部分集団における有効性の検討の結果，特定の被験者集団で本剤の有効性が著しく低下する等の結果は得られなかったが，国内臨床試験の全般評価に関しては，デイケア（通所リハビリテーション）等の介護サービスの利用が全般評価に影響を及ぼす可能性が示唆された。介護サービスの利用が全般評価に及ぼす影響については次項で検討した。

2.5.4.5　国内検証試験で CIBIC plus-J における有効性が示せなかった原因並びに国内外の臨床試験成績が異なった要因の検討

(1) 検討の背景

GAL-JPN-3 試験の成績を踏まえて，被験者の選択基準を設定し直した GAL-JPN-5 試験において，ADAS-J cog では，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群に対する優越性が示され，ガランタミンの 16 mg/日及び 24 mg/日の認知機能に対する有効性が確認された。一方，全般評価である CIBIC plus-J では，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群に対する優越性を示すことができなかった。

GAL-JPN-5 試験の有効性評価の解釈について，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を行い，機構より「[redacted]。（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付[redacted]）」との助言を得た。

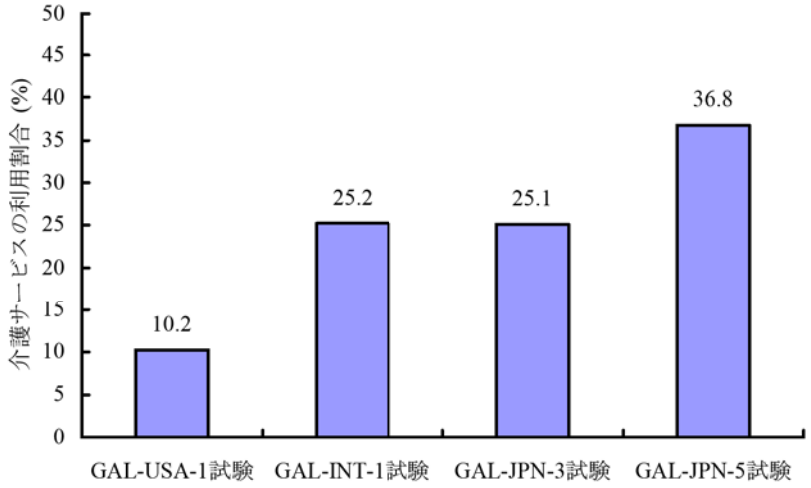
(2) 検討内容

ガランタミンの海外第 III 相臨床試験（GAL-USA-10 試験，GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験）では，ADAS-cog における本剤の有効性だけでなく，CIBIC-plus における本剤の有効性も同時に示されている。しかしながら，GAL-JPN-3 試験の成績を踏まえて，被験者の組入れ基準を設定し直した GAL-JPN-5 試験では，ADAS-J cog においては GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群に対する明確な優越性が示されたが，CIBIC plus-J においては GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともに有効性を示すことができなかった。そのため，検証試験として位置付けた GAL-JPN-5 試験の CIBIC plus-J において有効性が示せなかった原因並びに海外臨床試験とは異なる結果が得られた要因を検討することとした。

海外臨床試験の実施時期から GAL-JPN-5 試験の実施時期までにはかなりの年月が経過していることから，各臨床試験が実施された時期の医療環境の違い，国内外の臨床試験に組入れられた被験者の背景の違い等について検討した。なお，海外臨床試験との比較には，GAL-JPN-5 試験と同一の用法用量及びほぼ同一の選択基準で実施された GAL-USA-10 試験を主に用い，GAL-USA-10 試験では得られていないデータの比較には GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験を適時用いた。

1) 国内外の医療環境の異同及び臨床試験に組入れられた被験者の背景の異同について

国内外の AD に対する医療環境に関しては，ともに当該疾患の診断に DSM-IV 及び NINCDS-ADRDA 研究班の診断基準が主に用いられており，その病態の認識及び診断方法に国内外の差はないものと考える。また，国内外の認知症治療ガイドラインにおける AD に対する治療に関しては，治療薬の選択肢の数の差はあるが，治療法そのものは本質的に異ならない。また，国内外の臨床試験における被験者背景において，疾患の重症度等の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる疾患特性に国内外で大きな違いはみられなかった。しかしながら，デイケア（通所リハビリテーション）等の介護サービスの利用割合が各試験間で異なっており，特に GAL-JPN-5 試験では 36.8%と，先に実施した GAL-JPN-3 試験（25.1%）及び海外臨床試験（GAL-USA-1 試験：10.2%, GAL-INT-1 試験：25.2%）よりも高かった（図 2.5.4-4）。そこで，国内外の介護環境の違いについて検討した。



参照元：T002, T144 より作図

図 2.5.4-4 デイケア等の介護サービスを利用している被験者割合

GAL-USA-1 試験（1996～1997 年）及び GAL-USA-10 試験（1998～1999 年）が実施された米国では，高齢者の介護を包括的にカバーする公的制度がなく，現在も介護サービスは民間主体である [21)]。GAL-USA-1 試験における介護サービスの利用割合は 10%程度と少なく，GAL-USA-10 試験では介護サービスの利用状況に関するデータは得られていないが，介護サービスの利用割合は GAL-USA-1 試験と同程度であると考えられる。なお，GAL-INT-1 試験が実施されたカナダ及び欧州 7 カ国における介護環境は，国ごとに介護サービスの状況が異なることから，国内臨床試験との比較検討には適していないと判断した。

一方，GAL-JPN-3 試験（2001～2004 年）及び GAL-JPN-5 試験（2006～2008 年）が実施された時期の本邦における介護環境としては，2000 年に介護保険制度が導入され，2006 年には介護保険制度が改正された。厚生労働省の報告 [22)] では，2006 年から 2008 年の 3 年間における在宅サービスの給付見込みに対する実績は，通所介護：51%増，通所リハビリテーション：13%増，訪問介護：15%増，短期入所生活介護：24%増であり，高齢者に対する介護サービスが急速に普及している。国内臨床試験における介護サービス利用者の増加は，臨床試験の実施時期を考慮すると，介護保険制度の導入・改正による介護サービスの普及が関与していると考えられた。

以上，国内外の介護環境は異なり，特に日本と米国における介護環境は大きく異なることから，日本で急速に普及しているデイケア（通所リハビリテーション）やデイサービス（通所介護）等の介護サービスが国内臨床試験成績に及ぼした影響について検討することとした。

2) デイケア（通所リハビリテーション）等の介護サービスの CIBIC plus-J への影響

GAL-JPN-5 試験における介護サービスの利用の有無別の全般評価を表 2.5.4-12 及び図 2.5.4-5 に示す。

介護サービスの利用「なし」の被験者集団において，CIBIC plus-J の 7 段階評価の分布に統計学的有意差は認められなかったが，「症状の変化なし」以上の割合は，プラセボ群 53.2%，GAL

16 mg/日群 59.0%，GAL 24 mg/日群 60.0%であり，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群よりも評価が高かった。

介護サービスの利用「あり」の被験者集団における「症状の変化なし」以上の割合は，プラセボ群 61.5%，GAL 16 mg/日群 56.8%，GAL 24 mg/日群 52.8%であり，介護サービスの利用「なし」の被験者集団における結果とは異なっていた。

以上の検討から，介護サービスの利用が CIBIC plus-J による本剤の有効性評価を困難にしている可能性が考えられ，介護サービスを利用していない被験者集団における CIBIC plus-J では，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群の有効性が示唆された。

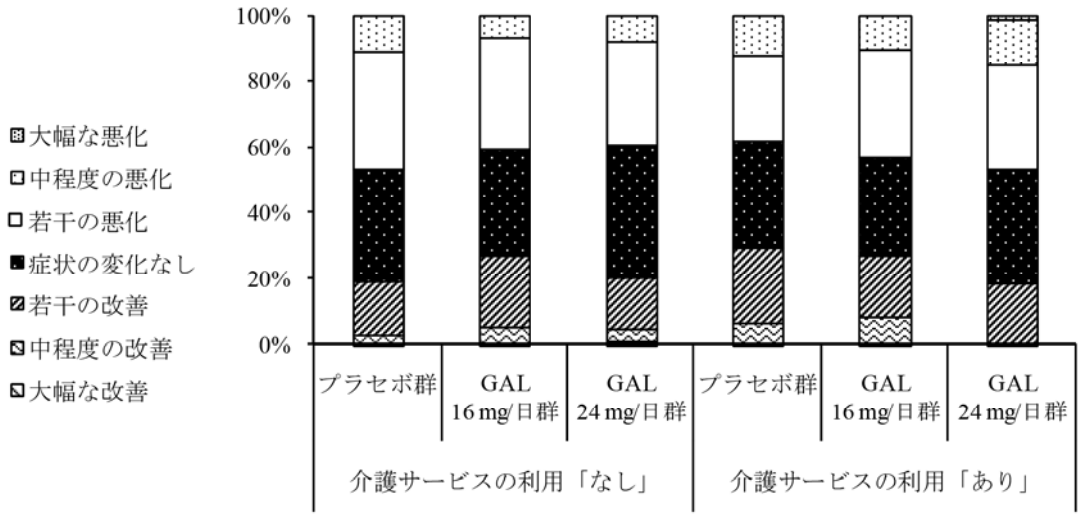
表 2.5.4-12 GAL-JPN-5 試験における介護サービス利用の有無別の CIBIC plus-J

試験名：GAL-JPN-5 (FAS-LOCF)

介護サービス利用の有無	介護サービスの利用「なし」									介護サービスの利用「あり」								
投与群	プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群			プラセボ群			GAL 16 mg/日群			GAL 24 mg/日群		
	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%	n	%	cum.%
大幅な改善	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	1	0.8%	0.8%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
中程度の改善	3	2.4%	2.4%	6	5.1%	5.1%	4	3.3%	4.2%	4	6.2%	6.2%	6	8.1%	8.1%	0	0.0%	0.0%
若干の改善	21	16.7%	19.0%	25	21.4%	26.5%	19	15.8%	20.0%	15	23.1%	29.2%	14	18.9%	27.0%	13	18.1%	18.1%
症状の変化なし	43	34.1%	53.2%	38	32.5%	59.0%	48	40.0%	60.0%	21	32.3%	61.5%	22	29.7%	56.8%	25	34.7%	52.8%
若干の悪化	45	35.7%	88.9%	40	34.2%	93.2%	38	31.7%	91.7%	17	26.2%	87.7%	24	32.4%	89.2%	23	31.9%	84.7%
中程度の悪化	14	11.1%	100.0%	8	6.8%	100.0%	10	8.3%	100.0%	8	12.3%	100.0%	8	10.8%	100.0%	10	13.9%	98.6%
大幅な悪化	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	0	0.0%	100.0%	1	1.4%	100.0%
合計	126			117			120			65			74			72		
p-value 1)			—		*p=0.1444*			*p=0.3251*				—		*p=0.7631*			*p=0.1307*	

p-value 1)：Wilcoxon順位和検定

参照元：T144



参照元：T144 より作図

図 2.5.4-5 GAL-JPN-5 試験における介護サービス利用の有無別の CIBIC plus-J の分布

3) 考察

ガランタミンのプラセボを対照とした海外第 III 相臨床試験では，GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験の両試験において，GAL 24 mg/日群及び GAL 32 mg/日群の ADAS-cog 及び CIBIC-plus に対する有効性が示され，国内臨床試験と同様の試験デザインで実施された GAL-USA-10 試験においても，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群の ADAS-cog 及び CIBIC-plus に対する明確な有効性が示されている。本剤が 2000 年に承認されて以降に安全性上大きな問題は発生しておらず，2008 年 3 月から 2009 年 2 月までの販売量から推定した曝露量は約 [redacted] 患者月であり[23]，軽度から中等度の AD に対する治療薬として汎用されている。さらに，ガランタミンは，海外の AD 治療ガイドラインでは標準的な AD 治療薬として位置付けられており[24),25),26)]，本剤 16 mg/日及び 24 mg/日の有効性及び安全性は確立している。

日本では 2001 年から日本人 AD 患者を対象とした GAL-JPN-3 試験を実施したが，ADAS-J cog では GAL 24 mg/日群のみの有効性が，CIBIC plus-J では GAL 16 mg/日群のみの有効性が示され，同様の試験方法で実施した GAL-USA-10 試験との類似性は明らかではなかった。そのため，日本人 AD 患者を対象とした検証試験である GAL-JPN-5 試験を実施することとした。GAL-JPN-5 試験では，ADAS-J cog において GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群のプラセボに対する明確な有効性が海外臨床試験と同様に示されたが，CIBIC plus-J では GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともにプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

GAL-JPN-5 試験の CIBIC plus-J において本剤の有効性が示せなかった要因を探るため，国内外の医療環境の違いについて検討したところ，デイケア（通所リハビリテーション）やデイサービス（通所介護）等の介護サービスの状況に国内外で違いがみられた。海外 pivotal 試験である GAL-USA-10 試験が実施された米国においては，現在も介護サービスは民間主体であり，高齢者に対する包括的な公的介護サービスはない[21)]。一方，日本においては，2000 年に導入された介護保険制度が 2006 年に改正され，介護サービスが急速に普及している。GAL-JPN-5 試験は介護保険制度が改正された 2006 年から開始されていることから，介護サービスの利用が試験成績に及ぼした影響について検討した。その結果，日本人 AD 患者における検証試験と位置付けた GAL-JPN-5 試験において，介護サービスを利用していない被験者における CIBIC plus-J では，統計学的有意差は認められないものの，GAL 16 mg/日群及び GAL 24 mg/日群ともに改善の方向を示していた。

中村[27)]は，介護サービスの利用は，家族内介護者による患者の日常行動についての観察機会や観察時間を減少させ，患者の状態像の把握や評価者へ提供される情報の質に影響し，CIBIC-plus 評価が適切に行われなくなる，さらに，介護サービスの利用が及ぼす CIBIC-plus 評価への影響はわが国特有の状況であると報告している。このことから，GAL-JPN-5 試験における CIBIC plus-J 評価には，日本特有の医療環境である介護サービスの普及が影響したと考えられた。

以上，日本人 AD 患者を対象とした検証試験の CIBIC plus-J 評価には日本特有の介護サービスの普及が影響したと考えられ，介護サービスを利用していない被験者集団では CIBIC plus-J におけるガランタミンの有効性が示唆され，複数の海外臨床試験で示されたガランタミンの一貫した有効性及び海外における使用実績を考慮すると，外国人 AD 患者において示された CIBIC-plus における有効性は日本人 AD 患者においても期待できると考える。さらに，日本人 AD 患者を対象とした検証試験では，本剤 16 mg/日及び 24 mg/日の認知機能障害に対する明確な有効性が示され

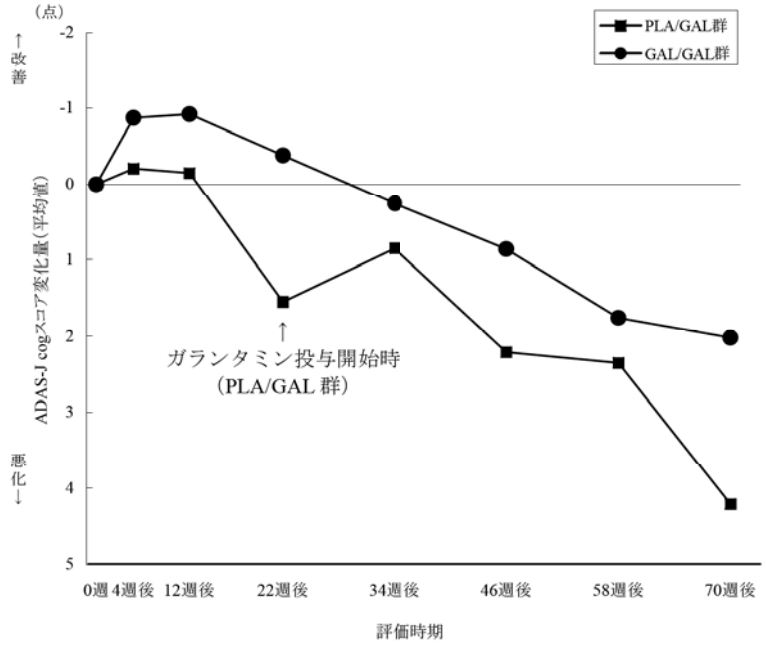
ていることから，ガランタミンは軽度及び中等度の日本人 AD 患者に有効な薬剤であると判断した。

2.5.4.6　有効性の長期維持及び耐薬性

(1) 長期投与時の有効性

国内 GAL-JPN-4 試験における長期投与時の ADAS-J cog の推移を図 2.5.4-6 に示す。

PLA/GAL 群（国内 GAL-JPN-3 試験においてプラセボ群に割付けられた被験者）の投与 12 週から 22 週後までプラセボが投与されていた期間における ADAS-J cog スコアの悪化の度合いと比較して，GAL/GAL 群（国内 GAL-JPN-3 試験において 16 又は 24 mg/日群に割付けられた被験者）の同期間及びそれ以降の期間における ADAS-J cog スコアの悪化の度合いは緩徐であり，ガランタミンは長期投与時においても認知機能障害の進行を持続的に抑制していると考えられた。



0～22 週：GAL-JPN-3 試験，22 週以降：GAL-JPN-4 試験
PLA/GAL 群：0～22 週はプラセボ群，22 週以降はガランタミン投与
GAL/GAL 群：0～22 週は GAL 16 mg/日群又は 24 mg/日群，22 週以降はガランタミン投与

図 2.5.4-6 国内 GAL-JPN-4 試験における
長期投与時の ADAS-J cog の経時推移［FAS-OC］

(2) 効果の持続，耐薬性

長期投与試験である国内 GAL-JPN-4 試験では，ガランタミンの 16 又は 24 mg/日を 70 週間投与した時の有効性が検討された。その結果，ガランタミンは AD の病因そのものに対する治療薬ではないことから，試験の経過に伴い認知機能及び ADL が徐々に低下したが，これらの低下は原疾患の進行によるものと考えられ，ガランタミンを長期間投与した時に耐薬性を生じるとの結論は得られていない。

2.5.4.7　有効性の評価に基づく用法・用量の設定根拠

国内におけるガランタミンの用法・用量は，海外で承認された用法・用量を参考に，国内臨床試験並びに海外臨床試験の結果に基づき設定した。

海外及び国内における有効性評価に基づく用法・用量の設定根拠を以下に要約する。

(1) 海外における有効性に基づく用法・用量の設定根拠

初期の海外臨床試験では，ガランタミン 8 mg/日で投与開始後，1 週ごとに 8 mg/日ずつ増量して維持用量（24mg/日又は 32mg/日）とする 1 週漸増法が採用されていた。

海外では 1 週漸増法による第Ⅲ相臨床試験（GAL-USA-1，GAL-INT-1）に加えて，8 mg/日を開始用量とし 4 週ごとに 8 mg/日ずつ増量する 4 週漸増法により維持用量を 8 mg/日，16 mg/日又は 24 mg/日とした GAL-USA-10 試験が実施された。その結果，4 週漸増法を用いた GAL-USA-10 試験での有害事象発現による中止例は，1 週漸増法を用いた臨床試験（GAL-USA-1，GAL-INT-1）よりも少なく忍容性に優れていた（表 2.5.4-13）。また，投与中止に至った有害事象のうち発現割合が高い主な事象は，消化器系有害事象であったが，1 週間隔より 4 週間隔で緩徐に漸増することで軽減できることが示された。一方，有効性に関して，ADAS-cog の 8 mg/日のエフェクトサイズは 16～32 mg/日よりも明らかに小さく，16 mg/日及び 24 mg/日のエフェクトサイズは 32 mg/日よりも小さいものの臨床的に意義のある結果が得られた。また，GAL-USA-1 試験及び GAL-INT-1 試験の結果から，GAL 24 mg/日群及び GAL 32 mg/日群の CIBIC-plus で「症状の変化なし」以上と評価された被験者の割合は同程度であり，本剤 32 mg/日の増量効果は認められなかった（表 2.5.4-14）。

以上の臨床試験の結果より，海外においては，開始用量は 8 mg/日として 4 週ごとに 8 mg/日ずつ増量し，維持用量は 16 又は 24 mg/日とした。

表 2.5.4-13 海外臨床試験における投与量別の投与中止被験者

	プラセボ群	GAL 8 mg/日群	GAL 16 mg/日群	GAL 24 mg/日群	GAL 32 mg/日群
GAL-USA-10					
解析対象被験者数	286	140	279	273	－
中止被験者数	46 (16.1%)	32 (22.9%)	60 (21.5%)	61 (22.3%)	－
有害事象	20 (7.0%)	9 (6.4%)	19 (6.8%)	27 (9.9%)	－
GAL-USA-1					
解析対象被験者数	213	－	－	212	211
中止被験者数	41 (19.2%)	－	－	68 (32.1%)	89 (42.2%)
有害事象	16 (7.5%)	－	－	49 (23.1%)	67 (31.8%)
GAL-INT-1					
解析対象被験者数	215	－	－	220	218
中止被験者数	29 (13.5%)	－	－	44 (20.0%)	55 (25.2%)
有害事象	19 (8.8%)	－	－	31 (14.1%)	48 (22.0%)

参照元：各治験総括報告書

表 2.5.4-14 海外臨床試験における主要評価項目の成績

主要解析対象集団：OC

評価項目	試験名	GAL-USA-10				GAL-USA-1			GAL-INT-1		
	投与群	プラセボ群	GAL 8 mg/日群	GAL 16 mg/日群	GAL 24 mg/日群	プラセボ群	GAL 24 mg/日群	GAL 32 mg/日群	プラセボ群	GAL 24 mg/日群	GAL 32 mg/日群
主要評価項目	ADAS-cog	225例	101例	208例	211例	157例	131例	117例	171例	156例	152例
	ベースラインからの変化量	1.8 (↓)	0.1 (↓)	-1.5 (↑)	-1.8 (↑)	2.2 (↓)	-1.7 (↑)	-1.6 (↑)	2.4 (↓)	-0.7 (↑)	-1.7 (↑)
	最小二乗平均値の差	—	-1.5	-3.2	-3.5	—	-3.6	-3.7	—	-3.1	-4.1
	p-value 1)	—	***p=0.037****	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p<0.001****	***p<0.001****
	CIBIC-plus (累積%)	237例	106例	212例	212例	159例	135例	118例	174例	161例	155例
	1.大幅な改善	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	2.中程度の改善	5 (2.5%)	2 (1.9%)	7 (3.3%)	9 (4.7%)	7 (4.4%)	4 (3.7%)	4 (5.1%)	1 (0.6%)	6 (3.7%)	8 (5.2%)
	3.若干の改善	19 (10.5%)	15 (16.0%)	38 (21.2%)	41 (24.1%)	14 (13.2%)	22 (20.0%)	17 (19.5%)	29 (17.2%)	27 (20.5%)	35 (27.7%)
	4.症状の変化なし	87 (47.3%)	37 (50.9%)	98 (67.5%)	85 (64.2%)	67 (55.3%)	68 (70.4%)	57 (67.8%)	56 (49.4%)	75 (67.1%)	63 (68.4%)
	5.若干の悪化	85 (83.1%)	38 (86.8%)	51 (91.5%)	59 (92.0%)	47 (84.9%)	29 (91.9%)	30 (93.2%)	58 (82.8%)	43 (93.8%)	41 (94.8%)
	6.中程度の悪化	33 (97.0%)	14 (100.0%)	15 (98.6%)	16 (99.5%)	23 (99.4%)	8 (97.8%)	7 (99.2%)	28 (98.9%)	7 (98.1%)	8 (100.0%)
	7.大幅な悪化	7 (100.0%)	0 (100.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	1 (100.0%)	2 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (100.0%)
	p-value 2)	—	*p=0.242*	***p<0.001****	***p<0.001****	—	***p=0.023****	***p=0.017****	—	***p=0.002****	***p<0.001****

*†: p<0.1, *: p<0.05*，↑:ベースラインと比較して改善，→:ベースラインと比較して変化なし，↓:ベースラインと比較して悪化

p-value 1)：FisherのLSD法（GAL-USA-10），Dunnett法（GAL-USA-1，GAL-INT-1）

p-value 2)：Van Elteren検定

参照元：表 2.7.3.2-2 より抜粋

(2) 国内における有効性に基づく用法・用量の設定根拠

国内外の薬物動態に関する検討により，健康被験者におけるガランタミンの薬物動態には国内及び海外で大きな差は無いものと考えられたことから，国内臨床試験では，海外の用法・用量と同様に，開始用量は有害事象発現リスクの軽減が期待できる 8 mg/日とし，維持用量は 16 又は 24 mg/日と設定し，増量方法は 4 週漸増法としたプラセボ対照比較試験を実施して，ガランタミンの有効性及び安全性を検討することとした。

国内臨床試験における中止例の割合，認知機能評価及び全般評価の結果は，それぞれ以下のとおりであった。

中止例の割合は，国内 GAL-JPN-3 試験の 24 mg/日群（30.2%）が他のガランタミン群に比べ高かったことを除き，両試験で同様の傾向がみられ，プラセボ群が約 16%に対してガランタミン群が約 20%と高く，両群ともに海外 GAL-USA-10 試験と同程度であった。

認知機能評価の ADAS-J cog においては，日本人 AD 患者における検証試験と位置付けた GAL-JPN-5 試験の結果，16 及び 24 mg/日群ともにプラセボ群に対する有意な効果が認められ，そのエフェクトサイズは 16 mg/日群より 24 mg/日群が大きく，レスポンダーの割合も 16 mg/日群より 24 mg/日群が高かった。

日本人 AD 患者を対象とした検証試験では，本剤 16 mg/日及び 24 mg/日の認知機能障害に対する明確な有効性が海外臨床試験と同様に示された。一方，全般評価に関しては，複数の海外臨床試験において一貫した本剤の有効性が示されているが，日本人 AD 患者を対象とした検証試験では全般評価に対する本剤の有効性は示せなかった。国内外の医療環境の違い等を検討した結果，

日本特有の医療環境である介護サービスの普及が全般評価による薬効の検出を困難にしていると考えられた。中村[27]は，介護サービスの利用は，家族内介護者による患者の日常行動についての観察機会や観察時間を減少させ，患者の状態像の把握や評価者へ提供される情報の質に影響し，CIBIC-plus 評価が適切に行われなくなると報告しており，介護サービスを利用していない被験者においては，本剤 16 mg/日及び 24 mg/日の有効性が示唆された。複数の海外臨床試験においてガランタミンの一貫した有効性が示されていること及び海外における使用実績を考慮すると，外国人 AD 患者において示された全般評価における有効性は日本人 AD 患者においても期待できると考えられた。さらに，日本人 AD 患者を対象とした検証試験では，海外臨床試験と同様に本剤 16 mg/日及び 24 mg/日の認知機能障害に対する明確な有効性が示されており，ガランタミンは軽度及び中等度 AD 患者に有効であると判断した。

以上，国内臨床試験における中止例の割合は，同様の用法・用量で実施した海外 GAL-USA-10 試験の結果と大きな違いはなかった。また，日本人 AD 患者を対象とした検証試験では，全般評価においては国内特有の医療環境の影響により有効性を示すことができなかったが，認知機能障害に対する本剤 16 mg/日及び 24 mg/日の有効性は海外臨床試験と同様に明確に示されており，海外における本剤の使用実績を考慮すると，本剤 16 mg/日及び 24 mg/日は日本人の軽度及び中等度 AD 患者に対しても有効であると判断できる。また，中核症状である認知機能障害に対する効果はレスポンダー解析の結果から 24 mg/日が 16 mg/日より高い可能性が示された。

これらのことから，国内においては，開始用量は 8 mg/日として 4 週ごとに 8 mg/日ずつ増量し，通常用量は 16 mg/日とし，患者の状態によっては 24 mg/日まで増量してもよいと考えた。

2.5.4.8　有効性のまとめ

日本人 AD 患者における検証試験では，ガランタミン 16 mg/日及び 24 mg/日の認知機能障害に対する明確な有効性が示され，そのエフェクトサイズは 16 mg/日より 24 mg/日が大きく，レスポンダーの割合も 16 mg/日より 24 mg/日が高かった。一方，全般評価には日本特有の介護サービスの普及が影響したと考えられ，介護サービス利用の影響がない被験者集団では全般評価におけるガランタミンの有効性が示唆された。複数の海外臨床試験で示されたガランタミンの一貫した有効性及び使用実績を考慮すると，外国人 AD 患者において示された全般評価における有効性は日本人 AD 患者においても期待できると考える。これらのことから，ガランタミンは軽度及び中等度の日本人 AD 患者に有効な薬剤であると判断した。

【参考文献】

1） 本間昭. 抗痴呆薬の臨床評価ガイドラインについて. 医薬品研究. 1998;29(11):835-46.

2） Leber P. Guidelines for the Clinical Evaluation of Antidementia Drugs. Washington, DC: Food and Drug Administration, 1990.

3） The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. 1997.

4） European Medicines Agency, Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. 2008.

5） McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan E M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease:Report of NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. NEUROLOGY. 1984;34:939-44.

6） Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An instrument for assessing treatment efficacy. Psychopharmacol Bull. 1983;19:448-50.

7） Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 1984;141:1356-64.

8） 本間昭，福沢一吉，塚田良雄，石井徹郎，長谷川和夫，Mohs RC. Alzheimer's Disease Assessment Scale（ADAS）日本版の作成. 老年精神医学雑誌. 1992;3(6):647-55.

9） Schneider LS, Olin JT. Clinical global impressions in Alzheimer's clinical trials. Int Psychogeriatr 1996;8:277-88; discussion 288-90.

10） Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study- Clinical Global Impression of Change. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11(Suppl 2):S22-32.

11） Ferris SH, Mackell JA, Mohs R, Schneider LS, Galasko D, Whitehouse PJ, et al. A multicenter evaluation of new treatment efficacy instruments for Alzheimer's disease clinical trials: overview and general results. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11(Suppl 2):S1-12.

12） Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): A clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. Neurology. 1994;44:2315-21.

13） 中村祐. 抗痴呆薬の臨床評価法. SEPTEMBER 2004/HUMAN SCIENCE. 2004:16-21.

14） 本間昭，朝田隆，新井平伊，一瀬邦弘，今井幸充，西川隆，ほか．老年期痴呆の臨床評価法－変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト－. 老年精神医学雑誌. 1999;10:193-229.

15） 本間昭，甘利雅邦，植木昭紀，臼井樹子，繁田雅弘，田北昌史，ほか．老年期痴呆の全般臨床評価法－CIBIC plus-J の下位尺度評価実施上の留意点とワークシート補遺版の作成－. 老年精神医学雑誌. 2002;13:939-59.

16） Gélinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: The Disability Assessment for Dementia. Am J Occup Ther. 1999; 53:471-81.

17） 本間昭. 老年精神医学関連領域で用いられる測度；日常生活動作能力（ADL）を評価するための測度（2）. 老年精神医学雑誌. 1996;7:201-5.

18） Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1997;11(Suppl 2):S33-9.

19） GAL-USA-10 治験総括報告書（社内資料）

20） 本間昭. Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL (ADCS-ADL) Scale. 日本臨牀. 2003;61:133-6

21） 厚生労働省[homepage on the Internet]. 諸外国における介護施設の機能分化等に関する調査報告書 Available from: http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/09/dl/s0928-8e.pdf

22） 厚生労働省[homepage on the Internet]. 第 3 期（平成 18～20 年度）市町村介護保険事業計画及び都道府県介護保険事業支援計画における介護給付等サービス量の見込みと実績の比較について. Available from: http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/09/h0910-1.html

23） Galantamine Periodic Safety Update Report 01 March 2008 to 28 February 2009.（社内資料）

24） 松原悦朗, 東海林幹夫. 特集/神経疾患治療薬の現状と今後の開発 1.アルツハイマー病. 臨床薬理. 2005;36(6):266-72.

25） 本間昭（主任研究者）. アルツハイマー型痴呆の診断・治療・ケアに関するガイドラインの作成（一般向け）に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業 平成 13 年度～平成 14 年度 総合研究報告書. 2003 年 4 月:1-3.

26） 本間昭. 特集 高齢者の諸問題と精神医学：最近の話題 各国の認知症診療ガイドライン. 最新精神医学. 2008;13(4):321-8.

27） 中村祐. 介護サービスの利用による認知症患者の介護状況の変化に関する調査とその変化が CIBIC-plus 評価に及ぼす影響についての考察. 老年精神医学雑誌. 2010;21(6):685-94.