

新規アルツハイマー病治療薬の臨床開発に関する研究

菊池 正史

目次

第一章	序論	1
第一節	認知症全般.....	1
第二節	アルツハイマー病.....	8
第三節	アルツハイマー病治療薬の開発.....	11
第二章	新規アルツハイマー病治療薬の後期臨床試験	14
第一節	緒言.....	14
第二節	方法.....	18
第三節	結果.....	21
第四節	考察.....	32
第五節	小括.....	37
第三章	主要有効性評価項目の日米の比較.....	38
第一節	緒言.....	38
第二節	方法.....	41
第三節	結果.....	47
第四節	考察.....	54

第五節 小括.....	59
第四章 総括	60
略字一覧	62
引用文献	64
主論文の基礎となる公表論文	69
謝辞.....	70

第一章 序論

第一節 認知症全般

認知症とは、一つ以上の認知領域（複雑性注意、遂行機能、学習および記憶、言語、知覚-運動、社会的認知）において以前の行為水準から有意な低下があり、その低下により日常生活・社会生活が阻害される疾患と定義されている [1]。すなわち、認知症は医学的な視点だけで定義されるものではなく、患者を取り巻く日常生活や社会生活といった環境が診断に大きく影響する疾患である。また、進行性の疾患であり、多くの患者において進行とともに認知領域障害以外に、身体的要因、環境的要因、心理的要因などの影響を受けた際に様々な認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) が発現する [2]。具体的には、活動亢進が関わる症状（焦燥性興奮、易刺激性、脱抑制、異常行動）、精神病様症状（幻覚、妄想、夜間異常行動）、感情障害が関わる症状（不安やうつ状態）、アパシーが関わる症状（情緒の欠如、不活発、興味の欠如）等があり、患者本人のみではなく、家族や介護者への負担も大きくなる。

世界の認知症患者数は 2015 年時点で約 4680 万人と推計されており、認知症の最大の危険因子は加齢であることから今後の世界的な高齢化社会の到来により、2030 年には 7470 万人、2050 年には 1 億 3759 万人と、20 年ごとに患者数が倍増すると推

計されている [3]。日本においては、2012 年の認知症患者数は 462 万人で、65 歳以上の高齢者の有病率は約 15%と推計されている [4]。今後の高齢化の進展により、2025 年には 730 万人まで増加すると推計されている。また、認知症患者の生命予後が 3~12 年であることから、より高度な日常生活機能障害を有する認知症の患者数が増加することが見込まれている (図 1) [5]。そのため、日本を含めた世界各国で、今後の高齢化社会に伴い認知症患者が増加することによる社会への影響が懸念されている。

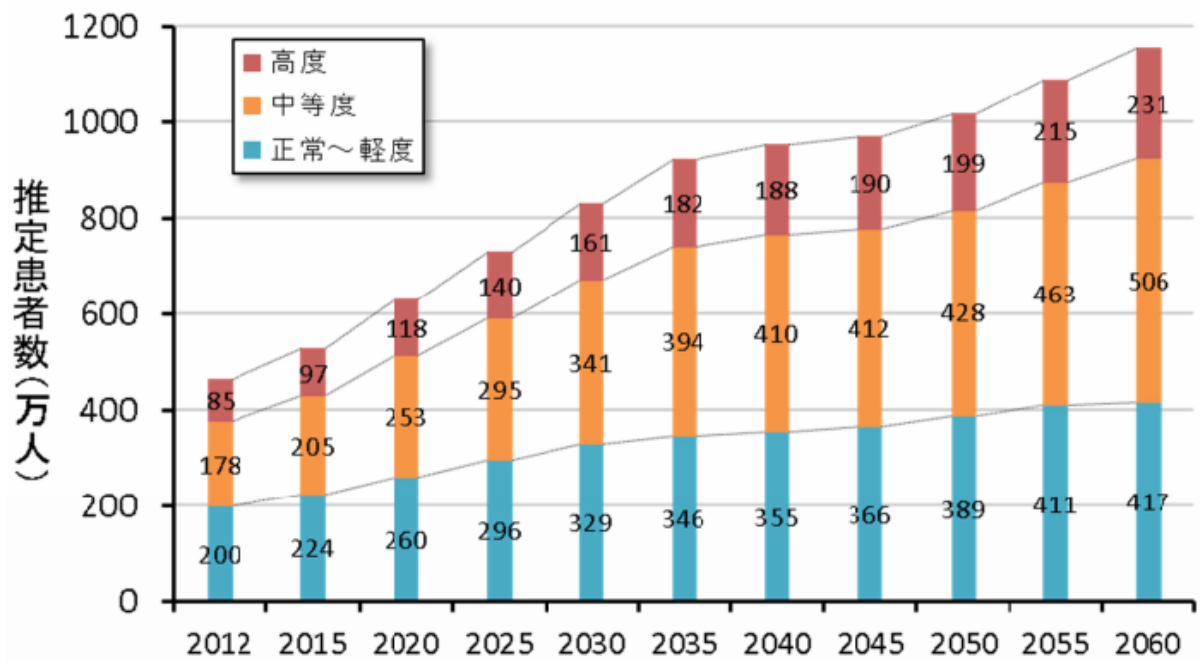


図 1 日本における重症度別の認知症患者の将来推計

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業) 日本における認知症の高
 齢者人口の将来推計に関する研究 総括研究報告書より転載 [5]

認知症の社会的コストには、患者本人に対する診療や治療等の医療費のみならず、介護費および家族等によるインフォーマルケアコスト（無償で提供される介護等の費用）も考慮する必要がある。2015年の全世界での認知症の社会的コストは約90兆円と推計されており、これは世界全体のGross Domestic Product（GDP）の1.09%にあたる金額である[3]。日本における社会的コストは、2014年で年間14.5兆円（医療費1.9兆円、介護費6.4兆円、インフォーマルケアコスト6.2兆円）と推計され（図2）、2025年には19.4兆円に増加することが推計されている（図3）[6]。認知症が大きく社会問題化する中、日本政府は認知症に関わる諸課題への総合的な対策を推進するために認知症施策推進大綱を2019年に取りまとめ、『認知症の発症を遅らせ、認知症になっても希望を持って日常生活を過ごせる社会を目指し、認知症の人や家族の視点を重視しながら、「共生」と「予防」を車の両輪として施策を推進』することを基本的な考えとした[7]。認知症を発症した患者との「共生」に関しては、専門的医療機能と地域連携拠点機能を併せ持つ拠点施設として認知症疾患医療センターが各地域に設置され、2000年に新たに開始された介護保険制度が2015年の報酬改定により認知症患者に対する介護サービスが充実されてきている。一方で、認知症の発症を遅らせる「予防」に関しては、非薬物療法を含め効果的なものは未だなく、大きな社会的ニーズとなっている。

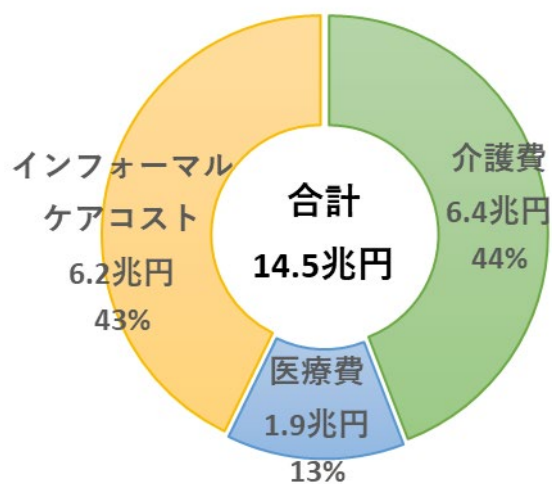


図 2 2014 年の認知症社会的コスト推計

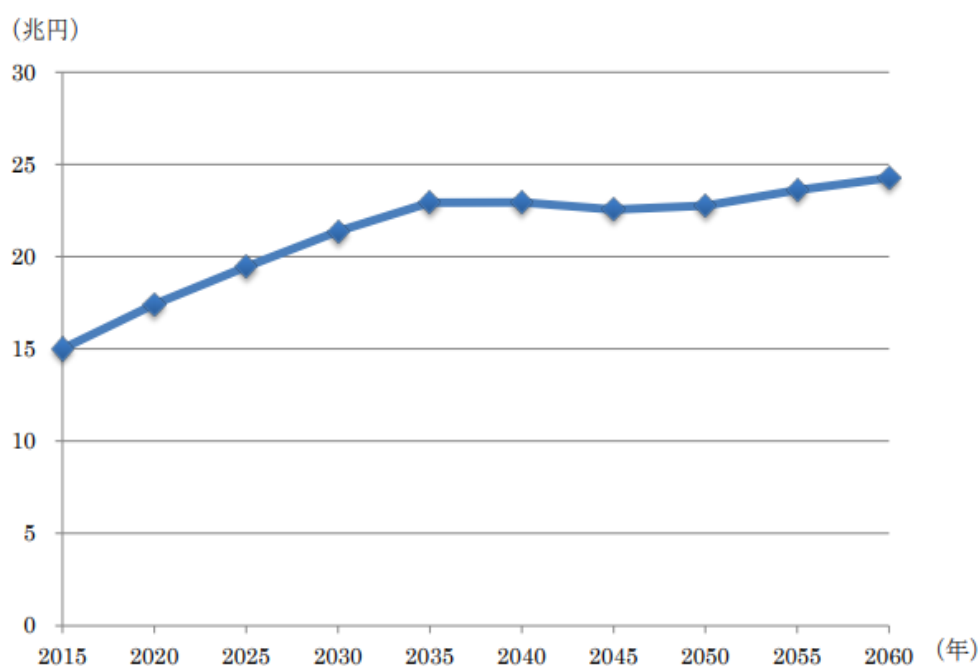


図 3 認知症社会的コストの 2014 年と将来推計

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）わが国における認知症の経済的影響に関する研究 平成 26 年度 総括・分担研究報告書より転載 [6]

認知症には様々な原因疾患や病態があり、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、Lewy 小体病、脳血管性疾患、外傷性脳損傷、物質・医薬の使用、Human Immunodeficiency Virus (HIV) 感染、プリオン病、パーキンソン病、ハンチントン病などが含まれる [1]。日本における認知症の原因疾患は、1980 年代までは脳血管性疾患が最多であったが、治療効果の向上により減少し、近年ではアルツハイマー病が最多であると報告されている。2010 年代の全国調査における認知症の原因疾患の頻度は、アルツハイマー病が 67.6%、脳血管性疾患が 19.5%、Lewy 小体型／パーキンソン病が 4.3%であった [4]。特にアルツハイマー病は経年的に増加しており、将来推計においても、他の原因疾患と比べて顕著に増加すると報告されている (図 4) [5]。

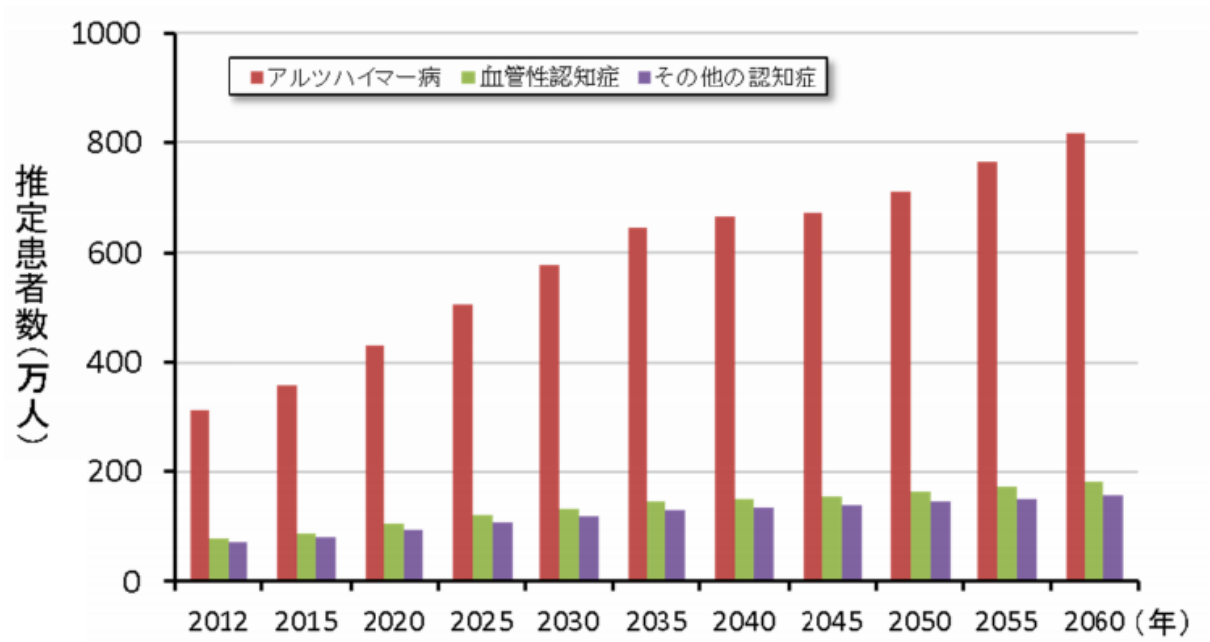


図 4 認知症の病態別推計患者数の将来推計

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業) 日本における認知症の高

齢者人口の将来推計に関する研究 総括研究報告書より転載 [5]

第二節 アルツハイマー病

認知症の中でもアルツハイマー病を病因とするアルツハイマー型認知症は、近時記憶障害で発症し、緩徐に進行することが多い、進行性の神経変性疾患である。進行に伴い、見当識障害、遂行機能障害、視空間障害、言語学障害等が加わり、日常生活に支障が生じる。さらに進行すると、約 80%の患者に BPSD が発現し、精神症状（アパシーやうつ症状）、病識の低下、取り繕い反応といった特徴的な対人行動が発現する。病理学的には、神経原線維変化（タウオパチー）と β アミロイド蓄積（老人斑）の 2 つの特徴的な脳内での変化があり、大脳皮質、海馬、前脳底部等で神経細胞死が増加し、シナプシスが減少することで萎縮が生じ、記銘力障害等の特徴的な症状が発現する。近年では、画像・バイオマーカー研究の進歩により、認知症発症以前から脳内で生じている病理学的変化を捉えることが可能になり、より早期での診断が可能となった。このことから、認知症発症以前の状態を、臨床症状はないが病理学的特徴を有する「無症候期アルツハイマー病」と日常生活に問題がない緩徐進行性の記憶障害と病理学的特徴を有する「アルツハイマー病による軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment, MCI）」に細分する新たな診断基準が提唱されている [8]。

現在、アルツハイマー型認知症の治療薬として、コリンエステラーゼ阻害薬（Cholinesterase inhibitors, ChEI）3 剤（ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン）と N-メチル-D-アスパラギン酸（N-Methyl-D-Aspartate, NMDA）受容体拮抗薬

1 剤（メマンチン）の計 4 剤が承認されている。認知症の重症度によって使用できる薬剤が異なり、ChEI は軽度から重度、NMDA 受容体拮抗薬は中等度及び重度の適用となる。いずれの薬剤も認知機能及び日常生活機能に対する症状改善効果が示されているが、アルツハイマー型認知症の進行を抑制する効果はない。また、効果が限定的であったり、副作用の問題で投与が継続できない場合も少なくない。そのため、既存の 4 剤のアルツハイマー型認知症治療薬がすべて承認されてから 3 年後の 2014 年に実施された調査においても、依然としてアルツハイマー型認知症の治療満足度と薬剤貢献度はともに低く（図 5）[9]、認知症の各種症状への効果のみならず、疾患の発症や進行を抑制する効果がある新薬（疾患修飾薬）の開発が期待されている。米国では、アルツハイマー型認知症の発症を 5 年間遅らせる治療薬が 2025 年に承認された場合、その 25 年後の 2050 年の患者数は約 40%減少し、社会的コストの総額も 2/3 に減少すると試算されている [10]。

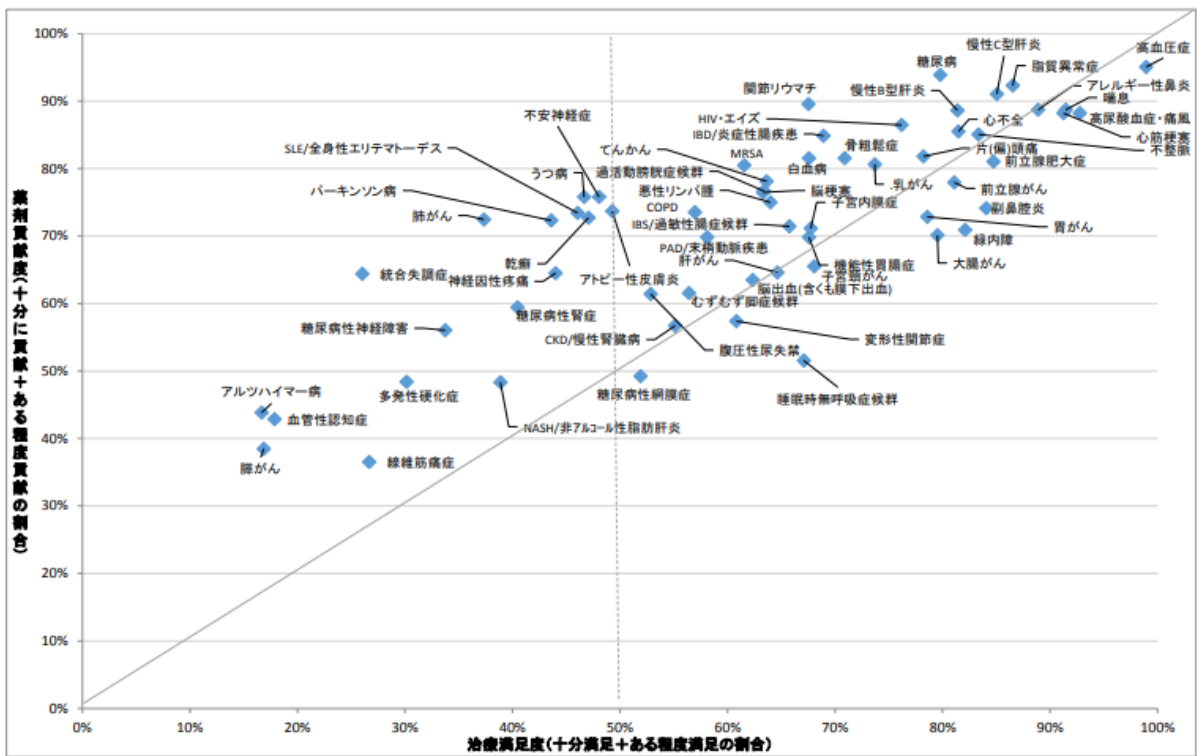


図 5 治療満足度と薬剤貢献度（2014 年調査結果）

公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団 平成 27 年度（2015 年度）国内基盤
 技術調査報告書 - 60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ（分析編）より転載

[9]

第三節 アルツハイマー病治療薬の開発

アルツハイマー病に対する新規治療薬の開発は製薬企業を中心に盛んに実施されているにもかかわらず、全世界的にみれば2002年のメマンチン以降、15年以上新規作用機序を有する新薬が承認されていない（日本では2011年にガランタミン、リバスチグミン、メマンチンの3剤が承認された）。2002年から2012年の10年間で、224の新薬候補化合物において413の臨床試験が実施されたが、承認されたのはメマンチン1剤のみであった。これは、新薬の成功確率が0.4%と他の疾患と比較しても非常に低かった[11]。近年では、既存の症状改善薬（対症療法）ではなく、アルツハイマー病の病理学的変化を標的とし、疾患の進行を抑制することを目的とした疾患修飾薬（原因療薬）の開発が盛んに進められている。特に家族性アルツハイマー病の遺伝学的解析により病因として特定された β アミロイドを標的にした複数の作用機序の薬剤が開発された（図6）。 β アミロイドはアミロイド前駆体タンパク質から2種類の蛋白質分解酵素（ベータセクレターゼ及びガンマセクレターゼ）によって切り出される。切り出された β アミロイドは凝集体を形成し、脳内に蓄積し老人斑を形成する。この一連の β アミロイドカスケードにおいて、 β アミロイドの生成を抑制するベータセクレターゼ阻害剤及びガンマセクレターゼ阻害剤、並びに β アミロイドのモノマーやオリゴマーを標的とする抗アミロイド抗体薬が期待され開発されたが、いずれも後期臨床試験で有用性を示せずに失敗している[12-16]。

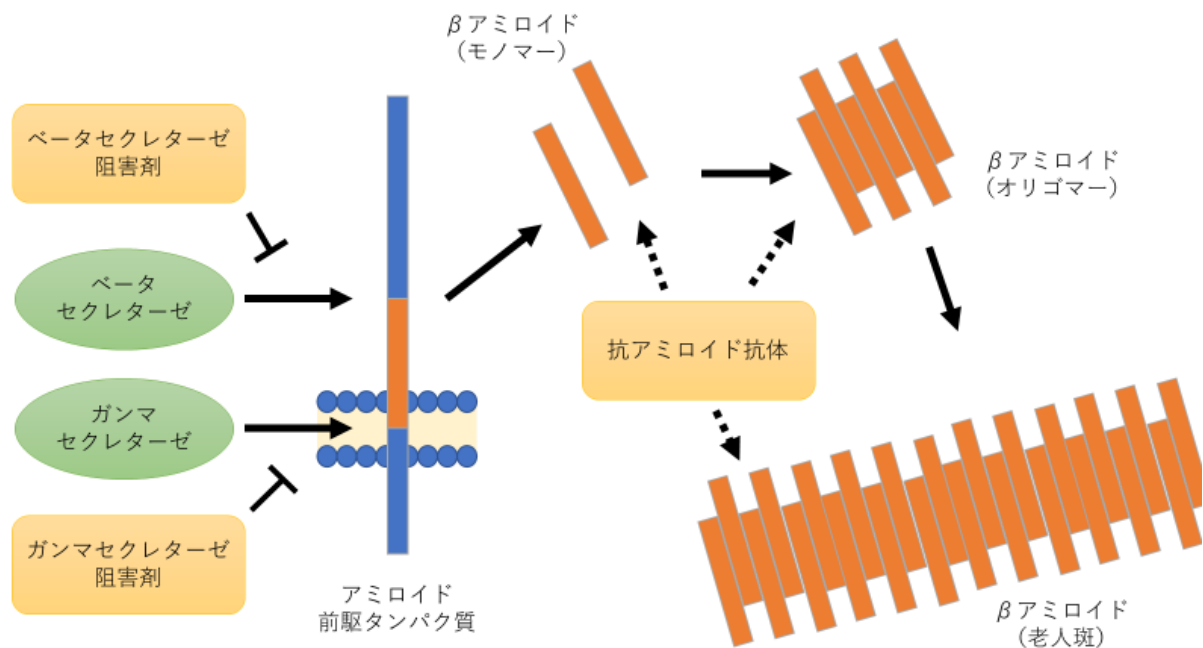


図 6 アミロイドカスケードにおける薬剤標的ポイント

アルツハイマー病治療薬の開発における最近の約 20 年間は、国際共同治験として後期臨床試験が盛んに実施されているにもかかわらず、革新的な新薬は承認されておらず、残念ながら失敗の連続であった。失敗の要因として、もちろん薬剤の薬効の無さが考えられるが、アルツハイマー病特有の診断、評価の不均質さを起因とした臨床試験における薬効評価の難しさもその一因として考えられた。現状の臨床試験が潜在的に持つ新たなリスクを明らかにし、将来の臨床試験の立案の一助にすることは、医療ニーズが極めて高い本疾患への対策として重要である。そこで、本研究の第二章では、近年のアルツハイマー病を対象とした新薬開発について、新薬候補品の特徴及び

多様化している後期臨床試験のデザインについて検討した。次いで第三章では、国際共同治験を実施する際に、薬効（有効性）評価に影響を及ぼす可能性がある懸念される地域差について、後期臨床試験において最も高頻度で対象とされた患者集団と
その際に用いられた主要有効性評価項目について、日米で実施された大規模な前向き
の観察研究のデータを基に検討した。

第二章 新規アルツハイマー病治療薬の後期臨床試験

第一節 緒言

社会的ニーズが非常に高いアルツハイマー病に対する新規治療薬の開発を促進するために、複数の規制当局が臨床開発に関するガイダンスを発出している。米国食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）は、2013年に早期のアルツハイマー病を対象とした新薬開発のガイダンスを初めて発出し、その5年後の2018年に *Early Alzheimer’s Disease: Developing Drugs for Treatment, Guidance for Industry (Draft Guidance)* を改めて発行し、認知症発症以前の早期段階のアルツハイマー病に対する新規治療薬開発について、対象患者や臨床評価（有効性評価項目）に関する指針を示した [17]。また、同年に欧州医薬品庁（European Medicines Agency, EMA）も *Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer’s disease* を発出し、一連のアルツハイマー病の各病期（臨床症状がない段階から重度の認知症まで）における治療薬開発に関する臨床試験デザインの指針を示した [18]。

さらに、日本においては、厚生労働省の革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の一つとして、東京大学医学部附属病院が医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）と連携して、2017年に「アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について」をと

りまとめた [19]。ここでは、主にアルツハイマー病の疾患修飾薬の臨床評価及び臨床開発に関して、考え方・留意すべき事項と課題が示された。

このように、ほぼ同時期に複数の地域からガイダンスが発行された背景には、新規アルツハイマー病治療薬が全世界的なニーズであるというだけでなく、新たな研究によりアルツハイマー病の発症経過が解明され、さらにバイオマーカーの開発により早期から検査可能になったことで、アルツハイマー病の疾患概念が変遷したことが関係している。2011年に米国国立老化研究所（National Institute on Aging, NIA）とアルツハイマー協会（Alzheimer's Association, AA）によって、約30年ぶりに新たなアルツハイマー病の診断基準の提案がなされた [20]。アルツハイマー病は脳病理学的特徴を反映する用語と定義され、病期と臨床症状により無症候性アルツハイマー病（preclinical Alzheimer's disease）、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to Alzheimer's disease）、及び認知症を発症しているアルツハイマー病（Alzheimer's disease dementia）と細分化された（図7）。また、2013年には米国精神医学会（American Psychiatric Association, APA）が約19年ぶりに改訂した精神疾患の診断・統計マニュアルでアルツハイマー型認知症の診断基準を全面改訂した [1]。Dementiaという用語が廃止され major neurocognitive disorder に改められ、日常生活・社会生活の障害が限定的な状態である mild neurocognitive disorder が新たに定義された。

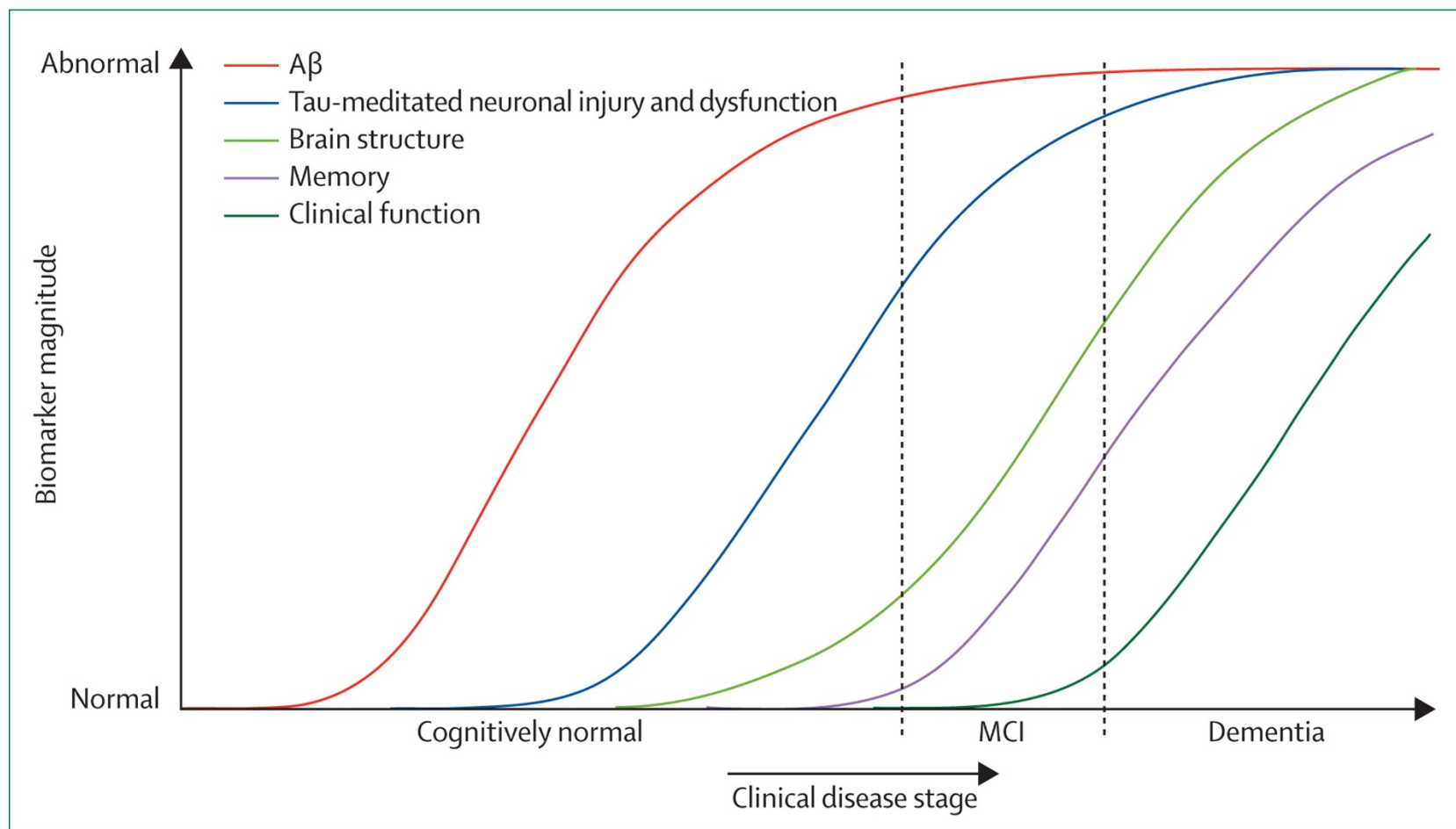


図 7 アルツハイマー病の病期とバイオマーカー
 (出典 : Lancet Neurol 2010; 9: 119–2. Figure 2) [21]

新たに定義されたより発症早期の患者は特に疾患修飾薬の有効な投与対象集団として期待された。これは、症状が進行した患者では既に神経細胞が脱落し、脳が萎縮しているため再生が難しく、その前段階での介入が必要と考えられていたためである。しかしながら、既存のアルツハイマー型認知症と同様の評価で適切に薬効評価するのは困難である。アルツハイマー型認知症を対象とした臨床試験では、認知機能及び日常生活機能のそれぞれの評価指標をコプライマリ評価項目として用いるのがゴールドスタンダードであった。一方、より発症早期の患者は臨床症状が限定的であるだけでなく、その進行も遅いため、既存の方法で適切に評価できるのかが不明であったこともあり、規制当局による新たな指針が必要となっていた。

直近 10 年間においては、疾患概念が変化し、日米欧から新たなガイドラインが発出され、アルツハイマー病に対する新薬開発を取り巻く環境は大きく変化した。このような変化に富んだ時期においても、製薬会社による新薬開発意欲は高く、数多くの臨床試験が実施されている。しかしながら、新薬の有用性を検証できた後期臨床試験はなく、失敗の連続であった。失敗の要因として、薬剤の薬効の有無やアルツハイマー病特有の診断、評価の不均質さを起因とした臨床試験における薬効評価の難しさ等が考えられるが、新たな潜在的なリスクを明らかにすることは、将来の臨床試験の立案の一助になると考えた。そのためにはまず、現状の臨床試験の傾向や特徴を把握する必要があると考えた。そこで、近年開始された臨床試験を調査することで、どのような薬剤が開発されており、またそのデザイン、特に疾患修飾薬開発における対象集団と有効性評価項目にはどのような特徴、変化があったのかを検討した。

第二節 方法

第一項 調査対象後期臨床試験の特定と情報収集

後期臨床試験の情報は、ClinicalTrial.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) のデータベースより入手し、表 1 で示した抽出条件に該当した臨床試験を調査対象とした。すなわち、開発の最終段階である薬剤の有用性を検証する後期臨床試験だけを対象とした。これは、開発初期段階の臨床試験では薬剤の効果を探索的に評価することが目的であり、対象集団と臨床評価項目の関係を調査する上では適切ではないと考え、除外した。また、薬剤及び生物学的製剤による予防／治療を目的とした介入試験を対象とし、食事療法、行動療法、医療機器等の非薬物療法による介入や検査／診断のための試験も除外した。

2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの 5 年間に開始された後期臨床試験を調査対象とした。これは、初めての早期アルツハイマー病の臨床試験に関するガイダンスが FDA より発出されたのが 2013 年であり、その指針が臨床試験デザインに反映されたと考えられる翌年を調査対象開始年とした。また、2014 年以前と比較して一番変化が大きいと考えられた臨床試験の対象患者集団に関しては、その前の 5 年間を含めた 10 年間（2008 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日）を調査対象期間とした。

表 1 調査対象とした後期臨床試験の抽出条件

項目	検索条件
Conditions	“Alzheimer”
Phases	“Phase 2/Phase3” or “Phase 3”
Primary Purpose	“Prevention” or “Treatment”
Interventions	“Biological” or “Drug”
Allocation	“Randomized”
Masking	“Single” or “Double” or “Triple”
Intervention model	“Crossover Assignment” or “Factorial Assignment” or “Parallel Assignment” or “Sequential Assignment”
Study Start date	2008/1/1~2018/12/31

第二項 新薬候補品の分類

どのような効果を期待した新薬候補品が開発されているのか調査するために、特定した後期臨床試験で用いられた新薬候補品を、①疾患修飾薬、②認知機能改善薬及び③BPSD改善薬のいずれかに分類した。分類にあたり、まず各薬剤の作用機序について開発者が公表しているプレスリリースや文献等の情報を用いて特定し、疾患修飾薬（原因療法）と症状改善薬（対症療法）に分類した。すなわち、 β アミロイドの凝集やタウの繊維化といったアルツハイマー病の病理学的変化に作用して疾患の進行抑制効果を期待するものを疾患修飾薬（原因療法）、それ以外の神経伝達物質等の神経系に作用して各種認知症状の改善効果を期待する薬剤を症状改善薬（対症療法）とした。次に、症状改善薬はその期待される薬効、すなわち後期臨床試験における主要な有効性評価項目に基づき、さらに認知機能改善薬又は BPSD 改善薬に分類した（図 8）。

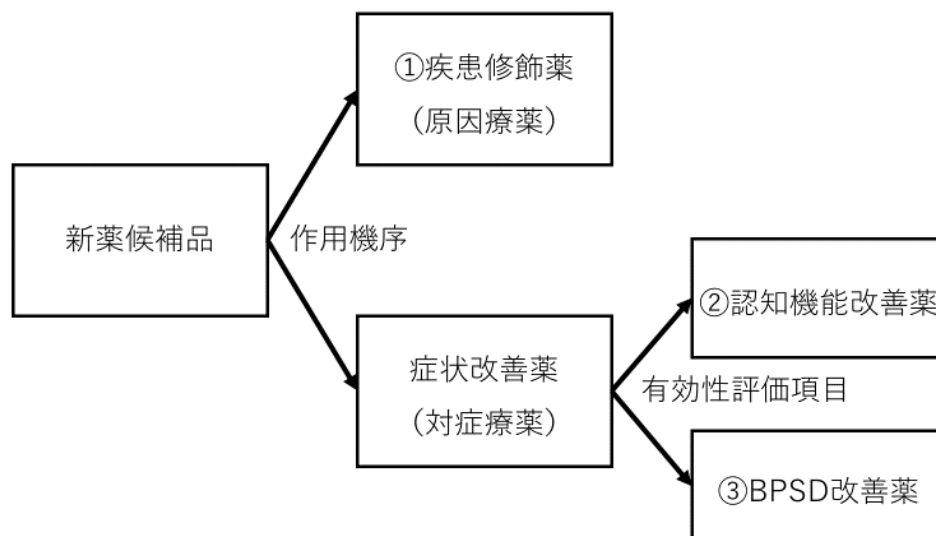


図 8 新薬候補品の分類方法

第三節 結果

第一項 アルツハイマー病を対象とした後期臨床試験

2014年1月1日から2018年12月31日の間の5年間で、アルツハイマー病を対象とした48試験の後期臨床試験が開始された(表2)。新薬候補品について分類別で見ると、疾患修飾薬が最も多く25試験(52%)であり、次いでBPSD改善薬が15試験(31%)、そして認知機能改善薬が8試験(17%)の順番であった(図9)。また、各年における開始試験数は8~12試験であり、いずれの薬効分類の後期臨床試験も少なくとも1試験は毎年開始されていた(図10)。

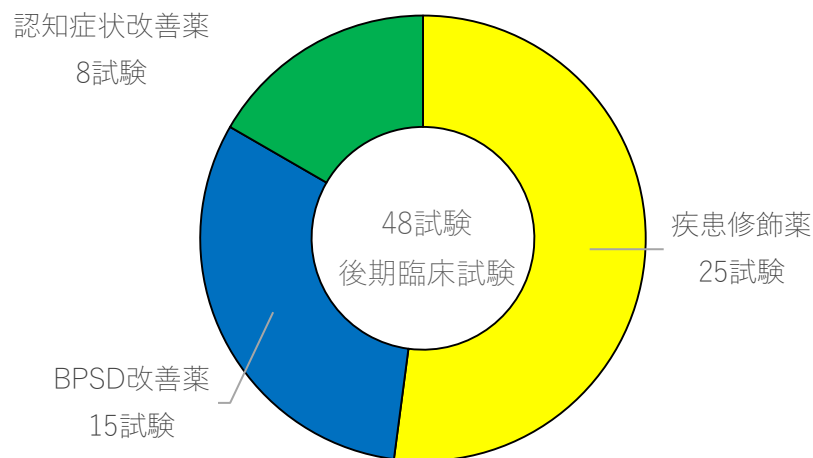


図9 薬効分類別の後期臨床試験

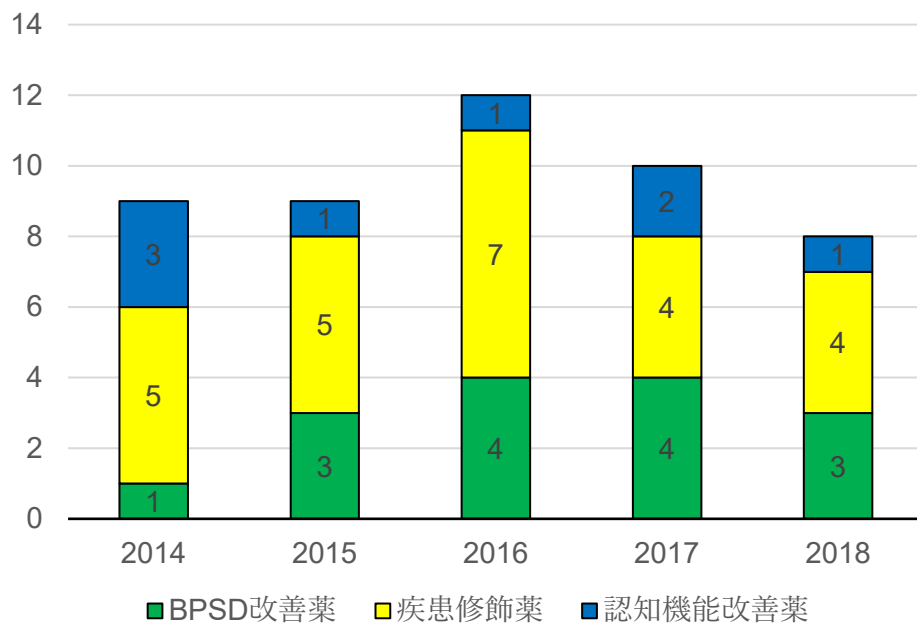


図 10 各年における薬効分類別の開始された後期臨床試験数

表 2 2014 年から 2018 年に開始されたアルツハイマー病を対象とした後期臨床試験一覧

NCT 番号	薬剤名	薬効分類	作用機序	対象患者	試験開始日
NCT01767909	Insulin	疾患修飾薬	ペプチドホルモン	早期アルツハイマー病	2014 年 1 月 8 日
NCT02008357	Solanezumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	無症候性 アルツハイマー病	2014 年 2 月 28 日
NCT02006641	Idalopirdine	認知機能改善薬	5-HT ₆ 受容体拮抗剤	軽度及び中等度の アルツハイマー型認知症	2014 年 2 月 1 日
NCT02006654	Idalopirdine	認知機能改善薬	5-HT ₆ 受容体拮抗剤	軽度及び中等度の アルツハイマー型認知症	2014 年 3 月 1 日
NCT02051608	Gantenerumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	軽度アルツハイマー型 認知症	2014 年 3 月 27 日
NCT02293915	Sodium oligo- mannurarate	疾患修飾薬	海洋由来オリゴ糖	軽度及び中等度の アルツハイマー型認知症	2014 年 4 月 1 日
NCT02168920	Aripiprazole	BPSD 改善薬	5- HT _{2A} 受容体 部分作動剤	アルツハイマー型認知症	2014 年 6 月 11 日
NCT02004392	EVP-6124	認知機能改善薬	α_7 ニコチン受容体 部分作動剤	軽度及び中等度の アルツハイマー型認知症	2014 年 6 月 1 日
NCT02245737	Lanabecestat	疾患修飾薬	β セクレターゼ切断酵素 阻害剤	早期アルツハイマー病	2014 年 9 月 30 日

NCT 番号	薬剤名	薬効分類	作用機序	対象患者	試験開始日
NCT02351882	Nabilone	BPSD 改善薬	合成カンナビノイド	中等度及び高度の アルツハイマー型認知症	2015 年 1 月 1 日
NCT02080364	Azeliragon	疾患修飾薬	receptor for advanced glycation end products 阻害剤	軽度アルツハイマー型 認知症	2015 年 4 月 1 日
NCT02477800	Aducanumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	早期アルツハイマー病	2015 年 8 月 31 日
NCT02442778	AVP-786	BPSD 改善薬	NMDA 受容体拮抗剤/ シグマ 1 受容体作動剤	アルツハイマー型認知症	2015 年 9 月 1 日
NCT02442765	AVP-786	BPSD 改善薬	NMDA 受容体拮抗剤/ シグマ 1 受容体作動剤	アルツハイマー型認知症	2015 年 9 月 1 日
NCT02484547	Aducanumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	早期アルツハイマー病	2015 年 9 月 30 日
NCT02547818	ALZT-OP1a / ALZT- OP1b	疾患修飾薬	ケミカルメデイエーター 遊離抑制剤/非ステロイ ド性抗炎症剤	早期アルツハイマー病	2015 年 9 月 1 日
NCT02569398	Atabecestat	疾患修飾薬	β セクレターゼ切断酵素 阻害剤	無症候性 アルツハイマー病	2015 年 10 月 29 日
NCT02585934	RVT-101	認知機能改善薬	5-HT ₄ 受容体拮抗剤	軽度及び中等度の アルツハイマー型認知症	2015 年 10 月 1 日

NCT 番号	薬剤名	薬効分類	作用機序	対象患者	試験開始日
NCT02346201	Methylphenidate	BPSD 改善薬	ドーパミン再取込み 阻害剤	アルツハイマー型認知症	2016 年 1 月 1 日
NCT02565511	CAD106 / CNP520	疾患修飾薬	アミロイドワクチン/ β セクレターゼ切断酵素 阻害剤	無症候性 アルツハイマー病	2016 年 2 月 5 日
NCT02670083	Crenezumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	早期アルツハイマー病	2016 年 3 月 22 日
NCT02750306	Suvorexant	BPSD 改善薬	オレキシン受容体 拮抗剤	アルツハイマー型認知症	2016 年 5 月 23 日
NCT02817906	ITI-007	BPSD 改善薬	5-HT _{2A} 受容体部分作 動・グルタミン酸作動・ セロトニン再取込阻害・ ドーパミン作動剤	アルツハイマー型認知症	2016 年 6 月 1 日
NCT02760602	Solanezumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	アルツハイマー病による 軽度認知障害	2016 年 6 月 1 日
NCT02783573	Lanabecestat	疾患修飾薬	β セクレターゼ切断酵素 阻害剤	軽度アルツハイマー型認知 症	2016 年 7 月 1 日

NCT 番号	薬剤名	薬効分類	作用機序	対象患者	試験開始日
NCT03090516	Ginkgo biloba dispersible tablets	認知機能改善薬	血小板活性化因子阻害・アドレナリン及びセロトニン受容体減少抑制剤	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症	2016年 8月10日
NCT02913664	Losartan / amlodipine / Atorvastatin	疾患修飾薬	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬/カルシウムチャンネル拮抗/HMG-CoA還元酵素阻害剤	無症候性アルツハイマー病	2016年 9月1日
NCT02956486	Elenbecestat	疾患修飾薬	β セクレターゼ切断酵素阻害剤	早期アルツハイマー病	2016年 10月20日
NCT03075241	Zolpidem / Zopiclone	BPSD 改善薬	GABA _A 受容体作動剤	アルツハイマー型認知症	2016年 10月1日
NCT03036280	Elenbecestat	疾患修飾薬	β セクレターゼ切断酵素阻害剤	早期アルツハイマー病	2016年 12月29日
NCT03031184	Mirtazapine	BPSD 改善薬	ノルアドレナリン作動・特異的セロトニン作動剤	アルツハイマー型認知症	2017年 1月1日
NCT02972658	Lanabecestat	疾患修飾薬	β セクレターゼ切断酵素阻害剤	早期アルツハイマー病	2017年 3月15日
NCT03114657	Crenezumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	早期アルツハイマー病	2017年 3月29日

NCT 番号	薬剤名	薬効分類	作用機序	対象患者	試験開始日
NCT02719327	Icosapent ethyl	疾患修飾薬	血小板凝集抑制剤	無症候性 アルツハイマー病	2017年 6月8日
NCT03226522	AXS-05	BPSD 改善薬	NMDA 受容体拮抗・シグマ1受容体作動・セロトニン及びノルエピネフリントランスポーター阻害剤	アルツハイマー型認知症	2017年 7月13日
NCT03131453	CNP520	疾患修飾薬	β セクレターゼ切断酵素阻害剤	無症候性 アルツハイマー病	2017年 8月3日
NCT03283059	Octohydroaminoacridine Succinate	認知機能改善薬	コリンエステラーゼ阻害剤	軽度及び中等度の アルツハイマー型認知症	2017年 8月16日
NCT03325556	Pimavanserin	BPSD 改善薬	5-HT _{2A} 受容体逆作動剤	アルツハイマー型認知症	2017年 9月27日
NCT03393520	AVP-786	BPSD 改善薬	NMDA 受容体拮抗剤、シグマ1受容体作動剤	アルツハイマー型認知症	2017年 10月13日
NCT03197740	Donepezil patch	認知機能改善薬	コリンエステラーゼ阻害剤	アルツハイマー型認知症	2017年 10月12日
NCT03108846	Escitalopram	BPSD 改善薬	選択的セロトニン再取り込み阻害薬	アルツハイマー型認知症	2018年 1月3日

NCT 番号	薬剤名	薬効分類	作用機序	対象患者	試験開始日
NCT03446001	TRx0237	疾患修飾薬	タウ凝集阻害薬	早期アルツハイマー病	2018年 1月10日
NCT03548584	Brexpiprazole	BPSD 改善薬	5-HT _{1A} 受容体部分作動・ 5-HT _{2A} 受容体拮抗・ドパ ミン D ₂ 受容体部分作動剤	アルツハイマー型認知症	2018年 5月16日
NCT03443973	Gantenerumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	早期アルツハイマー病	2018年 6月6日
NCT03444870	Gantenerumab	疾患修飾薬	抗アミロイド抗体	早期アルツハイマー病	2018年 6月6日
NCT03790709	ANAVEX2-73	疾患修飾薬	ムスカリン受容体作動・ シグマ1 受容体作動剤	早期アルツハイマー病	2018年 7月3日
NCT03620981	Brexpiprazole	BPSD 改善薬	5-HT _{1A} 受容体部分作動・ 5-HT _{2A} 受容体拮抗・ドパ ミン D ₂ 受容体部分作動剤	アルツハイマー型認知症	2018年 8月20日
NCT03116126	Guanfacine	認知機能改善薬	α_{2A} アドレナリン受容体 作動剤	アルツハイマー型認知症	2018年 9月1日

第二項 疾患修飾薬の開発状況

25 の疾患修飾薬の後期臨床試験における対象患者集団を図 11 にまとめた。無症候性アルツハイマー病、アルツハイマー病による軽度認知障害、早期アルツハイマー病（アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度アルツハイマー型認知症）、軽度アルツハイマー型認知症、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症と 5 つの異なる患者集団を対象に後期臨床試験が実施されており、その中で早期アルツハイマー病を対象とした試験が 14 試験（56%）と最も多かった。また、2009 年から 2013 年までに疾患修飾薬の後期臨床試験が 15 試験開始されていた。この 10 年間における各年での対象患者集団別の開始試験数の推移を図 12 に示した。

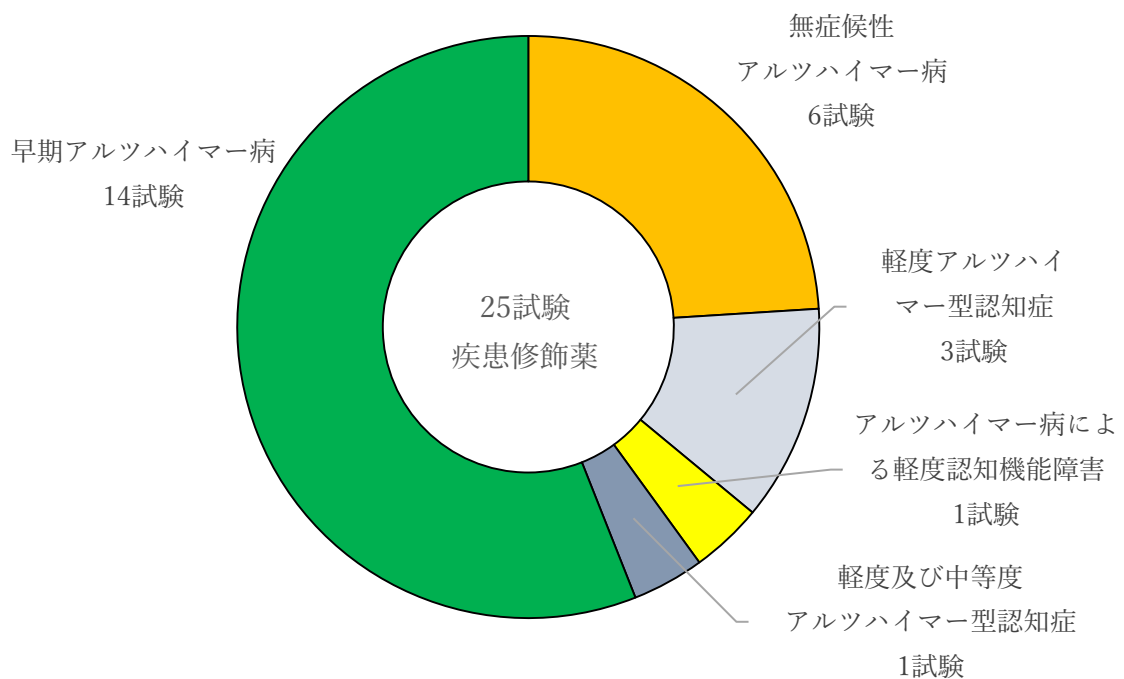


図 11 疾患修飾薬の後期臨床試験における対象患者集団

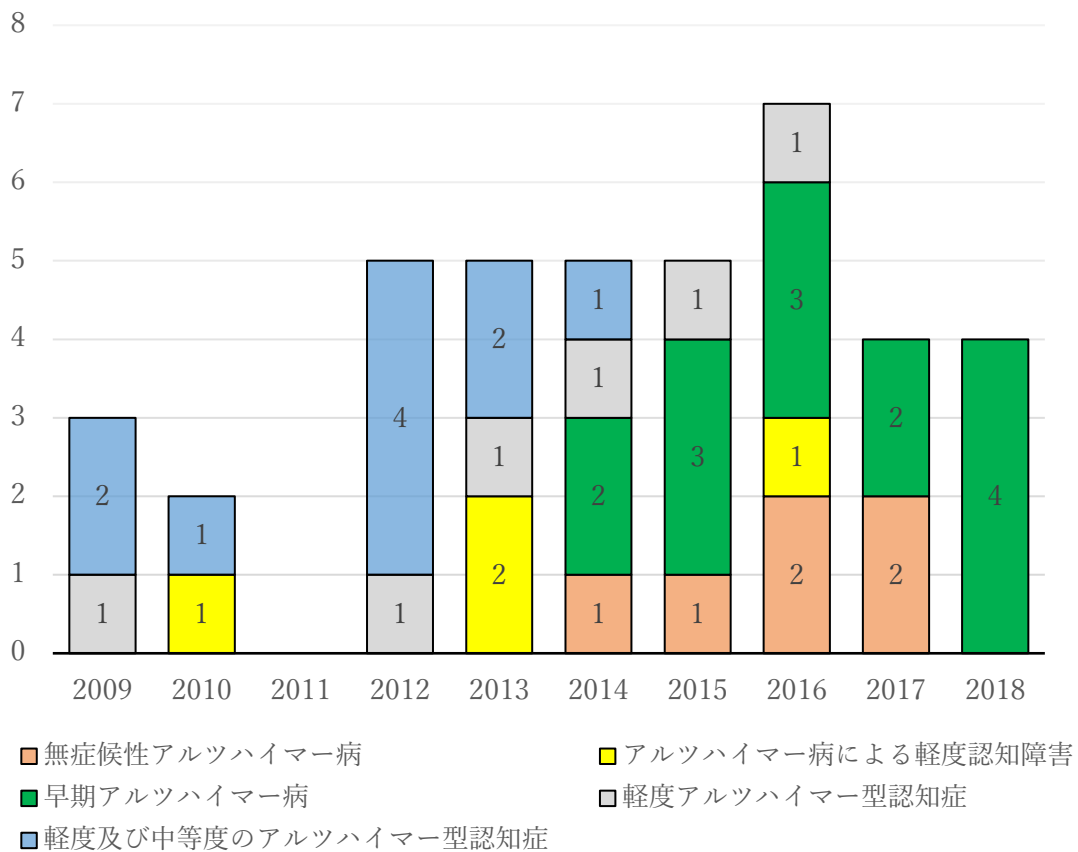


図 12 各年における対象患者集団別の開始された後期臨床試験数

疾患修飾薬の後期臨床試験における主要な有効性評価項目を対象患者集団別にまとめた（表 3）。対象患者集団と主要な有効性評価項目の組み合わせは多様であったものの、早期アルツハイマー病を対象として認知機能全般について一つの評価項目で評価している試験が 9 試験（36%）と最も多かった。次いで、4 試験（16%）が早期アルツハイマー病を対象に認知機能評価及び日常機能評価をコプライマリ評価項目として評価していた。

表 3 疾患修飾薬の後期臨床試験における主要な有効性評価項目

対象患者集団	主要な有効性評価項目					合計
	一つの評価項目		コプライマリ評価項目		その他	
	認知機能評価	認知症全般評価	認知機能及び 日常生活機能評価	認知機能及び 画像評価	診断までの時間	
無症候性アルツハイマー病	3			1	2	6
アルツハイマー病による 軽度認知障害	1					1
早期アルツハイマー病	1	9	4			14
軽度アルツハイマー型認知症	1		2			3
軽度及び中等度 アルツハイマー型認知症	1					1
合計	7	9	6	1	2	25

第四節 考察

過去5年間に於いてアルツハイマー病に対する新薬は承認されていないが、新薬開発の最終段階にあたる後期臨床試験は継続的に実施されていた。開始された臨床試験数を疾患修飾薬と症状改善薬で大別すると、ほぼ同数の25試験と23試験であった。また、症状改善薬の約2/3はBPSD改善薬であったが、これは症状が進行した患者数が増加し続けていることもあり、周辺症状への治療ニーズが高まったことを反映しているものと考えられた。日本では2017年にBPSDに対する治療ガイドラインが発行されているが、掲載されているほとんどの薬剤の有効性に関しては、科学的根拠は不十分であると記載されている[22]。抗精神病薬(リスペリドン、アリピプラゾール)の焦燥性興奮(agitation)に対する効果は実証されているが、米国では死亡増加の懸念から認知症患者への投与はblack box warningで警告が表示されている。このように、有用性が確立された新薬の誕生が期待される中、オレキシン受容体拮抗薬であるSuvorexantの睡眠への効果[23]、重水素化したデキストロメトルファン(d6-DM)とキニジンを配合した新規化合物であるAVP-786の2本のPhase 3試験のうち1試験でアルツハイマー型認知症に伴う行動障害への効果が示されたことが報告された(AVP-786のもう1試験では有効性を示せなかった)[24, 25]。また、5-HT_{2A}受容体逆作動薬であるPimavanserinは世界初のパーキンソン病に伴う精神症状の改善薬として米国で承認され、認知症患者に対する効果も期待されている[26]。

疾患修飾薬は、過去5年間に開始された後期臨床試験の半数を占め、近年におけるアルツハイマー病治療薬開発の主流であると考えられた。その対象とする患者集団はより発症早期に移行していた。これは過去の失敗した臨床試験の結果から、中等度よりも軽度アルツハイマー型認知症を対象とした方がより効果が期待できると考えら

れたのに加えて、早期診断のためのバイオマーカー検査が臨床的に利用できるようになったためだと考えられた [13,27]。このように、より早期の介入が望ましいという考えがある中、近年に開始された臨床試験の中で最も発症が早期の対象患者集団は、臨床症状がまったくないにも関わらずアルツハイマー病のバイオマーカーが陽性である「無症候性アルツハイマー病」であった。

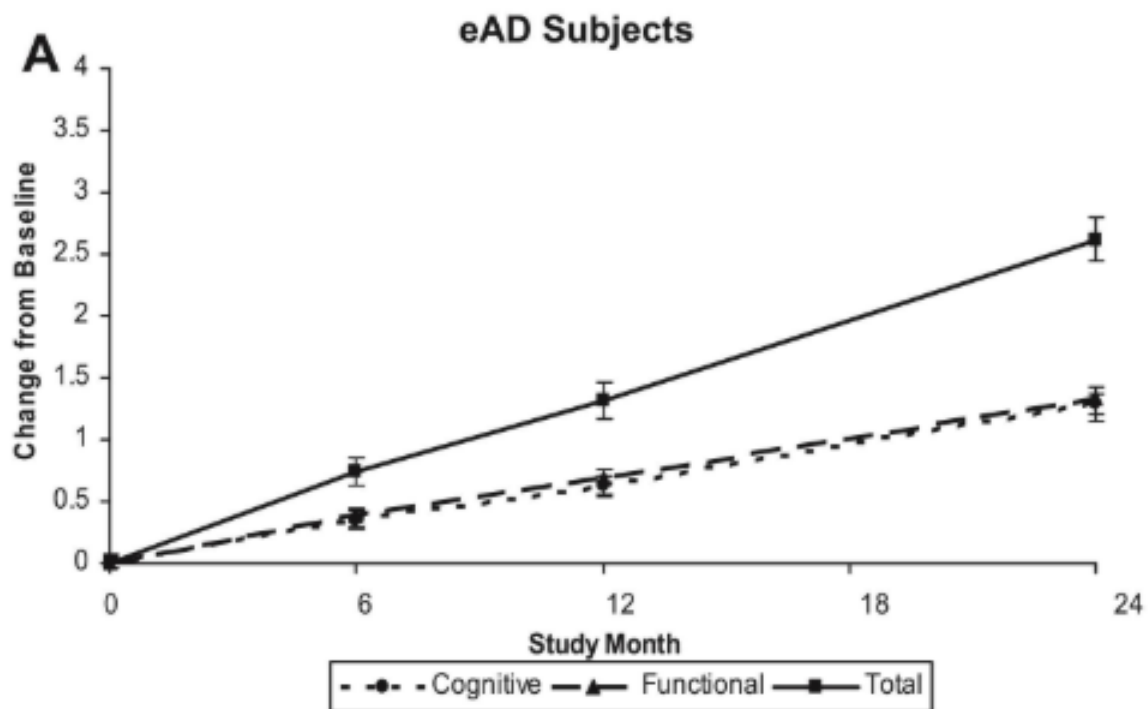
無症候性アルツハイマー病は、早期介入（発症予防）という点で効果が期待される一方で、臨床試験の実施は非常に困難であると考えられる。まず、第一に、対象となる被験者を特定するのが非常に困難である。候補被験者に臨床症状がまったくないため通院はしておらず、いわゆる一般社会の中から特定しないとならない。また、バイオマーカー検査としてアミロイド Positron Emission Tomography (PET) 検査及び脳脊髄液中の β アミロイド、タウ測定検査が臨床利用可能となったが、PET 検査は半減期が短い放射性医薬品を使用するため検査実施施設の制限があり、また保険適用されていないことから検査費用が自己負担で1撮像数十万円と非常に高額である。また、もう一方の脳脊髄液検査は認知症に対しては保険適用であるものの侵襲性を伴うため、無症状の被験者に実施することに懸念がある。このような状況から、バイオマーカー検査は利用可能ではあるものの、通常臨床でほとんど実施されていないのが現状である。以上のことから、無症候性アルツハイマー病患者は、潜在的には多いと考えられるが、それを診断／特定し、数百～千人を臨床試験に組入るのは非常に困難である。そのため、世界各国で被験者レジストリの構築を目指す動きがあるが、登録された被験者をどのように製薬企業の臨床試験に紹介するのか、その方法とルールに課題が残る [28]。また、対象患者の組入れ以外にも、無症候性アルツハイマー病に対して、薬効を評価するために明確に検証された有効性評価項目がないという課題もある。

そのため、実施中の後期臨床試験においても、試験間での共通性が乏しく、複数種類の composite endpoint（複数の既存の認知機能検査を測定しその結果の一部を寄せ集めて総合的なスコアを算出）や認知症発症までの時間等が主要な有効性評価項目として用いられている。また、バイオマーカーが陽性になっても臨床症状が発現するまで 10 年以上かかることもあるため、薬効を評価するための試験期間が長期化する。以上のように、無症候性アルツハイマー病を対象として後期臨床試験が実施されてはいるが、試験の実行やデザインの観点からまだ課題があるというのが実状であると考えられた。

早期アルツハイマー病は疾患修飾薬の後期臨床試験の中で、最も多くの試験で対象とされていた。日常生活には大きな支障はないが記憶障害等の臨床症状がある軽度認知障害患者と軽度アルツハイマー型認知症患者を併合した患者集団である早期アルツハイマー病は、自覚・他覚症状があるため被験者組入れという観点からは臨床試験の実行が可能であると考えられる。なお、軽度認知障害と認知症の差は、日常生活・社会生活が阻害されているか否かであり、各被験者の生活スタイルや担当医師の主観で診断がどちらになるか変わるため、明確に区別するのは難しいと考えられている。そのため、臨床試験においては同一集団として取り扱うことが可能であるとされている [16, 17]。

軽度アルツハイマー病を対象とした後期臨床試験においては、Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB) を主要な有効性評価項目として認知症全般評価を実施している試験が多かった (64%、14 試験中 9 試験)。CDR-SB とは、記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家族状況および趣味・関心、介護状況の 6 項目について、被験者自身及び家族等の第三者からの情報に基づき重症度をそれぞれ 0～3 点で

評価し、6つのドメインのスコアを合計して算出する指標である [29]。認知機能及び日常生活機能の両方を複合的に評価できるため、国内外のアルツハイマー病の臨床研究や治験で広く用いられている。また、発症早期のアルツハイマー病患者において CDR-SB が経時的に悪化することが示されており (図 13)、その他の認知症に対して広く使用されている臨床評価指標 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-Cog、Functional Activities Questionnaire, FAQ 及び Mini-Mental State Examination, MMSE) と比較すると、最も疾患進行を検出する感度が高かった [30]。このように、軽度認知障害以降の早期段階のアルツハイマー病に対する評価指標として検証されていることから、規制当局のガイダンスで有効性評価項目として推奨されている。



eAD, early Alzheimer's disease

図 13 早期アルツハイマー病患者における Clinical Dementia Rating Sum of Boxes の 2 年間の変化

(出典 : Alzheimers Dement. 2013;9 (Suppl 1): S45-55. Figure 2 A) [30]

第五節 小括

以上のことから、近年の新規アルツハイマー病治療薬の開発は多様化しているが、開発の最終段階である後期臨床試験では、早期アルツハイマー病患者を対象に CDR-SB を主要な有効性評価項目として疾患修飾薬の有用性を検証していることを明らかにした。

第三章 主要有効性評価項目の日米の比較

第一節 緒言

新規医薬品の開発戦略は、より迅速に患者に有用な薬剤を提供するために多様化してきた。1990年代までは、各国の規制要件に従って、各国・地域で臨床試験が実施され得られたデータが、その自国・地域での承認申請に使用されていた。その後1998年に、より効率的な地球規模での開発戦略を目指して、欧州、日本、米国の規制当局と、3つの地域の製薬業界の専門家から構成される International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) が、外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針を発出した [31]。このガイドラインは、ある国・地域で得られたデータを別の国・地域での申請に利用（外挿）する、いわゆるブリッジング戦略の考えの基盤となった。さらに、臨床試験結果の外挿という考えから、単一の治験実施計画書の下、複数の国・地域で臨床試験を実施し同時にデータを得ることを目的とした国際共同治験が実施されるようになった。

医薬品開発のグローバル化が進展する中、2007年にPMDAが「国際共同治験に関する基本的考え方」を発出し、日本からの積極的な国際共同治験への参加を推進した [32]。国際共同治験により地球規模での新医薬品の開発が促進され、世界同時開発・申請・承認が可能になり、特定の国・地域における患者への新規医薬品の提供が遅れるというドラッグラグの解消が期待された。また、同様の臨床試験を重複して多国・地域で実施する必要がなくなったため、開発プログラム全体での参加被験者数を削減でき、被験者に必要以上の負担を強いる必要がなくなった。このように、新薬開発ス

ピードの向上に加え、開発費を軽減できることもあり、日本における国際共同治験の実施数は年々増加しており、2018年に提出された治験届の約半数(389/764)を占め、同年に承認された約40%の医薬品(44/113)は国際共同治験を利用した開発であった[33]。

国際共同治験により、医薬品開発が効率化された一方で、異なる文化、生活スタイル、医療制度の被験者から得られたデータはばらつきを増加させる可能性があり、試験結果の解釈を困難にする懸念が生じる。また、国際共同治験で得られた結果が医薬品の製造販売承認を得るための主たる根拠となる場合、各地域の規制当局の要件が必ずしも統一されているとは限らない。そのため、世界各国・地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるために、国際的に調和された臨床試験計画及びデザインの一般原則を示す「国共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」が、2017年にICHから発出された[34]。本ガイドラインでは、開発プログラムの早期段階から可能な限り試験結果の解釈に影響を及ぼす因子を特定し、その上で適切に国際共同治験をデザインすることの重要性を説明している。

新規アルツハイマー病治療薬の開発においても、世界共通のニーズであることから、国際共同治験の実施が標準的な開発戦略となっている。一方でアルツハイマー病の診断、評価において、認知機能障害が各被験者の日常生活・社会生活にどの程度障害を及ぼしているかが重要になる。そのため、生活スタイルや文化等が異なる多国・地域の被験者では、例え同じ診断基準、評価指標を使用していてもばらつきが大きくなり、結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある。本研究では日米で実施された二つの大規模な前向き観察研究の結果を解析することにより、有効性評価項目に地域差が及ぼす影響について検討した。

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) は 2004 年に北米で開始された健康被験者、軽度認知障害及び軽度アルツハイマー型認知症患者を対象に、アルツハイマー病の特に発症早期段階における疾患進行を評価するための多施設共同の前向き観察研究である。認知機能や日常生活機能等といった臨床症状を評価するだけでなく、Magnetic Resonance Imaging (MRI)や PET 等の画像検査や脳脊髄液検査も観察期間中に経時的に評価することによって、疾患進行をより適格に評価することを目的としていた [35]。日本においても、アルツハイマー病の国際共同治験の日本での実施可能性を評価することを目的の一つとして、2006 年に日本版 ADNI(J-ADNI) の実施の検討が開始され、可能な限り治験実施計画書や実施手順が統一化し、2007 年から被験者の組入れが開始された。ADNI と J-ADNI は同時期に同一試験として実施された試験ではないが、可能な限り共通化されていることから両試験の結果を比較することは可能である。そこで、両試験の結果を比較することで、アルツハイマー病の国際共同治験を実施する上で、有効性評価に影響を及ぼす可能性がある因子について検討することを本研究の目的とした。特に、本研究では近年におけるアルツハイマー病治療薬の主流であると考えられた、早期アルツハイマー病患者における CDR-SB の評価に及ぼす影響を検討した。

第二節 方法

第一項 データ収集について

本研究では北米と日本でそれぞれ実施された観察研究のデータを用いた。北米で2004年から開始されたADNIのデータは、ADNI database(<http://adni.loni.usc.edu>)から2017年1月17日にダウンロードした。また、日本で2007年から2014年までの間に実施されたJ-ADNIのデータは National Bioscience Database Center (<https://humandbs.biosciencedbc.jp/en/hum0043-v1>) より2016年12月7日にダウンロードした。

第二項 被験者及び解析項目

本研究では、ADNI 及び J-ADNI に参加した被験者の中で、軽度認知障害及び軽度アルツハイマー型認知症患者かつ脳内におけるアミロイド蓄積がアミロイド PET により確認された被験者を早期アルツハイマー患者と定義した (図 14)。両試験における軽度認知症と早期アルツハイマー病のそれぞれの主な選択基準を表 4 にまとめた。また、アミロイド蓄積の基準は、両試験で用いられたアミロイド PET トレーサーが異なることから、それぞれ別の基準を用いた。すなわち ADNI では AV-45 (florbetapir) を用いた PET 撮像における大脳皮質の standardized uptake value ratio (SUVR) 値が 1.11 を超えた被験者を陽性、J-ADNI では ^{11}C -Pittsburgh compound B (PiB) を用いた PET 撮像画像を中央判読者が蓄積の有無を読影した結果を用いた。

表 4 軽度認知障害及び軽度アルツハイマー型認知症の主な選択基準

	ADNI	J-ADNI
軽度認知障害	55≤年齢≤90 24≤MMSE≤30 WMS-R LM II が教育歴で調整した基準点よりも低い CDR=0.5	60≤年齢≤84 24≤MMSE≤30 WMS-R LM II が教育歴で調整した基準点よりも低い CDR=0.5
軽度アルツハイマー型認知症	55≤年齢≤90 20≤MMSE≤26 WMS-R LM II が教育歴で調整した基準点よりも低い CDR=0.5 or 1.0 アルツハイマー型認知症と診断	60≤年齢≤84 20≤MMSE≤26 WMS-R LM II が教育歴で調整した基準点よりも低い CDR=0.5 or 1.0 アルツハイマー型認知症と診断

略語 CDR : Clinical Dementia Rating Scale、MMSE : Mini-Mental State Examination、WMS-R LM II : Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory II score

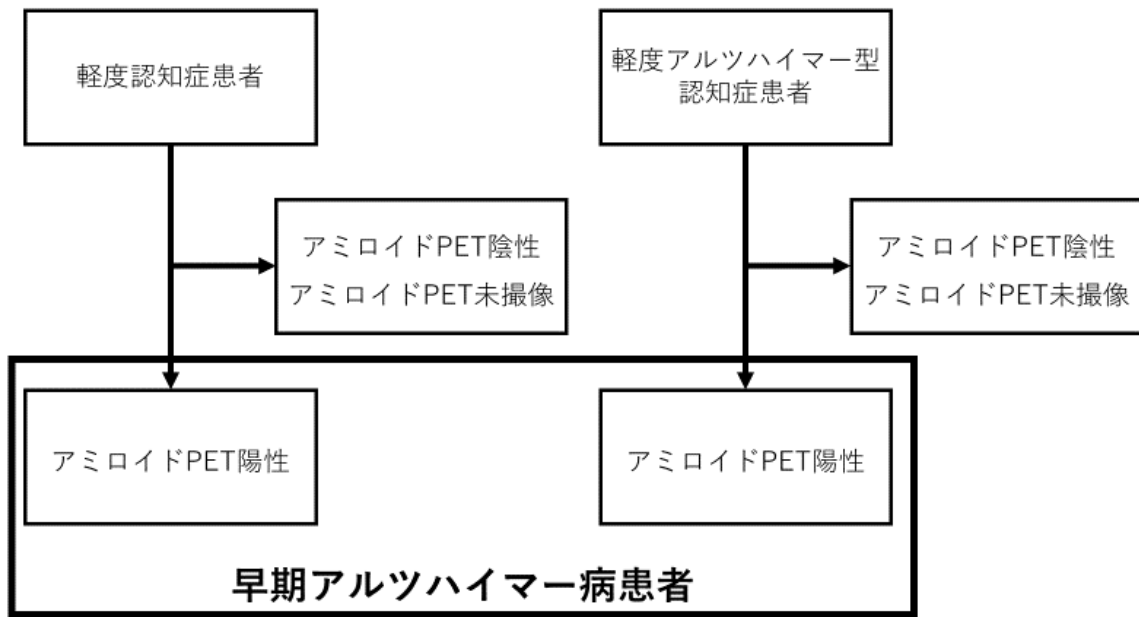


図 14 本研究における早期アルツハイマー病患者

被験者背景情報として、組入時における年齢、教育歴、性別、Apolipoprotein E (ApoE) 型、MMSE を評価した。また、疾患進行を評価する有効性評価項目として、CDR-SB(CDR の6つのドメインの合計)に加えて、より詳細な評価するために CDR-Cog (CDR の認知機能に関する3つのドメインの合計) 及び CDR-Fun (CDR の日常生活機能に関する3つのドメインの合計) も指標とし、合計3つの評価項目について検討した (図 15)。

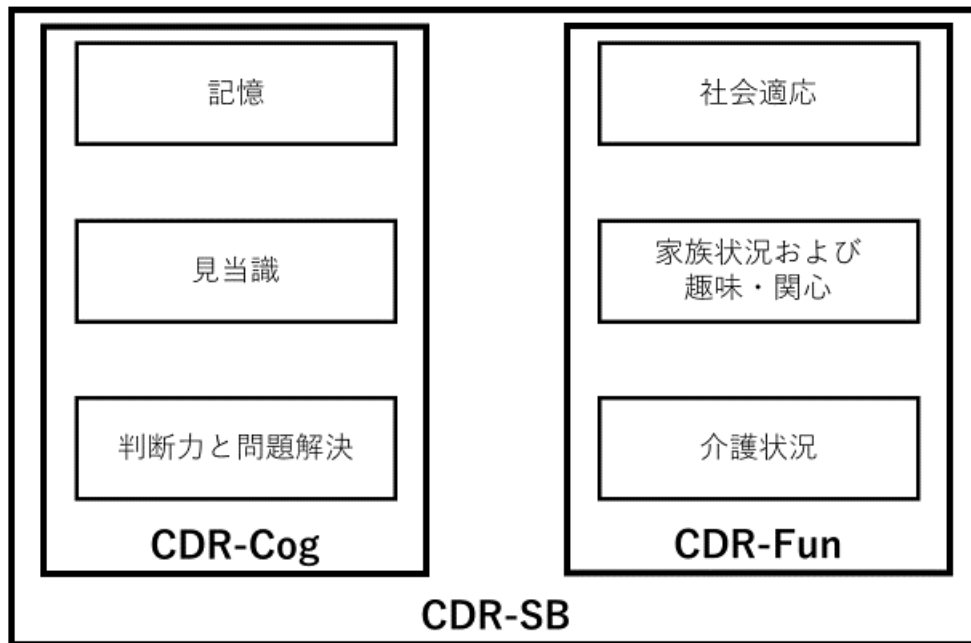


図 15 Clinical Dementia Rating Scale の3つの評価指標と各ドメインの関係

第三項 解析手法

両試験のベースラインの背景情報は、Wilcoxon rank-sum test 又は Fisher's exact test を用いて名目の有意水準 5% で検定した。また、有効性評価項目である CDR-SB、CDR-Cog 及び CDR-Fun は、性別及び ApoE ϵ 4 遺伝子型を固定効果、年齢及び教育歴を共変量とした、ランダム切片・係数を用いた成長曲線モデルにより解析した。本モデルから、6、12 及び 24 ヶ月後のベースラインからの変化量及び 95% 信頼区間を推定した。また、24 ヶ月後の ADNI と J-ADNI のベースラインからの変化量の差を t 検定で検定した。解析は SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて実施した。

第三節 結果

第一項 被験者背景

ANDI には合計 590 例の軽度認知障害及び軽度アルツハイマー型認知症患者が組入れられたが、そのうち 239 例がアミロイド陽性であり本研究の対象となった。一方、J-ADNI では 383 例中 79 例が対象となった。本研究の対象となる被験者の背景情報を表 5 にまとめた。ADNI と J-ADNI の背景情報に大きな差は認められなかったが、教育歴が J-ADNI の方が ADNI よりも短かった (3.9 年 vs. 16.0 年、 $P < 0.0001$)。ApoE4 キャリア率は同程度であったが、キャリアの中で ApoE ϵ 4 ホモの割合は J-ADNI の方が少なかった (9% vs. 22%)。ベースラインの MMSE は両試験で同程度 (24.3 vs. 25.0、 $P = 0.100$) であったが、CDR-SB は J-ADNI の方が低い傾向 (障害がより少ない) にあった (2.6 vs. 3.3、 $P = 0.007$)。この傾向は、CDR-Cog (1.8 vs. 2.1、 $P = 0.002$) と CDR-Fun (0.9 vs. 1.2、 $P = 0.046$) でも同様であった。

表 5 ADNI 及び J-ADNI における早期アルツハイマー病患者の背景情報

	ADNI (n = 239)	J-ADNI (n = 79)	p value
年齢 (年)	73.4 (7.6)	72.5 (6.0)	0.2661
教育歴 (年)	16.0 (2.7)	13.9 (2.9)	<0.0001
性別 (男性)、n (%)	127 (53%)	34 (43%)	0.1541
ApoE4			0.0056
0, n (%)	58 (25%)	31 (39%)	
1, n (%)	126 (53%)	41 (52%)	
2, n (%)	52 (22%)	7 (9%)	
MMSE	25.0 (2.9)	24.3 (1.7)	0.1001
CDR-SB	3.3 (1.9)	2.6 (1.7)	0.0066
CDR-Cog	2.1 (1.0)	1.8 (1.0)	0.0023
CDR-Fun	1.2 (1.0)	0.9 (0.9)	0.0456

ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; J-ADNI, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; SD, standard deviation; ApoE, apolipoprotein E; MMSE, Mini-Mental State Examination; CDR-SB, Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes; CDR-Cog, Clinical Dementia Rating-Cognition Domains; CDR-Fun, Clinical Dementia Rating-Function Domains

注釈: 年齢、教育歴、MMSE、CDR-SB、CDR-Cog、CDR-Fun は平均 (標準偏差)

年齢、教育歴、MMSE、CDR-SB、CDR-Cog、CDR-Fun は Wilcoxon rank-sum test、性別、ApoE4 は Fisher's Exact Test を用いた

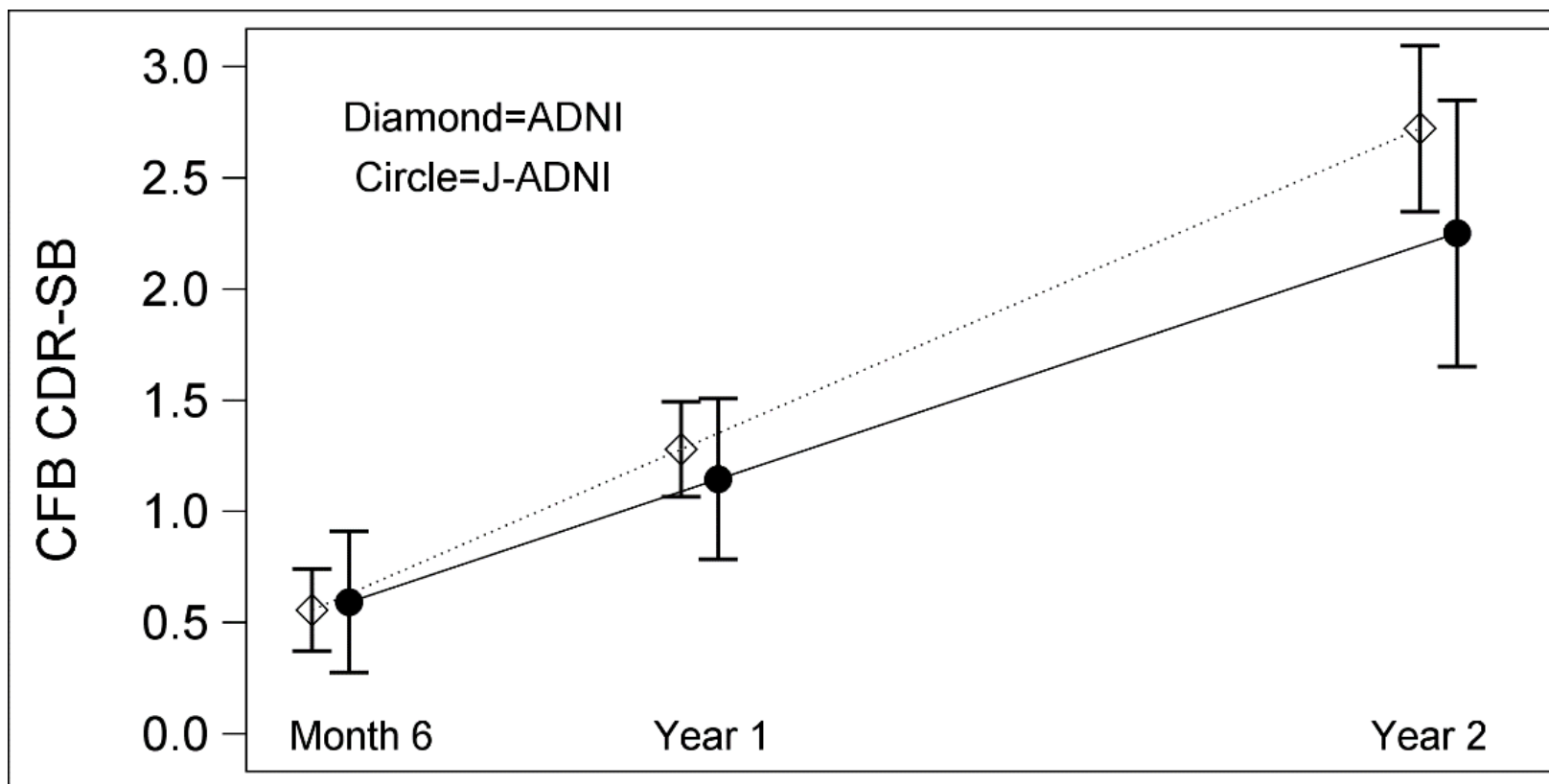
第二項 疾患進行

CDR-SB、CDR-Cog 及び CDR-Fun のベースラインからの 6、12 及び 24 ヶ月後における推定変化量、標準偏差及び 95%信頼区間を表 6 に、経時的な変化を図 16、図 17 及び図 18 に示した。24 ヶ月後における CDR-SB の変化量は、J-ADNI の方が ADNI よりも小さい傾向であった (2.3 vs. 2.7, $P = 0.190$)。CDR-Cog の変化量は概ね同程度であり (1.3 vs. 1.3, $P = 0.960$)、この差は主に CDR-Fun による差であった (1.0 vs. 1.4, $P = 0.031$)。

表 6 観察開始 6、12 及び 24 か月後における各評価項目の推定変化量

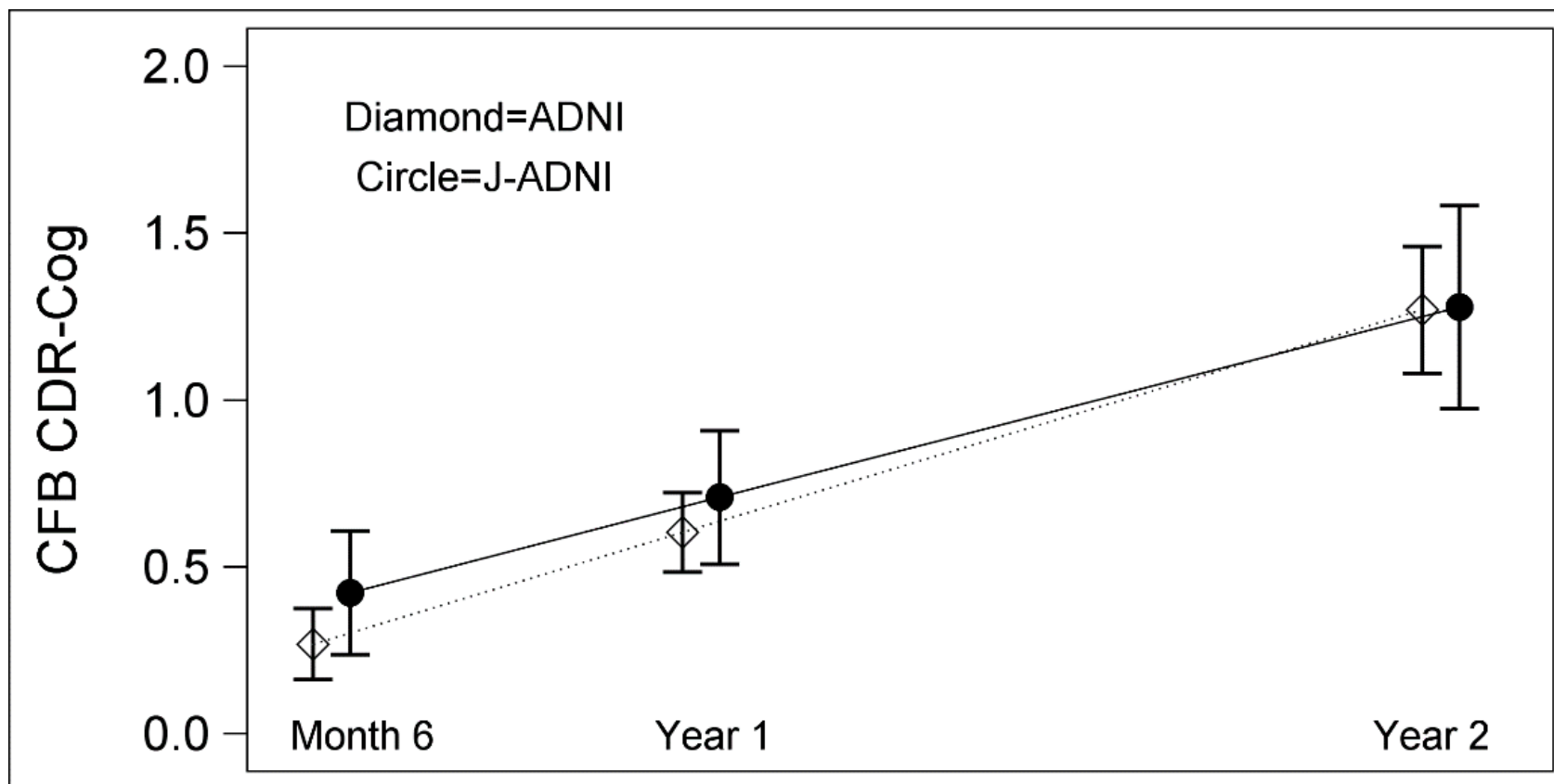
		ADNI		J-ADNI		ADNI vs J-ADNI		p value
		Est (SE)	95% CI	Est (SE)	95% CI	Est (SE)	95% CI	
CDR-SB	観察開始 6 ヶ月後	0.56 (0.09)	(0.37, 0.74)	0.59 (0.16)	(0.27, 0.91)			
	観察開始 12 ヶ月後	1.28 (0.11)	(1.06, 1.49)	1.14 (0.18)	(0.78, 1.51)			
	観察開始 24 ヶ月後	2.71 (0.19)	(2.34, 3.09)	2.25 (0.30)	(1.65, 2.85)	-0.47 (0.36)	(-1.18, 0.23)	0.19
CDR-Cog	観察開始 6 ヶ月後	0.27 (0.05)	(0.16, 0.38)	0.43 (0.09)	(0.24, 0.61)			
	観察開始 12 ヶ月後	0.60 (0.06)	(0.48, 0.72)	0.70 (0.10)	(0.51, 0.91)			
	観察開始 24 ヶ月後	1.27 (0.09)	(1.08, 1.46)	1.28 (0.16)	(0.97, 1.58)	0.01 (0.18)	(-0.35, 0.37)	0.96
CDR-Fun	観察開始 6 ヶ月後	0.30 (0.06)	(0.19, 0.42)	0.18 (0.10)	(-0.03, 0.38)			
	観察開始 12 ヶ月後	0.67 (0.07)	(0.54, 0.80)	0.44 (0.11)	(0.22, 0.65)			
	観察開始 24 ヶ月後	1.40 (0.11)	(1.18, 1.61)	0.95 (0.17)	(0.61, 1.29)	-0.44 (0.20)	(-0.85, -0.04)	0.031

CDR-Cog; Clinical Dementia Rating Cognition domain, CDR-Fun; Clinical Dementia Rating Function domain, CDR-SB; Clinical Dementia Rating Sum of Boxes, 95% CI; 95% Confidence Interval, Est; Estimated value, SE; Standard Error.



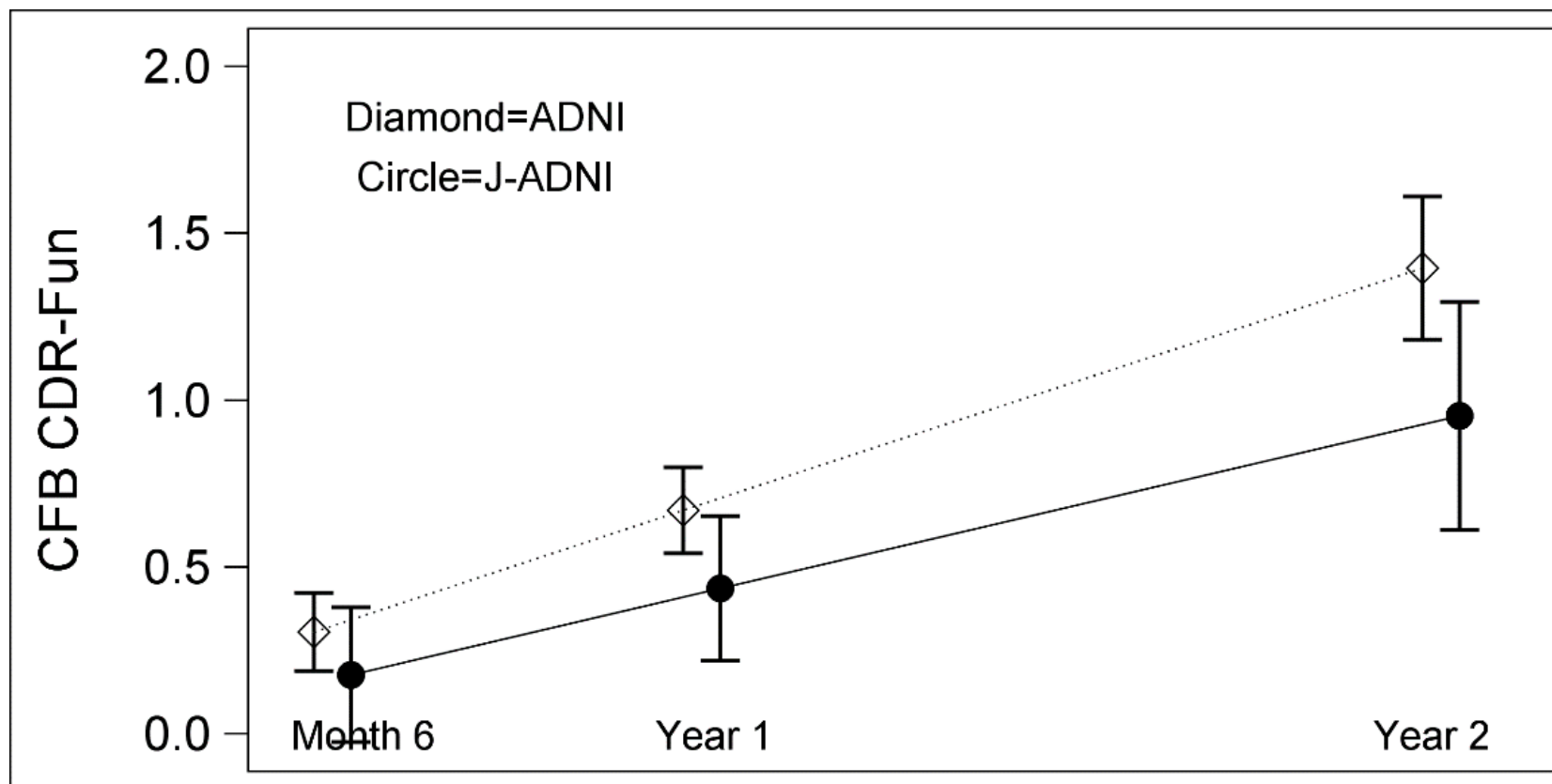
ADNI; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, CDR-SB; Clinical Dementia Rating Sum of Boxes, J-ADNI; Japanese Clinical Dementia Rating, CFB; Change From Baseline

図 16 早期アルツハイマー病における CDR-SB のベースラインからの変化量



ADNI; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, CDR-Cog; Clinical Dementia Rating Cognition domain, J-ADNI; Japanese Clinical Dementia Rating, CFB; Change From Baseline

図 17 早期アルツハイマー病における CDR-Cog のベースラインからの変化量

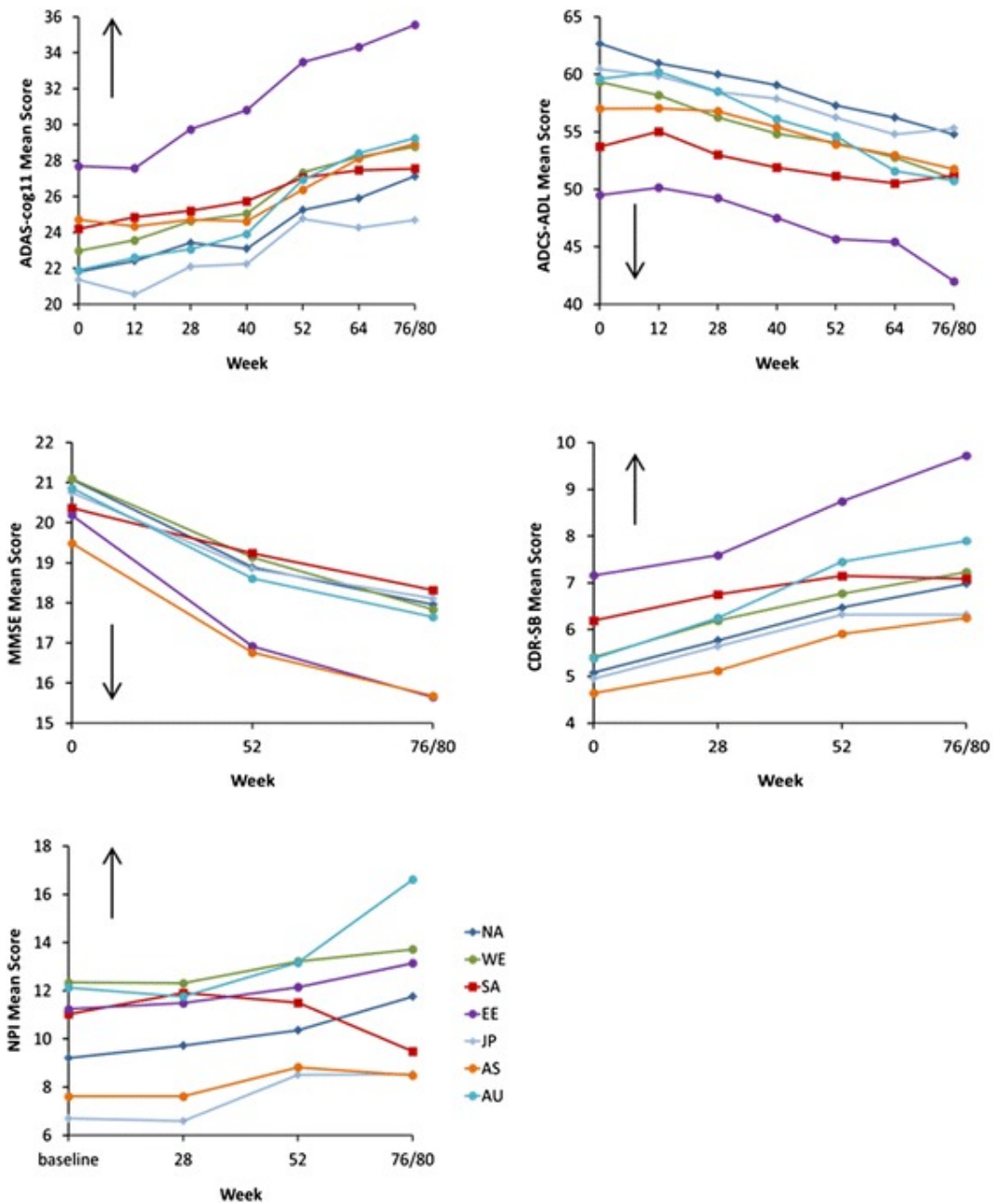


ADNI; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, CDR-Fun; Clinical Dementia Rating Function domain, J-ADNI; Japanese Clinical Dementia Rating, CFB; Change From Baseline

図 18 早期アルツハイマー病における CDR-Fun のベースラインからの変化量

第四節 考察

現在実施されているほとんどのアルツハイマー病を対象とした後期臨床試験は国際共同治験として行われている。しかしながら、地域間の差が試験結果に及ぼす影響についてはあまりよく知られていない。Henley らは、軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症患者における疾患進行の地域間の違いについて、4つの大規模国際共同治験のプラセボ群のデータを用いて検討した [36]。各地域で同じ組入基準を用いているにもかかわらず、様々な臨床評価項目においてベースラインに差が認められ、さらに進行(ベースラインからの変化量)に地域差が認められた(図 19)。例えば、CDR-SB に関しては、ベースラインでは東ヨーロッパ/ロシアが他の地域と比較してスコアが悪く、さらに 76/80 週時におけるベースラインからの変化量も大きかった。これらの差は、アルツハイマー病特有の不均一さから生じており、実臨床においても避けることができない差である可能性があると報告された。一方でこれらの後期臨床試験の組入れには、近年の臨床試験では用いられているアルツハイマー病のバイオマーカーに関する基準がなく、このことが不均一さを増やし、ばらつきを大きくした可能性も考えられる。



ADAS-cog11, 11-item Alzheimer's disease Assessment Scale – cognitive subscale; ADCS-ADL, Alzheimer's disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; CDR-SB, Clinical Dementia Rating Scale sum of boxes; MMSE, Mini-Mental State Examination; NPI, Neuropsychiatric Inventory. NA, North America; WE, Western Europe; SA, South America; EE, Eastern Europe/Russia; JP, Japan; AS, Asia; AU, Australia/South Africa

図 19 地域別の各評価時点におけるスコアの平均値

(出典 : *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:doi:10.1186/s13195-015-0127-0. Figure1) [36]

J-ADNI は日本人における発症早期段階でのアルツハイマー病における疾患進行を評価する目的で、健康高齢者、軽度認知障害患者、軽度アルツハイマー型認知症患者を対象に実施された大規模多施設共同観察研究である。北米で先行していた ADNI と可能な限り共通の実施計画及び実施手順を用いることにより、両試験の比較が可能となった。Iwatsubo らは、認知症発症の前段階である軽度認知障害患者の疾患進行は日米で概ね類似しているが、軽度アルツハイマー型認知症患者では日本人の進行の方が遅いことを報告した [37]。軽度アルツハイマー型認知症患者で認められた差は、ベースラインの認知機能に関する評価が日本人の方が概して良かったことに起因していると考えられた。一方で、Henley らの報告と同様に同一の組入基準を用いても、観察開始時の障害(疾患進行)の度合いに差が生じてしまうという懸念が生じた。なお、両 ADNI 研究に参加した軽度認知障害患者数及び軽度アルツハイマー病患者数に対する本研究の対象となった被験者数の割合は、J-ADNI の方が低かった (ADNI 41%, 239/590、J-ADNI 21%, 79/383)。これは日本におけるアミロイド PET 撮像施設数が限定的であり、検査を実施した被験者が少なかったためであると考えられた。

両 ADNI 研究は 10 年以上前に計画、開始された臨床研究であるため、本研究では近年の後期臨床試験の傾向に合わせて、早期アルツハイマー病患者における、CDR-SB の進行について解析し、検討した。その結果、CDR-SB の進行について、日本と北米の患者で大きな差は認められなかった。しかしながら、CDR-SB の構成ドメインである CDR-Fun と CDR-Cog を検討すると、前者の方が日米間での差が大きかった。日常生活機能の障害は、認知機能の障害の後に生じると報告されていることから [38]、ベースラインにおける認知機能スコアが日本人の方が良かったことが、この差の一因であるとも考えられる。しかしながら、日常生活機能の別の評価項目である FAQ [39]

において両試験で差がなかったことが報告されている [37]。このように、同様の臨床症状（機能）を評価していても、使用する評価指標によって地域差を受けやすいものとそうでないものがあると考えられた。

そこで日本と北米でより大きな差が認められた CDR-Fun について検討した。CDR-Fun は、(1) 地域社会の活動：仕事、買い物、ボランティア、社会集団生活に関する機能 (2) 家庭および趣味：家庭生活、趣味および知的興味に関する機能、並びに (3) 身の回りの世話：自分の面倒を自分でみる機能、の 3 つの項目を評価する。これらの項目について、家族等の情報提供者からの回答を基に、各機能が正常であった以前の状態と比較してその悪化度合いを評価する。そのため、患者と情報提供者の関係性や以前の正常時における患者の日常生活機能がスコアに大きな影響を及ぼすと考えられる。そこで、高齢者の日常生活について、2015 年に日本の内閣府が実施した「高齢者の生活と意識に関する国際比較調査」の結果 [40] から考察した。本調査結果では、CDR-Fun の評価にも影響を及ぼす可能性があるいくつかの日米での差がみとめられた。例えば、日本人高齢者の方が、買い物、病院に行くのに不便さを感じており、またボランティア活動をしたことがない人が多かったことは、「地域社会の活動」の評価に影響を及ぼすと考えられた。すなわち、CDR-Fun で評価する機能について、正常時における日本人の活動、障害度合いは米国人と比較するとそもそも低く、アルツハイマー病の進行に伴う変化が少ないと考えられる（床効果）。このことも J-ADNI で CDR-Fun の変化量が ADNI と比較して少なかった理由のひとつでもあるとも考えられた。また、日本人高齢者の方が米国人と比較して、単身世帯が少なく、子供と同居しているケースが多かった。このことは、CDR 評価時に情報提供者が患者の生活についてどこまで把握しており、より正確な回答ができるかに差が生じる可能性がある。

臨床試験におけるアルツハイマー病に対する薬効評価は、糖尿病や高血圧のように臨床検査等で簡易に測定できるものではなく、その多彩な臨床症状や社会・日常生活に対する影響を評価しなければならない。加えて、発症早期であれば進行が非常に緩徐であり、臨床試験期間における変化量は小さくなる。そのため、近年の臨床試験で用いられている評価指標は、より検出力を高めるために個々の機能・項目をより細かく評価し、それを総合的にスコア化するという複雑な手法である。この手法では、数時間にわたって被験者に様々な認知機能検査を実施することを強いる場合もあり、その検査結果が果たして本来の機能を適切に評価できているのか懸念が残る。一方で新薬開発の効率化という大名目の下、国際共同治験による開発が主流になっている。本研究から、文化、生活スタイル、社会、医療・介護制度等が異なる場合、近年の後期臨床試験で用いられている評価指標に影響を及ぼすことが示唆された。そのため、革新的なアルツハイマー病を開発するためには、治療薬有効性評価項目を再考することも必要であると考えた。例えば、近年の傾向である、より詳細に客観的に評価するのではなく、担当医や被験者の日常生活に近い家族等が、被験者の生活全般を主観的に評価することも一案になると考える。適切な評価を実施するために、評価者の要件を規定したり、評価の判断材料について標準化したりする必要があるが、この方が、認知機能検査の数点の差よりも臨床的な意義も明確であり、より実臨床に近いと考えられる。

第五節 小括

以上のことから、J-ADNI と ADNI に参加した早期アルツハイマー病患者の背景情報は、教育歴を除いて概ね類似していた。また CDR-SB の観察 2 年後の変化量は両研究で同程度であったが、CDR の日常生活機能評価に関してみると、J-ADNI の変化量の方が小さかった。この差は、文化、生活スタイル、社会、医療・介護制度等の地域差が影響している可能性が示唆された。

第四章 総括

本研究では、社会的ニーズが非常に高いアルツハイマー病に対する新薬の臨床開発について検討した。

第二章において、近年実施された新薬開発の最終段階にあたる後期臨床試験について、新薬候補品の特徴及び多様化している後期臨床試験のデザインについて検討し、以下のことが明らかになった。

- 過去 5 年間では 48 の後期臨床試験が開始されており、毎年継続的に 8 試験以上が開始されていた。また、近年ではより早期の患者集団を対象にする傾向があった
- 開始された 48 の後期臨床試験のうち、52% (25 試験) が疾患の進行抑制を目的とした疾患修飾薬で最も多く、次いで BPSD 改善薬が 31% (15 試験) であった
- 25 の疾患修飾薬の後期臨床試験において、無症候性アルツハイマー病から中等度のアルツハイマー型認知症と幅広い患者集団を対象に試験が実施されており、早期アルツハイマー病を対象とした試験が 56% (14 試験) と最も高頻度であった
- 14 の早期アルツハイマー病を対象とした疾患修飾薬の後期臨床試験では、64% (9 試験) が CDR-SB を主要有効性評価として薬効を検証していた

以上より、近年の新規アルツハイマー病治療薬の開発は盛んに実施されており、その開発の最終段階である後期臨床試験では、早期アルツハイマー病患者を対象に CDR-SB を主要な有効性評価項目として疾患修飾薬の有用性を検証していることが

主流であると考えられた。

第三章においては、国際共同治験を実施する際に懸念となる地域差について、日米で実施された大規模な前向き観察研究（Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, J-ADNI 及び Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI）のデータを基に検討し、以下のことが明らかになった。

- J-ADNI と ADNI に参加した早期アルツハイマー病患者の背景情報は概ね類似していたが、教育歴は前者で低かった
- 観察開始時の CDR-SB は J-ADNI の方が軽度であったが、観察 2 年後の変化量は同程度であった (J-ADNI: 2.3, ADNI: 2.7, $P = 0.190$)。しかしながら、CDR の日常生活機能評価に関してみると、J-ADNI の変化量の方が小さかった (J-ADNI: 1.0, ADNI: 1.4, $P = 0.031$)。

以上より、その多彩な臨床症状や社会・日常生活に対する影響を評価しなければならないアルツハイマー病の臨床試験を国際共同治験で実施することは、社会や文化の地域差が有効性評価、特に日常生活機能に影響を及ぼすことが示唆された。そのため、使用する有効性評価指標に関してはそれぞれの特徴を踏まえ、注意深く決定する必要があると考えられた。例えば、近年の傾向である、より詳細に客観的に評価するのではなく、評価手法を規定した上で、担当医や被験者の日常生活に近い家族等が、被験者の生活全般を主観的に評価することも一案になると考えた。

略字一覽

AA	Alzheimer's Association
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's disease Cooperative Study – Activities of Daily Living
ADNI	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AS	Asia
AU	Australia/South Africa
BPSD	behavioral and psychological symptoms of dementia
CDR-Cog	Clinical Dementia Rating-Cognition Domains
CDR-Fun	Clinical Dementia Rating-Function Domains
CDR-SB	Clinical Dementia Rating Sum of Boxes
ChEI	Cholinesterase inhibitors
CI	Confidence Interval
EE	Eastern Europe/Russia
EMA	European Medicines Agency
FAQ	Functional Activities Questionnaire
FDA	Food and Drug Administration
GDP	Gross Domestic Product
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

J-ADNI	Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
JP	Japan
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NA	North America
NIA	National Institute on Aging
NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
NPI	Neuropsychiatric Inventory
PET	Positron Emission Tomography
PiB	¹¹ C-Pittsburgh compound B
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
SA	South America
SE	Standard Error
SUVR	standardized uptake value ratio
WE	Western Europe
WMS-R LM II	Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory II score

引用文献

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association: 2013.
2. J. Cerejeira¹, L. Lagarto¹ and E. B. Mukaetova-Ladinska. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol.* 2012;3:73
3. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International; 2015.
4. 朝田隆. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応.平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告書 (厚生労働科学研究成果データベース閲覧システム) (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201218011A#selectGaiyou>) (2020 年 1 月 7 日に利用)
5. 二宮利治. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. 日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究. 平成 26 年度総括・分担研究報告書. (厚生労働科学研究成果データベース閲覧システム) (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201405037A>) (2020 年 1 月 7 日に利用)
6. 佐渡充洋. 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業. わが国における認知症の経済的影響に関する研究. 平成 26 年度総括・分担研究報告書 (厚生労働科学研究成果データベース閲覧システム) (<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201418007A>) (2020 年 1 月 7 日に利用)
7. 認知症施策推進関係閣僚会議. 認知症施策推進大綱; 2019.
8. McKhann GM, Knopmann DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2011; 7: 263–9.
9. Alzheimer's Association. Changing the Trajectory of Alzheimer's Disease: How a

- Treatment by 2025 Saves Lives and Dollars. 2015. Available from: <https://www.alz.org/media/documents/changing-the-trajectory-r.pdf>. Accessed on January 7, 2020.
10. 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 「平成 27 年度 (2015 年度) 国内基盤技術調査報告書 60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ (分析編)」
http://www.jhsf.or.jp/paper/report/report_201501.pdf Accessed on January 7, 2020.
 11. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(4):37-43.
 12. Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas DT, Aisen PS. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2013;369: 341-50.
 13. Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR for the Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370:322-33.
 14. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, Raman R, Sun X, Aisen PS for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee, Siemers E for the Solanezumab Study Group (2014) Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2014;370:311-21.
 15. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, Sur C, Mukai Y, Voss T, Furtek C, Mahoney E, Harper Mozley L, Vandenberghe R, Mo Y, Michelson D. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2018;378:1691-703.
 16. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, Tariot PN, Vellas B, van Dyck CH, Boada M, Zhang Y, Li W, Furtek C, Mahoney E, Mozley LH, Mo Y, Sur C, Michelson D. Randomized trial of verubecestat for prodromal Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2019;380:1408-20.
 17. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation.

- Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs For Treatment, Guidelines for Industry. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/media/110903/download>. Accessed on January 7, 2020.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease. 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf. Accessed on January 7, 2020.
 19. 革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業（厚生労働省）アルツハイマー病治療薬の臨床評価基準策定のためのレギュラトリーサイエンス研究. アルツハイマー病治療薬の臨床評価及び臨床開発における留意点と課題について；平成 29 年 . Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000221584.pdf>. Accessed on January 7, 2020.
 20. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montinue TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrilo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-92.
 21. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119–28.
 22. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. 認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究. かかりつけ医のための B P S D に対応する向精神薬使用ガイドライン（第 2 版）；2017.
 23. Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., USA. Merck's BELSOMRA® (suvorexant) C-IV Meets Primary Efficacy Endpoint in Phase 3 Trial for the Treatment of Insomnia in People with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease Dementia. Available from: <https://www.mrknewsroom.com/news-release/research-and-development-news/mercks-belsomra-suvorexant-c-iv-meets-primary-efficacy-en>. Accessed on January 7, 2020.
 24. 大塚製薬株式会社. アルツハイマー型認知症に伴う行動障害（アジテーション）を対象とした「AVP-786」のフェーズ 3 試験結果の速報について. Available from:

https://www.otsuka.co.jp/company/newsreleases/2019/20190325_2.html.

Accessed on January 7, 2020.

25. 大塚製薬株式会社. アルツハイマー型認知症に伴う行動障害（アジテーション）を対象とした2本目の「AVP-786」のフェーズ3試験結果速報について. Available from: https://www.otsuka.co.jp/company/newsreleases/2019/20190927_1.html. Accessed on January 7, 2020.
26. ACADIA Pharmaceuticals Inc. NUPLAZID (pimavanserin) Prescribing Information. Available from: https://www.nuplazid.com/sites/nuplazid/files/pdf/NUPLAZID_Prescribing_Information.pdf. Accessed on January 7, 2020.
27. Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, Brody M, Curtis C, Cho W, Ward M, Friesenhahn M, Rabe C, Brunstein F, Quartino A, Honigberg LA, Fuji RN, Clayton D, Mortensen D, Ho C, Paul R. ABBY: A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2018;90:e1889-97.
28. Aisen P, Touchon J, Andrieu S, Boada M, Doody R, Nosheny RL, Langbaum JB, Schneider L, Hendrix S, Wilcock G, Molinuevo JL, Ritchie C, Ousset PJ, Cummings J, Sperling R, DeKosky ST, Lovestone S, Hampel H, Petersen R, Legrand V, Egan M, Randolph C, Salloway S, Weiner M, Vellas B. Registries and Cohorts to Accelerate Early Phase Alzheimer's Trials. A Report from the E.U./U.S. Clinical Trials in Alzheimer's Disease Task Force. *J Prev Alzheimers Dis.* 2016;3:68-74.
29. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43:2412-4.
30. Cedarbaum JM, Jaros M, Hernandez C, Coley N, Andrieu S, Grundman M, Vellas B; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum of Boxes as a primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement.* 2013;9 (Suppl 1): S45-55.
31. International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 1998. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E5_R1_Guideline.pdf. Accessed on January 7, 2020.
32. 薬食審査発第 0928010 号. 国際共同治験に関する基本的考え方について. 平成19年9月28日.

33. ワークショップ「ICH E17 ガイドライン：国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」の考え方」。当日資料「ICH E17 ガイドラインの背景・概要、ワークショップの目的」。2019年12月9日。Available from: <http://www.pmda.go.jp/files/000232831.pdf>. January 7, 2020.
34. International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials. 2017. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf. January 7, 2020.
35. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, Jack CR Jr, Jagust WJ, Shaw LM, Toga AW, Trojanowski JQ, Weiner MW. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology* 2010;74:201-9.
36. Henley DB, Dowsett SA, Chen YF, Liu-Seifert H, Grill JD, Doody RS, Aisen P, Raman R, Miller DS, Hake AM, Cummings J. Alzheimer's disease progression by geographical region in a clinical trial setting. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:doi:10.1186/s13195-015-0127-0
37. Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement.* 2018;14:1077-87.
38. Liu-Seifert H, Siemers E, Price K, Han B, Selzler KJ, Henley D, Sundell K, Aisen P, Cummings J, Raskin J, Mohs R; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cognitive Impairment Precedes and Predicts Functional Impairment in Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47:205-14.
39. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol.* 1982;37:323-9.
40. Cabinet Office, Government of Japan. Results of the 8th international survey on lifestyle and attitude of the elderly population (available only in Japanese). 2016. Available at: <https://www8.cao.go.jp/kourei/ishiki/h27/zentai/index.html>. Accessed on January 7, 2020.

主論文の基礎となる公表論文

Kikuchi M, Adachi N, Matsumaru N, Tsukamoto K. Current Landscape of Late-Phase Clinical Trials for Alzheimer's Disease: Comparing Regional Variation Between Subjects in Japan and North America. *Pharmaceut Med.* 2019; 33(6):511-518.

DOI: 10.1007/s40290-019-00306-y

謝辞

本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学 グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 塚本桂教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学 グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 松丸直樹講師に心から感謝致します。

本研究に際し、有益なるご助言を賜りました、岐阜薬科大学 グローバルレギュラトリーサイエンス研究室 竹中登一客員教授に深謝致します。

博士後期課程進学のお機会を与えていただきましたMSD株式会社 グローバル研究開発本部 白沢博満本部長、田中宜之領域長ならびに新野伊知郎部長に深く御礼申し上げます。また、本研究に際し、貴重なご助言をいただいたMSD株式会社 グローバル研究開発本部 阿達則昭氏に厚謝致します。そして、ご支援いただいたMSD株式会社の皆様に心より感謝の意を表します。

最後に、研究活動を応援し、支えてくれた妻 真弓、娘 愛衣、優衣に心から感謝致します。