

The primary objective of the study was to evaluate whether Drug A increased general cognition as measured by the Standardized Mini-Mental State Examination (sMMSE) in patients with vascular dementia and mixed Alzheimer's disease (AD)/vascular dementia (VaD).

本試験の主要目的は、血管性認知症の患者及びアルツハイマー病 (AD)・血管性認知症 (VaD) の混合型の患者を対象に Standardized Mini-Mental State Examination (sMMSE) で測定したとき、薬剤 A が一般的認知機能を高めるかどうかを評価することであった。

Additional objectives were as follows: ...

- To measure the effect of Drug A in the treatment of executive dysfunction, behavior, and activities of daily living (ADLs) in patients with vascular dementia and mixed AD/VaD.

- To confirm that Drug A was safe and well tolerated in patients with dementia caused by cerebrovascular etiology.

以下の追加目的を設定した。

- ・血管性認知症の患者及び AD・VaD 混合型の患者における遂行機能障害《実行機能障害》、行動、日常生活動作 (ADL) に対する薬剤 A の治療効果を測定すること。
- ・脳血管性の原因による認知症の患者における薬剤 A の安全性及び忍容性を確認すること。

Subjects were screened to verify inclusion and exclusion criteria and examined with numerous neuropsychological tests at baseline and Weeks 6, 12, and 24.

被験者を診察して選択基準及び除外基準を確認し、ベースライン時及び 6 週目、12 週目、24 週目に多くの神経心理学的検査で検討した。

Safety and tolerability were assessed at designated times as outlined in the protocol.

安全性及び忍容性は、治験実施計画書に概略が示されている所定の時点に評価した。

Due to slow recruitment of subjects, 149 subjects were enrolled in the study rather than the originally planned 260 subjects.

被験者の募集が緩やかであったため、当初計画された 260 例ではなく 149 例が本試験に組み入れられた。

One subject received drug but was lost to follow up and was not included in the summary tables.

被験者 1 例は投薬を受けたが、追跡調査不能となったため、集計表に含まれなかった。

All treated subjects were analyzed for adverse events, vital signs, and ECG data (with the exception of the subject lost to follow up described above).

投与されたすべての被験者について有害事象、バイタルサイン、心電図データを解析した (追跡調査不能となった上記の被験者を除く)。

Males and females  $\geq 50$  years of age, who were diagnosed with vascular dementia or dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia, who were otherwise in good health, and had a

reliable caregiver or family member who agreed to accompany the subject to all scheduled visits, provided information about the subject as required by the protocol, and ensured compliance with the medication schedule were eligible for enrollment.

50歳以上の男女であって、血管性認知症又はアルツハイマー型認知症・血管性認知症と診断され、それ以外は健康良好であり、すべての予定来院時に被験者に付き添うこと《同伴すること》に同意し、治験実施計画書で要求される被験者についての情報を提供するとともに、投薬スケジュールの遵守を保証する信頼できる介護者又は家族がいる者を適格として組み入れた。

A diagnosis of vascular dementia or dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia was based on investigator assessments, Functional Assessment Staging (FAST) scale score, and computerized tomography (CT), as appropriate.

血管性認知症又はアルツハイマー型認知症・血管性認知症の診断は、治験責任医師による診察、Functional Assessment Staging (FAST) スケールスコア、コンピュータ断層撮影 (CT) に基づいた。

Subjects who did not tolerate the increase to 10 mg QD could have the dose reduced to 5 mg QD, based on the investigator's clinical judgment.

10mg の 1 日 1 回投与への増量に忍容性がなかった被験者については、治験責任医師の臨床的判断に基づき 5mg の 1 日 1 回に減量できることとした。

Subjects could have the dose of Drug A again increased to 10 mg QD based on the investigator's clinical judgment.

治験責任医師の臨床的判断に基づき、被験者は薬剤 A の用量を再び 10mg の 1 日 1 回投与に増量できることとした。

Study drug was to be taken in the morning or evening, with or without food, but was to be taken at the same time every day.

治験薬は朝又は夕に食事に関係なく服用することとしたが、毎日同じ時間に服用することとした。

All Drug A tablets were provided in bottles of 60 tablets, containing either 5-mg tablets (white pills) or 10-mg tablets (yellow pills).

薬剤 A の供給形態は、5mg 錠（白色の錠剤）又は 10mg 錠（黄色の錠剤）のどちらかが入った 60 錠入りボトルとした。

For each subject, a total of 4 bottles over the course of the study (ie, baseline, Visit 2, Visit 3, and at unscheduled visits, as required) was supplied.

各被験者には、本試験の期間を通じて計 4 本のボトルを交付した（すなわち、ベースライン時、2 回目来院時、3 回目来院時、必要により予定外来院時）。

Secondary efficacy endpoints included: executive functioning (clock drawing test [CLOX], letter fluency), ADLs (Disability Assessment for Dementia [DAD]), behavior (Brief

Neuropsychiatric Inventory Questionnaire [NPI-Q]), and global functioning (Clinical Global Impressions-Severity/Clinical Global Impressions-Improvement [CGI-S/CGI-I]).

有効性の副次的評価項目は、遂行機能《実行機能》(時計描画検査[CLOX]、言語流暢性)、ADL(Disability Assessment for Dementia [DAD])、行動(Brief Neuropsychiatric Inventory Questionnaire[NPI-Q])、全般的機能(Clinical Global Impressions-Severity/Clinical Global Impressions-Improvement[CGI-S/CGI-I])とした。

Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and other evaluations were not performed during this study.

本試験中、薬物動態、薬力学、その他の評価は行わなかった。

Overall, the number of females (n = 82 [55.4%]) enrolled in the study was higher than the number of males (n = 66 [44.6%]).

全体として、本試験に組み入れられた女性の数 (82 例 [55.4%])は男性の数 (66 例 [44.6%])よりも多かった。

The LS mean change (standard error [SE]) from baseline to Week 24 in sMMSE total score was 0.66 (0.36) for subjects treated with Drug A; this change from baseline was not statistically significant (p-value = 0.067).

薬剤 A が投与された被験者におけるベースラインから 24 週目にかけての sMMSE 総スコアの最小二乗平均の変化量 (標準誤差) は 0.66 (0.36) で、このベースラインからの変化量は統計学的に有意ではなかった (p=0.067)。

The change from baseline in the sMMSE mean score for the Per Protocol (PP) population was not statistically significant at Week 12 (p-value = 0.063); however, statistical significance was reached at Week 24 and Week 24 (LOCF), with p-values of 0.025 and 0.023, respectively.

治験実施計画書に適合した集団 (PP 集団) における sMMSE 平均スコアのベースラインからの変化量は 12 週目に統計学的に有意ではなかったが (p=0.063)、24 週目及び 24 週目 (LOCF) には統計学的に有意で、p 値はそれぞれ 0.025 及び 0.023 であった。

The LS mean change (SE) from baseline to Week 24 in ADL domain total score was -1.85 (2.12) for all subjects treated with Drug A; this change from baseline was not statistically significant (p-value = 0.385).

薬剤 A が投与されたすべての被験者における ADL ドメイン総スコアのベースラインから 24 週目にかけての最小二乗平均の変化量 (SE) は -1.85 (2.12) で、このベースラインからの変化量は統計学的に有意ではなかった (p=0.385)。

The LS mean change (SE) from baseline to Week 24 in instrumental activities of daily living (IADL) domain total score was 0.57 (2.56) for all subjects treated with Drug A; this change from baseline was not statistically significant (p-value = 0.826).

薬剤 A が投与されたすべての被験者における手段的日常生活動作 (IADL) ドメイン総スコアのベ

ースラインから 24 週目までの最小二乗平均の変化量 (SE) は 0.57 (2.56) で、このベースラインからの変化量は統計学的に有意ではなかった ( $p=0.826$ )。

The CGI-I scale is a measure of improvement (ie, score of 4 = indicates no change; score of 3 = minimal improvement).

CGI-I スケールは改善度の指標である (スコア 4=変化なし、スコア 3=わずかな改善)。

This subject reported an adverse event of moderate nausea, dose was reduced, and the adverse event resolved; subject was then lost to follow up.

この被験者は有害事象として中等度の悪心を訴え、用量が減量され、当該有害事象は回復した。その後、被験者は追跡調査不能となった。

However, no new safety concerns emerged from this study.

しかし、本試験で新たな安全性上の懸念は生じなかった。