

《阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则

（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

阿尔茨海默病（AD）是一种中枢神经系统退行性疾病，以渐进性记忆障碍及认知功能丧失伴日常生活能力下降和行为改变为特征，是全球面对的重大公共卫生领域疾病之一。阿尔茨海默病的发病机理尚未完全明确，且不同疾病阶段的临床特点、治疗目标、疗效评价等存在较大差异，使得该疾病领域治疗药物的临床试验设计和评价面临巨大挑战。

为规范和指导阿尔茨海默病治疗药物临床试验，提高临床研究效率，药品审评中心组织起草了《阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，旨在通过对阿尔茨海默病临床试验设计关键要素的讨论，为阿尔茨海默病治疗药物的临床研发和评价提供参考。

二、起草过程

（一）起草前期调研论证情况

经调研，美国 FDA 于 2013 年、2018 年和 2024 年发布了针对早期阶段阿尔茨海默病药物研发的 3 版指导原则草案，欧盟于 2016 年发布了《阿尔茨海默病及其他痴呆症治疗药物的临床试验指导原则》，2018 年更新发布了《阿尔茨海默病治疗药物的临床试验指导原则》。国内尚无阿尔茨海默病领域的药物研发技术指导原则。

本指导原则起草时还调研了国内外相关的诊疗指南或专家共识。随着对阿尔茨海默病的深入研究和检测技术的进步，阿尔茨海默病的诊断标准和分期也在不断的更新修订，其中，美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病协会(NIA-AA)在1984年版诊断标准基础上分别于2011年、2018年和2024年进行了3次修订，国际阿尔茨海默病工作组(IWG)也于2007年和2014年发布了2版阿尔茨海默病诊断标准。此外，起草小组还查阅了《中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020年版)》、《阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识2024》、《阿尔茨海默病MR检查规范中国专家共识》、《痴呆诊断中PET临床合理化应用中国专家共识(2021版)》、《中国阿尔茨海默病报告2024》等多个国内临床诊疗指南或专家共识。

(二) 指导原则制定或修订情况

本指导原则起草工作于2024年5月启动，在参考国内外相关指导原则基础上，经起草小组充分调研和讨论，明确了本技术指导原则的主要框架。在参考国外相关指导原则的基础上，结合审评实践，形成前期初稿。于2024年7月8日经部门技术委员会审核，形成征求意见稿。2024年7月12日至7月19日完成了中心内部征求意见，未收到反馈修改建议。

三、起草思路

本指导原则起草过程中参考了美国 FDA 发布的早期阶段阿尔茨海默病药物研发指导原则草案和欧盟发布的阿尔茨海默病治疗药物临床试验指导原则，以及国内外相关的诊疗指南或专家共识，同时增加了以患者为中心的药物治疗相关考虑。本指导原则主要聚焦阿尔茨海默病药物临床整体研发策略和试验设计要点，通过分别阐述临床药理学研究、探索性临床试验以及确证性临床试验的设计要点，对阿尔茨海默病药物的临床研发全过程提供参考。

指导原则中主要对治疗目标、研究人群的选择以及不同治疗目标药物的临床试验设计、有效性评价指标的选择、有效性评估的工具等多个关键设计要素进行分析和讨论，同时对阿尔茨海默病药物的安全性评价关注点进行相应论述。由于不同治疗目标药物的获益-风险考虑不同，相应的有效性和安全性评价技术要求有所区别，所以本指导原则主要基于不同的治疗目标分类阐述其临床试验设计关键要素的不同技术要求。

四、主要内容

本指导原则分为八个章节，分别为概述、临床研发的整体考虑、临床药理学研究、探索性临床试验、确证性临床试验、安全性评估、与监管机构沟通和参考文献。主要内容如下：

概述包括疾病特点及治疗现状、目的及适用范围两部分。

主要介绍了阿尔茨海默病的定义、流行病学特征、发病机理、主要病理特征、治疗现状等，并提出了本指导原则的制定目的及适用范围。阿尔茨海默病的精神行为症状通常被视为单独的适应症，不在本指导原则的范围之内。

临床研发的整体考虑包括治疗目标、研究人群以及生物标志物的作用和类型三个部分。强调应结合药物的作用机制特点和临床定位制定合理的研发策略。对于不同作用机制的治疗药物，在临床研发计划和临床试验设计中可能有不同的治疗目标。在研究人群部分，重点介绍了阿尔茨海默病的诊断及临床分期。在生物标志物的作用和类型部分，阐述了不同生物标志物在阿尔茨海默病临床研发中的潜在用途。

临床药理学研究分为药代动力学、药效学和药物相互作用三个部分。临床药理学研究可参考相关指导原则进行。探索性临床试验部分介绍了该阶段的研发设计考虑，包括试验目标、持续时间以及观察指标等的考虑。

确证性临床试验分为不同治疗目标药物的试验设计、有效性评价指标和有效性评估的工具三个部分。在试验设计方面，由于不同治疗目标药物的有效性和安全性评价技术要求有所区别，所以在该章节重点阐述了针对不同治疗目标（症状治疗、延缓疾病进展和疾病预防）进行研发的临床试验设计关键要素考虑。在有效性评价方面，强调了应关注药物在认知和日常功能两个维度方面的治疗效应，但在不同临床分

期阶段的侧重有所不同。在有效性评估工具方面，对常用工具进行了阐述，并对部分评估工具进行了示例。

安全性研究从器官特异不良事件和长期安全性两方面进行了讨论。

五、需要说明的问题

1.对于阿尔茨海默病治疗药物的临床研发，通常应首先结合药物的作用机制特点确定合理的临床定位。阿尔茨海默病是一个连续的疾病谱，不同疾病阶段的病理生理特点和临床特点存在差异，针对不同临床分期、不同治疗目标药物的获益-风险考虑不同，相应的整体研发策略和临床试验设计有所区别，因此，结合治疗目标和研究人群的临床分期等维度确定合理的临床定位十分重要，例如，在早期阶段可定位于延缓疾病进展，在痴呆阶段可定位于改善症状等。

2.对于定位于延缓疾病进展的药物，通常需证明药物能够延缓或阻止症状进展，且该治疗效应与经过充分验证的生物标志物的显著变化是相关的。在延缓或阻止症状进展方面，可在临床试验中设计合适的临床指标来评估治疗效应，但是，阿尔茨海默病的发病机理尚未完全明确，与药物作用机制相应的生物标志物的验证以及临床相关性还需进一步讨论研究。在缺乏经充分验证的生物标志物作为结局指标的情况下，难以证明与延缓潜在神经病理学过程相关的延缓疾病进展效应，故通过斜率分析、时间-事件分析等创新试验设计和相

应的合理分析支持的病程变化证据可能是可接受的替代研发目标，但仍需进一步研究和论证。

3.对于阿尔茨海默病的疗效评价，通常应关注药物在认知和日常功能两个维度方面的治疗效应。目前缺少理想的单独量表工具可全面评估不同临床分期阶段治疗药物的疗效，申请人可能需要基于药物的临床定位，使用多种量表工具来评估药物的有效性。对于定位于特别早期的药物（例如数字临床分期的第2阶段），可能仅在敏感的神心理测试评估中可检测到轻微认知损害且没有功能损害的证据，对此，通过敏感的神心理测试评估对认知具有明显临床意义的疗效，同时这种认知维度的疗效可以得到AD特征性病理生理显著变化的支持，其总体临床获益可能是可接受的，但此类情形建议与监管机构沟通。在疗效评价工具方面，对开发新工具持开放态度，鼓励开发和验证可靠、灵敏的工具来测量认知、日常功能等，特别是在疾病早期阶段。在开发新的评价工具时，建议关注患者体验数据和偏好信息。