

# Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease

## アルツハイマー病の治療のための医薬品の臨床研究についてのガイドライン

<b>Draft agreed by CNSWP</b> 中枢神経系ワーキングパーティの草案	2015年12月
<b>Adopted by CHMP for release for consultation</b> ヒト用医薬品委員会パブ コメ発表の承認	2016年1月28日
<b>Start of public consultation</b> パブコメ開始	2016年 2月1日
<b>End of consultation (deadline for comments)</b> パブコメ終了	2016年7月31日
<b>Agreed by CNSWP</b> 中枢神経系ワーキングパーティの合意	2017年12月
<b>Adopted by CHMP</b> ヒト用医薬品委員会の承認	2018年2月22日
<b>Date of coming into effect</b> ガイドライン発効日	2018年9月1日

本ガイドラインは従来の「アルツハイマー病および他の認知症の医薬品に関するガイドライン（Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias (CPMP/EWP/553/95 Rev. 1)）」と置き換わるものである。

**Keywords** *Alzheimer disease* アルツハイマー病, *clinical diagnostic criteria* 臨床診断基準,  
キーワード *Alzheimer biomarkers* アルツハイマー病バイオマーカー, *preclinical Alzheimer disease* プレクリニカルアルツハイマー病

## Table of contents 目次

Executive summary エグゼクティブサマリー	4
1. Introduction (background) 諸言 (背景)	4
2. Scope 適用範囲	5
3. Legal basis and relevant guidelines 法的根拠と関連するガイドライン	5
4. Specific considerations when developing products for the treatment of Alzheimer's disease アルツハイマー病の治療のための製品を開発する際に特に考慮すべき事項	6
4.1. General strategy 全般的な戦略	6
4.2. The main goals of treatment for dementia 認知症治療の主要目標	6
4.3. Early pharmacology and pharmacokinetic studies 初期薬理学及び薬物動態研究	7
4.4. Exploratory trials 探索的臨床試験	7
5. Patient characteristics and selection of population 患者の特徴及び集団の選択	7
5.1. Autosomal dominant AD 常染色体優性AD	7
5.2. Sporadic AD 孤発性AD	8
5.3. Mixed Dementia and Mixed AD 混合認知症及び混合AD	9
6. The role and type of biomarkers バイオマーカーの役割とタイプ	9
7. Tools for outcome assessment アウトカムの評価のためのツール	10
8. Confirmatory Trials in Alzheimer's disease アルツハイマー病における検証的試験	11
8.1. Under current events in Alzheimer's disease アルツハイマー病における併発事象	11
8.2. Efficacy endpoints in Alzheimer's Disease アルツハイマー病における有効性エンドポイント	12
8.3. Trial Design Features in Alzheimer's Disease アルツハイマー病における試験デザインの特徴	13
9. Development strategies for disease prevention 疾病予防に対する開発戦略	15
10. Behavioural and Psychiatric Symptoms of Dementia 認知症の行動・心理症状	15
10.1. Efficacy endpoints for behavioural and psychiatric symptoms of dementia 認知症の行動・心理症状の有効性評価項目	15
10.2. Design features for trials in behavioural and psychiatric symptoms of dementia 認知症の行動的および精神的症状における試験のためのデザイン特徴	16
11. Statistical considerations 統計学的考察	16
11.1. Analyses aimed at demonstrating a treatment effect 治療効果を実証するための解析	

.....	16
<i>11.2. Additional analyses aimed at demonstrating disease modifying properties of a treatment</i> 治療の疾患修飾特性を実証することを目的とした追加解析.....	17
12. Studies in special populations 特定の集団における研究 .....	17
13. Safety evaluations 安全性評価.....	17
<i>13.1. Neurological adverse events</i> 神経学的有害事象.....	17
<i>13.2. Psychiatric adverse events</i> 精神医学的有害事象.....	18
<i>13.3. Cardiovascular adverse events</i> 心臓血管系有害事象.....	18
<i>13.4. Long-term safety</i> 長期間の安全性 .....	18
Definitions 定義 .....	19
IWG-2 criteria for typical AD (A plus B at any stage) 典型的 AD (あらゆるステージにおいて A と B 合併) に対する IWG-2 の基準 .....	19
IWG-2 criteria for atypical AD (A plus B at any stage) 非典型的 AD (あらゆるステージにおいて A と B 合併) に対する IWG-2 の基準.....	20
IWG-2 criteria for mixed AD (A plus B) 混合型 AD (A と B 合併) IWG-2 の基準.....	21
Towards a unified conception of preclinical AD (Dubois 2016).....	23
Comparison IWG and NIA-AA criteria for clinical diagnosis of Alzheimer’s disease (Morris 2014) .....	23
DSM-5 .....	23
<i>Major and Mild Neurocognitive Disorders</i> .....	23
Major Neurocognitive Disorder .....	23
Mild Neurocognitive Disorder .....	24
Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Alzheimer's Disease.....	25
14. References .....	26
Annex 1 .....	31
Annex 2 .....	31

## Executive summary エグゼクティブサマリー

認知症は、異種分類疾患であり、病因因子、認知障害のパターン、認知症の経過と臨床検査及び画像化ツールに基づいて、認知症症候群の異なるサブタイプが識別可能である。アルツハイマー病（AD）は、認知症の最も一般的な原因であり、続いて血管性認知症（VaD）またはADとVaDの混合型がある。他の型の神経変性障害（例えば、Lewy小体病、前頭側頭型認知症）にも同様に認知症を随伴する。

このガイドライン文書はADに焦点を当て、他の型の認知症は簡潔に取り上げることと定める。病因仮説の中では、アミロイドカスケード仮説は薬物開発の中心であるが、一方でADについて他の理論が主張されてきている。

規制目的のために、高い特異度だけでなく、高い感度の診断基準も必要とされるであろう。

AD研究開発の分野では、ADの診断枠組みにおける最近のパラダイムシフトが見られ、これは長期間のプレクリニカル期の連続体と考えられ、AD神経病理の兆候は、認知症が発症する10-20年前に認められる。バイオマーカー分野が進展することにより、疾患の変化および進行をin vivoで検出する可能性は、症状の出現前に神経病理に直接介入する可能性を含む新たな規制のシナリオを開演することになる。

現在、認知症の全貌に達する前に、早期の病期において治療選択肢を評価すべきであるというコンセンサスがある。軽度から中等度および重度のADにおける症候性薬物開発の一般的なアプローチは依然として有効であるが、このガイダンスは、疾患経過の早期に開始する開発プログラムの要件と、これらの段階での疾患の明確な症状に対する必要な適応とを結合することを狙いとしている。

本ガイダンスでは、2014年11月24-25日にEMAで開催されたアルツハイマー病治療薬の臨床研究に関するワークショップの成果を網羅し、アルツハイマー病（AD）の病態生理学に関する現在の不確実性、バイオマーカーの関連性およびADの様々なステージの定義が検討されている。

本ガイダンスでは以下の項目について解説している。

- 臨床試験デザインにおける早期および無症状の疾患段階を含むADの新しい診断基準の影響
- アウトカムパラメーターおよびADの異なる病期（異なる徴候および症状、進行速度の差）に関する明確な評価ツールの必要性の選択
- 薬物開発の様々な段階（作用メカニズム、標的関与、診断試験としての使用、試験集団の濃縮、サブグループの層別化、安全性および有効性マーカー等）におけるADの異なる段階とのバイオマーカー使用可能性及びその時間的な関係
- 規制当局による意思決定のための関心のある治療効果を定義する推定目標
- 長期有効性（効果の維持）および安全性試験のデザイン

本領域が急速に変化し、共通知識が形成されているところであるが、依然としてかなりの不確実性が存在するため、臨床開発に関する確かな提言はできない；具体的な勧告や認定手続に関する科学的助言を求めることが強く推奨される。

### 1. Introduction (background) 諸言（背景）

1984年以来、ADの診断は、神経障害および伝達（コミュニケーション）障害および脳卒中 - アルツハイマー病および関連障害協会（NINCDS-ADRDA）国立研究所の診断基準に基づいており、ICDまたはDSMの診断基準は、ADに対する臨床研究または開発プログラムにおいて使用されてこなかった。この定義に基づいて、ADは、典型的には進行性の健忘症候群を呈し、随伴する記憶および他の認知機能障害の出現を伴う臨床的認知症の存在と診断されたが、日常生活および社会機能の活動を損なうほど深刻であった。診断は最終病理組織学的診断を必要とする蓋然的なものであった。ADの早期段階の患者を含む軽度認知障害（MCI）患者の初期試験では、記憶障害と他の認知機能の維持に厳密な定義を必要とするMayo Clinic基準を使用した。

最近、臨床症状の出現に先行するプレクリニカル段階の間に構造的および生物学的変化が起こることを示唆する近年のエ

ビデンスに基づいて、アルツハイマー病の診断の概念化におけるパラダイムシフトが生じている。2007年、ADの診断基準研究に関する国際作業部会（IWG）は、ADを臨床病理学的から臨床生物学的な疾患実体に移行する新しい枠組みを提唱した。

この概念では、診断は、明確な臨床症状のない場合に診断の追加証拠を提供するバイオマーカーの存在に支持される。2011年に発表された国立老化研究所-高齢者アルツハイマー協会（NIA-AA）（米国国立老化研究所/Alzheimer病協会ワークグループ）の診断基準は、同様に、バイオマーカー変化の時間的順序を有する病態生理学的連続体としてADの概念を採用した。NIA-AAによれば、バイオマーカーは支持するが、診断のために強制するものではない（セクション5.2参照）。どちらの診断基準もアルツハイマー病連続体において同様の3段階の定義を使用している；プレクリニカルAD、ADに起因するMCI（加齢 - アルツハイマー病協会基準、NIA-AA）またはプロドロマル（Prodromal：症候性前認知症期）AD（国際ワーキンググループ、IWG）およびAD認知症。これらの一連の臨床診断基準の調和が必要であり、診断基準が定期的に更新され、改善されているため、すでに努力がなされているが、特定の診断枠組みを検証するためには、前向き臨床データが必要である。ADによる重度および軽度の神経認知障害の差異もDSM5に導入された。この最新の改訂では、診断は臨床的なままであり、バイオマーカーは含まれていない（定義を参照）。同時に、不確実性のレベルを低下させることによって、ADの診断基準の感度および特異性を改善するのに役立つ、非AD認知症の臨床的定義には実質的な進歩がある。しかし、ADおよび非AD認知症は、臨床的および神経心理学的プロファイルが重複しており、必ずしも区別するのが容易ではない。

規制上の観点から、IWG基準とNIA-AA基準の両方が、研究目的および臨床試験の強化のためのADの診断として受け入れられている。医薬品開発の過程にともなう異なる目的でバイオマーカーを使用する際の標準化と調和は、一貫性と整合性の点で更なる改善が必要である。並行して、特に初期の病期における認知機能的、行動的および神経精神医学的症状を測定するための信頼性の高い感度の高い評価尺度の開発、検証および使用が強く推奨されている。

## 2. Scope 適用範囲

本ガイドラインは、AD連続体全体にわたる治療のためのあらゆる医薬品の評価の指針を提供することを目的としている。他のタイプの認知症に対する特定の推奨事項はこの文書の範囲外であり、セクション4.2.2で簡単に取り上げる。さらに、AD予防のための開発戦略が取り上げられている。複数の病態生理学的機序を対象とした併用療法とそれに対応する研究デザインの有用性について考察する。

認知症の行動・心理症状（BPSD）は、激越、攻撃、うつ、不安、アパシー、精神病を含むAD単独症状を有する患者集団において非常に高頻度に見られるため、睡眠 - 覚醒サイクル障害が考慮される。

診断ツールまたはサロゲートエンドポイントとしての特定のバイオマーカーの適格性確認および/または検証は、この文書の範囲外であり、EMAの認定プロセス終了後に別途今後のガイドライン文書で詳細に概説されるであろう（Ref. EMA / CHMP / SAWP / 72894 / 2008）。

## 3. Legal basis and relevant guidelines 法的根拠と関連するガイドライン

This document has to be read in conjunction with the introduction and general principles (4) and part of the Annex I to Directive 2001/83/EC as amended and relevant CHMP Guidelines, among them:

この文書は、導入および一般原則（4）およびDirective 2001/83 / ECの附属書Iの一部と合わせて、改訂されたCHMPガイドラインと併せて読まなければならない。

- Dose-Response information to Support Drug Registration (CPMP/ICH/378/95 (ICH E4)) 新医薬品の承認に必要な用量反応関係の検討方法
- Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96 (ICH E9)) 臨床試験のための統計的原則
- Choice of Control Group in Clinical Trials (CPMP/ICH/364/96 (ICH E10)) 臨床試験における対照群選定
- Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical (EMA/CHMP/295050/2013) 臨床におけるベースライン共変因子に対する調整についてのガイドライン
- Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials (EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1) 検証臨床試験における欠測データについてのガイドライン
- Points to Consider on Multiplicity Issues in Clinical Trials (CPMP/EWP/908/99) 臨床試験における多重性の問題において考慮すべきポイント
- Guideline on the choice of a Non-Inferiority Margin (CPMP/EWP/2158/99) 非劣性マージンの選択についてのガイドライン

- Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety (CPMP/ICH/375/95 (ICH E1A)) 臨床的な安全性評価について暴露集団の程度
- Studies in support of special populations: geriatrics (CPMP/ICH/379/99 (ICH E7)) 特定集団の支持における試験研究：老年者
- Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005) 少数集団における臨床試験についてのガイドライン
- Pharmacokinetic studies in man (EudraLex vol. 3C C3A) ヒトにおける薬物動態試験
- Guideline on the Investigation of Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2\*\*) 薬物相互作用研究についてのガイドライン
- Guideline on clinical evaluation of new vaccines (CHMP/VWP/164653/2005) 新ワクチンの臨床評価についてのガイドライン

Special consideration should be given to the qualification procedures as such and particularly for Alzheimer's disease (see also Annex 1)

そのような承認手続、特にアルツハイマー病については、特別な配慮がなされなければならない。:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000319.jsp&mid=WC0b01ac0580022bb0) and Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants (EMA/CHMP/SAWP/72984/2008).

## 4. Specific considerations when developing products for the treatment of Alzheimer's disease アルツハイマー病の治療のための製品を開発する際に特に考慮すべき事項

### 4.1. General strategy 全般的な戦略

有効性を立証するための戦略は、作用機序に依存し、治療有効性を評価するための様々な要件は、疾患の段階 (AD認知症、ADに起因するプロドモラル/ MCI及びプレクリニカルAD)、予測される治療効果および開発目標に従って識別される。

臨床開発戦略では、新製品を現在の標準治療 (コリンエステラーゼ阻害剤、メマンチン) と組み合わせて使用するかどうか、代替単剤療法として開発するかどうか、または類似あるいは異なるAD病態生理学的機序を標的とする新しい化合物の組み合わせを想定するかどうかを考慮することが必要である。

軽度および中等度のADを有する患者の認知の変化を記述し、軽度および中等度ADの試験デザインを支援するための長期にわたる変化を扱ったモデルが適格である (附属書1参照)。

### 4.2. The main goals of treatment for dementia 認知症治療の主要目標

#### 4.2.1. Alzheimer's disease アルツハイマー病

AD認知症に対する治療の主要目標:

- プレクリニカル段階での疑わしい病因メカニズムへの介入による症候性疾患の予防
- 症状の進行を遅くしたり停止させたり、根底にある神経病理学的過程における遅延の証拠を有する疾患の修飾
- 改善された認知および機能改善 (単剤療法または補助療法) からなる可能性のある症状改善;
- 認知症の行動・心理症状 (BPSD) の症状的な治療。

根底にある神経病理学的過程における持続的な遅延と相関する疾患修飾効果は、アウトカム パラメーターとして適切に検証および承認されたバイオマーカーなしに証明することは困難であるため、革新的な試験デザインによって示されるような臨床的衰弱の減速または遅延が代替の開発目標として受け入れられる可能性がある (セクション8.3.2を参照)。

#### 4.2.2. Other dementias 他の認知症

認知症の患者の大部分は、複数の重複する神経病理学的プロセスの証拠を示す。血管性認知症、Lewy小体認知症、前頭側頭型認知症またはハンチントン病またはダウン症候群のような認知症に関連する他の稀な状態のような他のタイプの認知症に関する具体的なガイドラインは現在入手できず、科学的助言はより詳細な推奨事項として推奨される。

### 4.3. Early pharmacology and pharmacokinetic studies 初期薬理学及び薬物動態研究

ADの治療のための医薬品開発の初期段階では、薬物が治療活性を有すると考えられる薬理機構を確立することが重要である。生成物の主要な薬力学的活性の特徴（すなわち、受容体/神経伝達物質経路に対する活性、アミロイドカスケードに対する活性、タウ凝集に対する活性、神経炎症に対する活性）は、その後の臨床試験プログラムに影響を及ぼす。健常志願者における副作用および薬理作用の可能性のある代理マーカーが利用可能で関連性がある場合には、適切な投与量範囲をいくらか推定することができる。

適用可能な場合、薬物の吸収、分布、代謝および排泄を定義することを目的とする標準的な薬物動態学的研究に加えて、集団薬物動態学（pop PK）モデルは、この高齢者の薬物濃度のシミュレーションに有用である。行動機序に関する仮説がそれを必要とする場合、血液脳関門を通過する薬物浸透および脳の中の標的への結合の情報は、試験アウトカムを解釈する重要な側面である。

相互作用を予想することができない及び/又は他の医薬品との相互作用を投与経路が制限するような明確な作用機序に基づくエビデンスが得られない限り、試験薬、他の抗認知症薬と臨床診療で併用投与が予想される他の医薬品との間の薬物動態学的相互作用を研究しなければならない。薬物相互作用のガイドラインを参照する。肝障害及び/又は腎障害を有する患者における試験薬物の薬物動態学的試験を適切に実施しなければならない。

ほとんどの高齢患者の固有の特徴、特に、この患者集団においてしばしば試験薬と併用投与される何らかの医薬品（向精神薬、抗血小板剤および脂質代謝剤を含む）の薬理学に対するより高い感受性を考慮しなければならない。

### 4.4. Exploratory trials 探索的臨床試験

研究分野が急速に発展するにつれて、新しい標的および新規化合物が研究されている。残念なことに、AD医薬品開発の分野では多くの失敗が経験されており、いくつかのケースでは、探索的試験が第3相に情報を与えるための「概念実証（POC）」を提供しなかったことに留意すること。その結果、大規模な第3相試験はしばしば検証に失敗した。したがって、十分に特徴づけられた患者集団における探索的試験が、第3相に先行して実施されることが強く推奨される。

探索的な臨床試験には以下の目的を有するであろう：

- 関与標的を明らかにすること
- 臨床および検査の観点から短期間の有害反応の評価
- 薬物動態学的な特徴の特定
- 最大耐容量の特定
- PK/PD関係の特定
- 用量反応関係の特定
- 有効性の初期評価
- 概念実証POC（ブルーフ・オブ・コンセプト）
- 患者小集団の特定は、検証試験に対する治療及び患者集団の選択によりベネフィットをもたらすことができる

そのような試験の期間は、予想される測定可能な応答の時間または評価されるべきパラメーターのいずれかに依存する。数種類のバイオマーカーの価値と適格性はかなり進歩しており、その一部は作用機序/原理研究の検証における主要エンドポイントとして使用され得る。しかし、その後の重要な臨床試験で更に使用できる可能性が如何にあるか情報を提供するために、探索試験におけるデータも収集することが示唆される（第3,6および附属書1参照）。

## 5. Patient characteristics and selection of population 患者の特徴及び集団の選択

### 5.1. Autosomal dominant AD 常染色体優性AD

常染色体優性アルツハイマー病は、いくつかの既知のアミロイド関連突然変異（PSEN1、PSEN2、APP）によって引き起こされる。これらの突然変異を有する患者は、優性遺伝性アルツハイマーネットワーク研究およびその関連アダプティブ二次予防試験で研究実施中である。PSEN1突然変異を有するコロンビア人家族に拡大して同様の試みが起こっている。介入的および非介入的プロジェクトには、アルツハイマー病の発症および経過、ならびに、初期の完全無症状の段階から認

知症の全体像出現まで、特定のバイオマーカーの経時的変化パターンのモニタリングを含んでいる。アウトカム パラメーターには、ADの脳脊髄液（CSF）生化学的なマーカー、脳アミロイド沈着および脳代謝の陽電子放出断層撮影（PET）イメージング、核磁気共鳴イメージング（MRI）技法による構造イメージングならびに進行性の認知及び機能の障害が含まれる。常染色体優性ADにおける症状の発症および進行に影響を与える因子は完全には解明されていない。ADの常染色体優性遺伝形態を有する患者は、症例の1%未満しか代表していないが、新しい治療法の開発および評価ツールの検証のための重要なモデルとして貢献し得る。しかしながら、常染色体優性ADの病態生理学および治療に対する応答性が孤発性ADとどちらがどの程度重複するかはまだ確認されていない。

## 5.2. Sporadic AD 孤発性 AD

孤発性ADは高度の複雑性を有する多因子性疾患であり、AD症例の約99%に相当する。ADの神経病理学は、脳の新皮質領域におけるアミロイドベータ沈着物およびタウタングルの存在によって特徴づけられる。ADの病理学的プロセスは、臨床症状の発現の数十年前に開始することが知られている；しかし、神経病理学と症状進行及び明確な評価されたアウトカムとの間の正確な関係はまだ確立されていない。

疾患スペクトル全体にわたる同種の研究集団を同定するために、高い感度および特異性を有する検証された診断基準が必要である。純粋に臨床的なNINCDS-ADRDA基準（神経性およびコミュニケーション障害および脳卒中およびアルツハイマー病関連障害協会）は、AD病理のバイオマーカーを組み込むように改訂されてきている。診断基準のいくつかのセットが開発されてきた。初期の疾患段階の定義に関する類似点にもかかわらず、それらは重要な違いを示す。

IWG基準およびNIA-AA基準は、同様に、AD連続体（プレクリナルAD、ADによるプロドロマルAD/ MCI、AD認知症）の3つの段階を区別し、以下に詳述する（定義参照）。

精神障害の診断および統計マニュアル第5版（DSM-5）において、認知症という用語は、重度および軽度の神経認知障害（定義を参照）に置き換えられている。しかし、プレクリナルADについて現時点で利用可能なDSM-5基準はなく、バイオマーカーはこの定義に含まれていない。

この段階では、NIA-AAおよびIWG基準はまだ完全には検証されておらず、IWGが公表したバイオマーカー分野の研究の進歩に伴い、最近の改訂で定期的な改良を受けている。どちらの基準も共通して、疾患のプレクリナル段階の認識、認知症前のAD診断の受け入れ、およびADの診断（IWG）または診断の支援（NIA-AA）のためのADバイオマーカーの組み込みがある。どちらの基準にも、ADの非定型（IWG）または非健忘症性の臨床症状が含まれる。ADの概念化の方法、使用される用語、およびバイオマーカーを診断アルゴリズムに組み込むべきかどうかという点の違いが認められる。NIA-AA基準によるADに基づくMCIおよびIWGによって公表されたプロドロマルAD に対するMCIは著しい相違を示し、異なる研究集団を導く可能性があることが重要である：

**IWG：**客観的記憶障害および病態生理学的バイオマーカー陽性が必須。

**NIA-AA：**主観的または客観的記憶障害、バイオマーカー陽性が支持的ではあるが必須ではない。

さらに、IWG基準によれば、先駆AD患者は、定義上、道具的日常生活動作能力（iADL）においてさえも機能障害を有さないが、一方、NIA-AA基準は、ADに起因するMCI患者は、iADLを実行する際に軽度の問題を呈する可能性があることを受け入れている。

臨床環境では、どの基準が最も感度が高く、特異的であるかはまだ決まっていない。規制面では、以下の考慮がなされる。

1. プレクリナルADは、AD病理の存在がバイオマーカー（A $\beta$ およびTauマーカーの両方；定義参照）によって測定される無症状の集団として定義される。この点において、アミロイド沈着及び蓄積又はタウ病理の証拠と症状発症の間の時間的關係は未だ解明されておらず、プレクリナルADの診断概念を検証するために役立つ大規模な長期の研究が進行中である（セクション9参照）。
2. ADによるプロドロマルAD/ MCIの診断基準のいかなる推奨もまだ定まっていないままであり、すべての試みは、AD認知症に進展する明らかな比率を有する集団または同種の患者群の検出に集中すべきである。
3. 試験中に臨床的ADを発症するリスクの高い患者を確認し、特徴付けるために、強化戦略が推奨される（セクション6参照）。

ADによるプロドロマルAD/ MCIの患者の臨床的特徴は、ADの認知症スペクトルのより緩やかな境界の臨床的特徴と重複する可能性があり、診断基準の調和のためのすべての試みにもかかわらず、運用上で規定された病期は明確に区分されていないということが知られている。

特に、ADによるプロドロマルAD/MCI及び非常に軽度のAD患者（早期AD）では、認知の欠陥に対する患者の代償能力および患者の機能の状態を鑑別診断している際に、認知障害およびバイオマーカーの値が類似している可能性がある。事前に特定された患者の層別化は、臨床的特徴、バイオマーカーおよび診断に基づくべきである。長期介入試験のための早期



AD患者の選択は複雑であり、臨床的観点から正当化されなければ、不必要に細分化されるべきではない。このアプローチに従って、ADによるプロドロマルAD/ MCI及び軽度のADを有する被験者を総合して研究することができる（セクション8.2および8.3.2を参照）。

### 5.3. Mixed Dementia and Mixed AD 混合認知症及び混合AD

混合ADは、剖検での全AD症例の少なくとも50%を占めていると報告されており、IWGによれば、後頭葉変異、原発性進行性失語症および前頭葉変異のような非定型臨床症状を伴う非定型ADが区別されなければならない。

きわめて頻繁に、ADおよび血管認知症（VaD）は、神経変性および血管変化の組み合わせと共存するが、他の病理も、混合認知症（MIXD）患者の認知低下に寄与する可能性がある。例えば、正常圧水頭症、海馬の動脈硬化症、並びにLewy小体認知症、前頭側頭型認知症およびハンチントン病のような上記に示した他の認知症。

NIA-AAと同様に、IWG基準は、混合AD診断のために、アルツハイマー病の病理の少なくとも1つの同時に起こっている生体内の証拠を有する臨床的な表現型に基づく定型的なまたは非定型的なADの証拠が存在しなければならないことを提案する。さらに、共存する疾患の臨床像と同時に神経画像または生化学的な証拠が存在すべきである（定義参照）。

## 6. The role and type of biomarkers バイオマーカーの役割とタイプ

AD臨床試験におけるバイオマーカーは、可能性のある使用背景に従って分別することができる：

- 診断 - 診断を決定するため（セクション5.2を参照）；
- 集積（改良／強化） - 集団を選択する；
- 予後 - 病気の経過を判断する；
- 予測 - 治療に対する将来の臨床的反応を予測するため、および安全性評価のために；
- 薬力学 - 意図されたまたは意図しない作用の決定

大部分のバイオマーカーは、これらの特定の目的の多くについてまだ検証を必要とするが、脳脊髄液マーカーならびにMRIおよびPET画像マーカーは、研究集団の集積に適格である（参照：Qualification opinions for specific populations in Annex 1）。

これらのバイオマーカーの使用の状況は、プレクリニカルADにおいて依然として適格になっていない。

アミロイドPETおよびCSF A $\beta$  42は、アミロイド生物学の異なる局面、すなわち、（1）PETのA $\beta$ の原線維凝集体および（2）CSF A $\beta$  42に対して、プラークにのみ間接的に関連する可溶性A $\beta$  42単量体レベルを測定している。試験の強化の目的では、CSFおよびPETアミロイドバイオマーカーは強く関連しているが、しかし、これはアッセイのタイプおよびカットオフ値、またはこれらの方法がそれらの用途を探ることができる異なる基礎となる生物学的プロセスにどの程度依存するかは不明である。交換可能な濃縮措置は、均質な集団が選択されることを確実にするためのデータによって正当化されるべきである。アッセイの操作特性は、既知の場合に特定する必要がある。CSF A $\beta$  42アッセイの性能は実質的に改善されたが、A $\beta$  42だけでなく総Tau（t-Tau）またはリン酸化タウ（p-Tauレベル）も測定することが推奨される。A $\beta$  42およびTau比は、A $\beta$  42単独よりも高い陽性予測値を有することが判明した（参照：EMA/ CHMP/ SAWP/ 102001/ 2011; Annex 1）。

脳におけるベータアミロイド老人斑の陽電子放出断層撮影（PET）画像化のための様々な放射性医薬品のEUにおける承認は、もう一つの前進であった。これらの薬剤は、アルツハイマー病および他の認知障害の原因について評価されている患者におけるADの診断を補助するために、（適切な臨床評価との関連でのみ）認可されている。それらの臨床的有用性は、大規模観察研究コホートで評価されている。アミロイド陽性または陰性として対象を分類するための閾値は、高レベルの一貫性を有するトレーサー間で変換することができるが、他の目的（例えば、定量化）のための交換可能な使用を確立する必要がある。

常染色体優性ADにおける定量的アミロイドイメージングの結果は、孤発性ADにおけるアミロイド負荷の長期的な変化を検出する最も有望な手技についての洞察を与え得る。

APO Eは、AD発症の危険性に関連する主要な遺伝子型である。APO E $\epsilon$ 4ホモ接合体は、一般白人集団の2～3%を構成し、遅発性ADの症状を発症するリスクが特に高く、AD病理の所見の存在では一層リスクが高い。APO E $\epsilon$ 4の状態は、臨床試験集団における集積の手段の1つとして使用され得る。しかしながら、あらゆる非キャリアーのデータを除いたこの特定の遺伝子型を有する患者のみが含まれている場合、一般化することが正当化されなければならないだろう。

上記のADの診断基準（セクション5.2参照）は、脳におけるアミロイド生成物またはタウの沈着またはCSFにおけるこれらのタンパク質のレベルの変化、またはグルコース代謝低下または灰白質の萎縮に示されるようなシナプスまたはニュー

ロン損傷のいずれかを示すバイオマーカーの利用を取り入れる。

中核的な臨床上の基準は、依然として臨床実施におけるADの診断の主要なランドマークとなっているが（DSM-5）、バイオマーカーは診断の精度を高めることができる。

脳の局所構造及び代謝の変化（例えば、MRIによって評価された海馬萎縮 - FDG PETによって評価された大脳皮質の代謝低下）の下流の脳局所解剖学的なバイオマーカーは、病理学的な特異性は十分ではないが、疾患の進行の検出及び定量のために特に価値があるものになり得る。

これまでは、より急速に進行する可能性のある患者を特定する目的に対してある一つのバイオマーカーを他の代替手段以上に推奨することはできない。

認知低下の軌跡は、認知予備力、医学的な併存症、生活習慣因子および認知訓練（セクション9参照）によってさらに修飾され得る。したがって、臨床試験の効率化及び適格性判定手続の強化が奨励される。

いずれかの上記に示した使用に対するバイオマーカーの適格性は、バイオマーカーの陽性および陰性の患者の両方について試験することが必要である。

将来、出現する可能性がある新たなバイオマーカーについて多数の活動が進行中である。例えば、タウPETイメージング、神経炎症に対するバイオマーカー、血液または代謝の痕跡が挙げられる。

## 7. Tools for outcome assessment アウトカムの評価のためのツール

認知能、機能および全体的評価は、AD患者の評価における主要なドメインを網羅している（セクション8.1～8.3参照）。健康関連のQOLツールには、一般的なものと疾患特有のものを含むべきである。認知症の行動および精神医学的症状（BPSD）は、診断基準には含まれていないが（セクション5.2参照）、ADスペクトル全体できわめて共通しており、重要な症状アウトカム構成要素となる。（セクション10参照）。

現時点では理想的な評価尺度がないため、認知症状態の治療に対する想定薬物の有効性を評価するために、申請者は数種類の評価尺度を使用する必要があるかもしれない。認知及び機能的変化の評価のための多数の方法が示唆されてきているが、上記の一連の要件を満たす参照技法として一つも説得力を持って出現したものはない。

したがって、評価ツールの選択は、その使用の根拠が提示され、正当化されていれば、引き続き受け入れるべきである。

各ドメインは、治療割り付けをブラインドされた評価者によって評価されることが推奨される。研究者にブラインドを解除することができる副作用が存在する場合、すべてのアウトカム評価者はこの情報へのアクセスを可能な限り拒否されるべきである。評価を行う臨床家は、その他には臨床試験の実施に関与しないことが好ましい。評価者は事前に訓練を受けて、ばらつきが最小限に抑えられ、使用される評価ツールを使用して評価者間の信頼性が最大化される必要がある。理想的には、スコアのばらつきを減らすために、異なるドメインに対する評価者訓練を国内及び国際的な基盤で標準化する必要がある。

重度の認知症を有する患者では相対的に少数の試験研究しか実施されていないため、認知症のADLや行動・精神医学的症状（BPSD）をより重視した機能的な及び全般的なドメインの包括的評価を可能にする評価ツールの適用が必要である（セクション8.2参照）。

既知のスケールの個々の項目を選択または削除するか、個々の副次的検査の特定の重み付け係数を使用するか、またはその両方によってADの初期段階で使用できる感度の高い応答性の良い評価尺度を開発するための試みが行われる。

これらの開発の行使は、適切な方法論によって導き出されかつプロドロマルADにおけるそれらの認知能の同等のものとの比較において変化の大きさの増加を示している認知機能の複合評価尺度によって支持される。複合スコアが使用される場合、個別の項目／程度もまた定量化すべきである。

このようなアプローチを適用する場合、患者を治療する臨床の目的を考慮することが重要であり、これらの目的は提案されたツールによって十分に捉えられる。患者の臨床的に有意な利益を実証するためには、たとえ平均的な追加項目が経時的にあまり変わらなくても、いくつかの項目または副次検査が必要な場合がある。

方法にかかわらず、新しい評価尺度は、関連する臨床上の複合概念を測定する能力を実証しなければならない。

進行した段階においてより感度の高い基本的な自己管理あるいはショッピング、洗濯または調理などの道具的動作能力より、むしろ日常生活の活動、例えば、財務管理、約束の維持、仕事の正確さ、技術のスキルなどの項目が、認知症初期の最も感度の高い指標である。

現在使用されている評価尺度、特に認知測定の一つの構成要素は、ADの初期段階（例えば、記憶再生、記憶再認、執行機能）における疾患の進行を検出するためにより感度が高いものである。

アウトカムの評価尺度は、過去の経験が存在し、また適切に組み入れられるべき既存のツールに対していくつかの関連性を理想的には維持するべきである。

理想的には、独立した患者集団における前向き研究を含む検証計画が実施され、科学的な勧告及び適格性証明手順が奨励

されるべきである。

## 8. Confirmatory Trials in Alzheimer's disease アルツハイマー病における検証的試験

あらゆる疾患領域における臨床試験に関して、臨床試験が取り組んでいる関連する科学的な課題を明確に特定することが決定的に重要である。

### 8.1. Under current events in Alzheimer's disease アルツハイマー病における併発事象

試験デザイン、データ収集、統計解析（セクション11を参照）のためになされる選択肢は、試験の目的によって提起される重要な科学的課題に対応して調整されるべきである。これには、無作為化後に発生し結果変数の解釈に影響を及ぼすあるいはその観察（併発事象）を除外する各関連事象を処理するための戦略の明確な記述を含む、推定目標(estimand)の詳細にわたる特定（「推定の対象」または単に「推定されるもの」）が必要である。

併発事象には、治療の中止中断、プロトコールに規定された「レスキュー」薬、行動療法を含む非試験医薬の使用、一義的にADに関連しない事象の発現または治療及び死亡を含み得るが、これに限定されない。

異なる併発事象の予測される出現率並びに結果変数の解釈又は観察へのそれらの併発事象の関係に特に注意を払うべきである。

一般的に、代替療法が正式に正当化されない限り、治療への実際の遵守は推定の目標に反映されるべきである（すなわち、この併発事象に対して「治療方針」戦略が適用されるべきである）。

対処すべき他の併発事象、およびそれに対処するために望まれる戦略についての考慮事項は、異なる要因によって影響されるかもしれない。

これらには、試験されたADの段階、症状のドメインおよび主要アウトカム評価尺度ツールによってカバーされるドメイン（例えば、行動におけるアウトカムの解釈に影響を及ぼすが、認知の結果には影響を及ぼさない併発事象は、行動に関連する試験目的に対処する必要だけであろう）。

各々の併発事象を反映するため望ましい戦略の選択は、関連する問題（例えば、治療効果の実証に対する治療の疾患修飾効果の確立）にも依存するかもしれない。

以下のセクションでは、関連する併発事象に対する戦略を決定する際に考慮すべきいくつかのポイントについて考察する。これらは例示であり、包括的な一覧を代表するものではない。スポンサーは、科学的助言に際して、推定の目標と調整された推定方法（統計解析に対するアプローチ）の両方について考察することが推奨される。これらの考察の背景を与えるために、予想される重要な併発事象のタイプと頻度を推定すべきである。

#### 8.1.1. Target of estimation in AD dementia AD 認知症における推定目標

中等症-重症のADに条件を定めると、予定されたフォローアップの終点のアウトカム変数の値は、患者が治療を中断していたか否か、および患者が併用療法を開始していたか否かによって異なる情報を提供するものと考えられることができる。

患者は引き続き利益を得ることが期待されないため、いったん治療が中断されると治療の中止にかかわらず治療効果は、主な推定標的に対する通常適切な戦略である。治療中止の数量を標的とした補足的な分析も有益であろう。

患者は、割り付けられた治療の中止の有無により、新しい投薬を開始したり、併用の症候治療の用量を変更したりすることが予測され得る。これらの治療の変更の影響は、プラセボまたは実薬の対照と比較した被験薬の効果の評価を複雑にする。したがって、信頼性の高い推定方法を特定可能な場合は、新たな併用薬または併用薬の投与量の変更が導入されていないという仮説シナリオに基づいて適切な推定標的を設定することができる。この場合同様に、他の使用薬物のタイプおよび数量を標的とした補足的な分析は包括的な関連事項となるであろう。

特に、AD型認知症のかなり進行した段階で長期間の試験を実施する場合は、ある割合の患者で死亡が発生する可能性がある。この場合、推定値でどのように死が扱われるかについて正当化の根拠が期待される。

戦略の選択周辺の推論は、研究が必要な生存率に対する治療効果が存在するか存在しないかについての仮定について暗黙的にまたは明確に依存するかもしれない。

## 8.1.2. Target of estimation in the prodromal AD /MCI due to AD or Preclinical AD setting

### AD あるいはプレクリニカル AD 状況によるプロドロマル AD / MCI の推定目標

プロドロマル病態/MCIの設定では、標準的なバックグラウンド療法での臨床試験の開始から患者ではない。非臨床研究的な対症療法の開始は、アウトカム変数の評価尺度に影響を及ぼし、その結果として推定値において取り扱われなければならない併発事象とみなされるべきである。上記のように、「対症療法が導入されていない場合」治療効果は、信頼できる推定方法が特定されることが可能になっていれば、推定の適切な標的となり得る。代替の戦略は、アウトカムにおいて事象を統合すること（例えば、確かな進行度を有する患者としてまたは追加の対症療法薬を使用するノンレスポnderを定義すること）であり得る。

プレクリニカルADの設定では、試験期間が長くなるのが計画されており、治療を中止するかもしれない患者の数が重要であると予想される。この場合もまた、治療に対する実際の順守は、推定の標的（すなわち、「中止有無に関係なく」治療の効果）に反映されるべきである。原則として、例えば介入が効果的であるために必要と考えられる長期間にわたって試験的な治療を続けることができる患者のような、患者のある層における治療の効果を理解することは、この設定において特に関連する事項である。しかしながら、信頼性の高い推定値を得るための試験デザインと分析のための選択は明らかに利用可能ではない。「症例観察」タイプのアプローチは不適切である。ADや治療に関係しないが、試験期間中のアウトカム（認知能）の尺度に影響を及ぼすと考えられる広範な事象は、推定値の詳細仕様において記述されるべき関連する併発事象（例えば、血管や心臓または代謝事象は介入に関係しないがアウトカムに関連する）とみなされるべきである。

## 8.2. Efficacy endpoints in Alzheimer's Disease アルツハイマー病における有効性エンドポイント

### 8.2.1. Efficacy endpoints in AD Dementia AD 認知症における有効性エンドポイント

AD認知症が確定されている患者では、有効性は以下の領域で評価されるべきである：

- 1) 客観的試験（認知エンドポイント）によって測定される認知；
- 2) 日常生活の（計測的）活動（機能的エンドポイント）；
- 3) 全般的な評価（全般的なエンドポイント）に反映された全般的な臨床的反応。

有効性変数は、3つの領域のそれぞれについて指定されるべきである。

軽度から中等度のADにおいて認知能に対する効果を受け入れるためには、臨床的に意義を有するものでなければならない。臨床上の関連性は、co-primaryエンドポイントのアプローチにおける機能または臨床全般評価に対する効果によって確認されるべきである。

重度のAD認知症では、認知能力の変化は関連性が低く、定量化がより困難になることがある。したがって、重度に障害のある人口において臨床的に適切な改善を確立するためには、機能的および全体的なドメイン規模が主要エンドポイントとしてより適切である可能性がある。

AD認知症の関心のある副次的エンドポイントには、健康関連の生活の質の尺度、行動・心理症状が含まれ得る。BPSDが主要な標的である場合、別の試験が必須である（セクション10参照）。認知症の進行段階では、行動障害は患者および介護者に大きな影響を与える。

### 8.2.2. Efficacy endpoints in Prodromal AD/MCI due to AD AD によるプロドロマル AD/ MCI における有効性エンドポイント

初期の疾患段階では、現在利用可能な評価尺度の限界のために、認識および機能または全般を評価する2つのco-primaryエンドポイントの使用は困難であるかも知れない。しかしながら、結果の臨床的関連性を実証することは依然として必要である。これは、ADによるプロドロマルAD/ MCIを有する患者および軽度ADを有する患者を1つの試験において総合して試験する場合にも当てはまる（セクション5.2参照）。

現在使用されている認知スケールは、これまで天井効果を示している。認知の小さな変化を検出するのに十分な感度を持たず、複雑な神経心理学の一連の試験は大規模な臨床試験で実施することは困難な可能性がある。

さらに、認知症の発症が迫っている患者は、微妙であるが、すでに日常の機能において容易に気付く障害を有するが、それぞれ単一の個人が自分の認知障害を代償すること及びその日常活動を調整することができる範囲は極めて変化しやすい。機能的な障害の進行は、現在利用可能な尺度で実施可能性の問題（標本サイズ推定および試験の検出力）を非常にゆっく

り創出し続けるかもしれない。

MCI特有の尺度に対するさらに感度の高い項目評価点法の作成、および/またはAD/プロドロマルADによるMCIにおいて一貫して障害されてきていることが示されているドメインのみを詳細に調査することは、進むべき方向となり得るだろう。

認知とその日常機能に及ぼす影響との結合評価を単一の主要評価項目として用いた合成尺の使用もまたこの集団では適切であると考えられる。

しかしながら、1つの主要なエンドポイントにおいて認知と機能の両方を結合させる可能性は、検出可能な治療効果に対する両ドメインの重要な寄与の包括的評価を迫る試みを制限してはならない。加えて、認知、機能、道具的日常生活動作能力、執行機能および健康関連QOL (quality of life) の評価尺度を、有効性の全般評価に寄与する副次的エンドポイントとして含めるべきである。これらの目的の全てが達成可能であるとは限らないことが認識されている。それにもかかわらず、治療の実証された効果が臨床的に関連することを立証することは依然として重要なままである。

### 8.2.3. Efficacy endpoints in Preclinical AD プレクリニカル AD における有効性エンドポイント

当面は、プレクリニカルAD患者の治療効果評価のための「ゴールドスタンダード」はない(第9章を参照)。一次および二次予防試験で使用される認知エンドポイントは、認知症の診断(カットオフスコアに基づく)、特定の試験での長期的なパフォーマンスに基づく有意な認知能の低下および認知機能の変化であった。この集団における小さな神経心理学的変化に感度の高い新規のアウトカムツールが開発されているが、これらはまだ検証されておらず、この集団の主なエンドポイントとしてのみ推奨することはありえない。試験期間や脱落数などの実現可能性の問題は認識されるが、生存時間解析は、選択されたアウトカムの関連性を裏付ける補完的な尺度となる可能性がある。このイベントは、認知障害の発症のように明らかに臨床的に重要なものでなければならない(セクション9参照)。バイオマーカーが、臨床的に観察可能な変化がない場合に、治療効果の信頼性のある代替手段として承認されるまで、患者は関連する認知能変化を捕捉するのに十分な時間追跡されるべきである。

## 8.3. Trial Design Features in Alzheimer's Disease アルツハイマー病における試験デザインの特徴

### 8.3.1. Symptomatic treatments 対症療法

症状の改善は、疾患の全般的経過を変化させない治療効果として定義される。試験研究は、上記に示したような病期に応じて、認知及び機能と臨床的全般評価の両方で治療効果を示すようにデザインされなければならない(セクション8.1と8.2参照)。

治療の効果は、ベースラインからの変化として示されなければならない。加えて、臨床的に意味のあるベネフィット(レスポンス)を達成する患者の割合に関して、試験成功の定義が可能な場合があるが、臨床的に意味のあるベネフィット(レスポンス)を達成した患者の比率の意味においてである。レスポンスの基準は、試験経過全体を通じて疾患の自然な進行を考慮して、注意深く選択する必要がある。例えば、レスポンスは、認知エンドポイントにおいて関係のある事前に特定された度合まで改善され、少なくとも2つの他のドメイン(機能および全般)において悪化していないと定義されるであろう。数種の対症療法の利用可能性のために、軽度から中等度および重度のADにおいて、長期のプラセボを対照とする単剤療法試験が大幅に制限されていることは認識されている。しかし、異なった認知症の試験におけるプラセボ患者集団間の相当な差異が示されており、治療なしの改善は除外することができないので、望ましい試験デザインの選択は相変わらず被験薬を既に承認された治療及び分析感度目的のプラセボと比較する3群試験である。実薬コントロールは、他の利用可能な症候治療の選択肢の状況において新治療薬群を設置するために推奨される。プラセボの使用に関する倫理上の懸念を最小限にするために、不均衡なランダム化が容認される可能性もある。

代替えとして優越性試験では対実薬対照が考慮され得る。分析感度に対する懸念から、非劣性デザインで実薬対照コントロールのみの使用は、主要な有効性のエビデンスとして受け容れられる可能性は低い。

新しい治療法が標準的な対症療法(例えばACh EI)にアド・オンとしてのみ使用されることを意図している場合、単純な2群間プラセボ対照アド・オン試験が適切なデザインである。

ADによるプロドロマルAD/MCIに対しては、医薬品は承認されていないので、プラセボが選択の比較品となる。

試験期間は、試験される患者集団に大きく依存するであろう。軽度から中等度のAD患者における比較対照臨床試験は、これまで伝統的に6ヶ月の期間であった。

治療については、二重盲検段階の後に、少なくとも6ヶ月間の安全性の長期経過観察が推奨される(セクション13参照)。有効性及び安全性の評価は、予想される医薬品の作用の速さと試験期間に応じて、定期的実施されるべきである。治療終了後、試験された薬物に適した期間、治療中止に関連する可能性のある有害事象に対して、患者の状態を追跡すべきである。

### 8.3.2. Disease modifying treatments 疾患修飾療法

薬理学的治療が根本的な病理学的または病態生理学的な進展を遅らせるとき、医薬品は疾患修飾性であるとみなすことができる。これは、臨床的徴候および症状の低下率が遅延することを示す結果によって、およびこれらの結果が適切に検証されたバイオマーカーに対する意味のある効果に関連するとき、これを実証することができる。そのようなバイオマーカーは、妥当な疾患モデルに基づいて根本的な疾患の推移の重要な病態生理学的側面を反映すべきである。

プラセボ対照試験は、疾患修飾医薬品が承認されていない限り必須となる。多くの国で、特に軽度から中等度のアルツハイマー病において、コリンエステラーゼ阻害剤またはメマンチンによる認知症の対症療法がケアの標準と考えられているため、これらの薬物の使用のための層別化は無作為に実施すべきである。

試験期間は治療目標に関連していなければならない。検証的試験の最小期間は、予想される進行速度および被験化合物の想定される活性（例えば、軽度から中等症およびADによるプロドロマルAD/ MCIの患者では、18ヶ月の最小期間が十分であると仮定されてきているが、いくつかの試験では、さらに長期間の試験が必要であったかもしれない。医薬品の作用機序によっては、介入のタイミングがアウトカムにとって重要な場合があり得る。疾患修飾試験においてADによるプロドロマル/MCI患者で有効性が実証されれば、疾患経過の後期（中等度または重度の認知症）で開始される治療についての情報を外挿することは困難であろう。理想的には、ADの連続体に沿った2つの異なる段階での2つの試験において、有効性が実証されるべきである。

疾患修飾の仮説は、治療群間の経時的な臨床症状の変化率の統計的比較（スロープ分析）と最も一致すると思われる。しかし、疾患の自然経過は、時間の経過全体を通じて線形モデルで近似され得ることは知られているが、介入すること（疾患を修飾する可能性がある）により臨床試験の状況において線形性の仮定が真実を維持するかどうか、および治療効果が治療コース全体にわたって一定であるかどうかは不明である。さらに、経時的に増加する薬理学的に可逆的な効果もこのようなアウトカムに至る可能性がある。結果として、臨床的に関連する効果を確立するために、並行群デザインにおける臨床的アウトカムを定期的に評価すべきである。

事前に特定されたエンドポイントにおける経時的な衰退率の低下は、モデルベース解析において複数の時点を合併して確立されると通常期待される。使用されるモデルおよび試験される仮説は正当の根拠を示さなければならない。（セクション11も参照）

このような試験は、遅発性の患者および早期に治療を開始した患者との間の臨床的な評価における相違が試験の初めから終わりまで維持されることを示す目的で、遅れた開始の段階で増強されるべきである。このデザインでは、追跡が短すぎると、曲線が実際にまだ一緒になっているときに差異を示す可能性があるため、フォローアップの長さや分析のパラメーターは重要である。

あるいは、可能性のある疾患修飾効果は、時間-事象アプローチによって対処することができ得る。症状が極小であり、時間経過を通じた変化を評価することが難しいかもしれないために、アウトカムの関連性を裏付けるために、早期の疾患段階で、臨床的に関連するエンドポイントについて自薦に特定された低下までの時間が好まれるかもしれない。問題の事象は、明確な臨床的な重要性のある事象（例えば認知症までの時間）でなければならず、評価尺度の低下（例えば、ADAS-cogの2ポイント低下）観点から単純に定義されるものであってはならない。患者がこの事象に到達すると予測される前の時間は実体のあるものでなければならない。

疾患修飾効果を確立するため記述されたアプローチは難点があり、プラセボ処置患者における改善の可能性、一般的に脱落率および欠測データにおける差異、治療遵守の乏しさ、疾病経過に伴う治療応答性の変化、時間経過についてエンドポイントの感度、等々によってさらに妨害を受けるかもしれない。したがって、主要解析の選択、統計モデルの特定、並びに基礎となる仮定および要件の充足は、試験プロトコルにおいて詳細に根拠を述べるべきである。治療効果を示す解析と比較した推定の目標について異なる考慮が適用し得るであろう（セクション11参照）。

臨床的な衰退の遅延または遅延のエビデンスには、バイオマーカー・プログラムによって示されるように、脳の神経変性の進行の遅延の証拠が伴わなければならない。

現在、バイオマーカーはアウトカムパラメーターとして検証されていないため、標的関与だけでなく、下流の疾患メカニズムに対する影響に対してこれらのバイオマーカー示していることに重点が与えられるだろうが、バイオマーカーの選択および分析のタイプは未解決のままである。

関連するバイオマーカーの変化の解釈が不明な場合は、上記に示唆されているような革新的な試験デザインによって裏付けされた疾患経過の変化のエビデンスが適切な解析法と共に、代替的な治療目標として受け入れられる可能性がある（セクション4.2.1参照）。

#### 8.3.2.1. Combination of disease modifying treatments 疾患修飾療法の組み合わせ

ADの病態生理学は多因子性になり得る複数の経路を含むので、相補的な作用機序と疾患修飾療法との組み合わせが重要な治療的役割を有することが予想され得る。2種の疾患修飾性薬剤を組み合わせる場合、標的とする作用機序について

ておよび各薬物に対し独立して臨床的な有効性について各薬物の寄与を示すことが従来必要であった。典型的には、これは、組み合わせを2種の単独療法群とおよび適切な場合にはプラセボ群と比較する試験を必要としたであろう。しかし、長期の試験期間にわたって各群で必要とされる膨大な標本集団サイズのために、完全実施要因デザインが疾患修正療法に対して困難であることが認識されている。単剤療法群の除外は、科学的に正当性を示す必要があり、そのアプローチの適切性は条件ごとに慎重に評価される。これらの戦略は新しいものであるから、科学的な助言が推奨される。

## 9. Development strategies for disease prevention 疾病予防に対する開発戦略

認知症における一次予防の全般的な目標は、標的集団における疾患の発症率を低減することである。二次予防の目標は、発症前状態の疾患が後のより兆候が出現する段階に進行することから予防することである。

遺伝子マーカー（例えば、APO $\epsilon$  4状態、セクション6参照；常染色体優性変異についてはセクション5.1を参照）、バイオマーカー（例えば、A $\beta$ およびタウCSF測定値、PETにおけるアミロイドまたはタウトレーサーの蓄積など）または環境リスク因子（例えば、血管または代謝）に基づいて、予防的試験のための集団を補強することができる。

ADは多因子性疾患であるが、疾患の発症に対する各リスク因子の相対的な寄与はまだ確立されておらず、個人レベルで集団リスクを置き換えることは困難である。

数種類のRCTまたは前向きのコホート試験が進行中であり、間もなく予防試験のデザインについての新たな洞察を提示するであろう（例えば、カナダでのEPAD、PREVENT-AlzheimerおよびPROMoTEおよびオーストラリアのAIBL）。

FINGER試験（Ngandu et al., 2015）からの最初の発見は、複数のリスク因子を同時に標的にすることは、認知において保護効果をもたらすことを示唆している。前症候性段階でADの根底にある疑わしい病態生理学的メカニズムを対象とする薬理的介入は、予防戦略のための妥当なアプローチであると考えられる。プラセボ対照試験は豊富な集団で実施すべきである。しかしながら、そのような早期段階でのプレクリニカルADの診断構造および疾患モデルは依然として検証される必要があり、個体間変動および他のリスク因子の進行速度への寄与を考慮する必要がある。

AD病理の蓄積および臨床症状の発症からの時間経過はまだ確立されておらず、脳の構造変化に対応して適応する能力は、個人（認知予備力）によって大きく異なり、あらゆる特定の患者において一日一日でさえも変化する。

これらの理由から、規制上の観点からは、バイオマーカーがまだ有効な代替エンドポイントとみなすことができないため、リスクのある集団における治療の主な目標は、依然として認知障害の予防のままとなっている。

予防試験には、膨大な標本と長期間の追跡が必要で、通常は少なくとも3年間である。しかし、予防的試験のための堅固な規制枠組みを提供する科学的情報がまだ不足しているため、確実な勧告はなにもなされていない、したがってこれを追求する場合には科学的勧告が推奨される。

## 10. Behavioural and Psychiatric Symptoms of Dementia 認知症の行動・心理症状

一般に、ADの対症療法は、興奮、攻撃的行動、無関心、精神病（妄想および幻覚）、抑うつ症状、不安および睡眠障害のような認知症の行動・心理症状（BPSD）の治療も含む。ADの正式な診断分類には含まれていないが、BPSDはADを有する患者の集団において非常に高い有病率であり、より進行した段階の認知症を有する患者における臨床的障害の重要な原因であり、特に家族や介護者に対する疾患およびストレスの負担増加に関連する。BPSDは本質的に変化し易く、疾患の経過に並行して変動し、「偽特異性」の問題が考慮されるべきである。認知症の進行段階では、興奮や攻撃のような行動症状の症状群がより一般的であるが、うつ病や無感情のような気分症状の症状群は初期段階でより一般的である。個別症状と症状群の凝集が経験的であるか生物学的な妥当性によって支持されるかは依然として確立されなければならないこととして残っている、したがってBPSDの状態における単一の症状または症状群を標的とする可能性は強い根拠によって正当化されなければならない、薬物の作用機序に依存するであろう。

### 10.1. Efficacy endpoints for behavioural and psychiatric symptoms of dementia 認知症の行動・心理症状の有効性評価項目

単独の適応症とみなされるためには、BPSDの対症療法を別の試験で扱うべきである。これには、疾患の特定の段階において試験される患者集団に対する信頼できる検証された評価尺度ツールが必要である。数種類の評価尺度は既に臨床試験で使用されており、標的症候および試験中の集団に基づいて選択されるべきである（セクション7参照）。認知症早期の行動や精神症状に対する感度の高いツールの開発が奨励されている。これらのドメインに対する感度を下げる影響を排除するために、これらの試験では、認知および機能を副次的評価項目として評価すべきである。BPSDは、認知および機能を主要アウトカムとして標的としている試験では副次的評価項目として評価することもできるが、単独の適応症候をこの場合に外挿することはあり得ない。

## 10.2. Design features for trials in behavioural and psychiatric symptoms of dementia 認知症の行動的および精神的症状における試験のためのデザイン特徴

2群のプラセボ対照試験がBPSDの評価において選択デザインとなるべきである。リスペリドンは、この高齢者において特別な安全性の懸念による持続的な侵襲となる短期間（6週間）治療に対してのみ認可されているにもかかわらず、新しい治験薬が非薬理学的および薬理的な治療で構成される治療法の基準の頂上で評価されることが認められている。さらに、環境は治療のアウトカムに強い影響を与える。治療法の標準は、施設間で非常に変化しやすく、臨床試験の状況で可能な限りばらつきを減らすためにすべての努力が行われなければならない。

ADの認知症段階におけるBPSDの対症療法については、8～12週間の1期間が推奨されるが、試験期間は症状およびその変動に依存し、試験期間が正当化されるべきである。治療は臨床現場では延長され、有効性の維持、リバウンド効果、中断時の現象および安全性に対処するためにはより長期のデータが必要である。この脆弱な集団で重大な安全性の問題が発生した場合、非盲検の拡大相では十分ではない可能性があり、この場合、並行群が必要となるであろう。

## 11. Statistical considerations 統計学的考察

### 11.1. Analyses aimed at demonstrating a treatment effect 治療効果を実証するための解析

欠測データの取り扱いを含む統計解析のための選択肢は、合意された推定目標に調整させる必要がある。主要な解析は、同じ推定目標に調整された感度分析を手段として試験され得る様々な仮定に関連するであろう。おそらく他の推定目標を目的とする補足解析も、試験データの解釈に役立つことができる。

重要な推定目標について調整した統計解析を裏付けるために関連するすべてのデータを収集するよう努めなければならない。治療中断や追加治療用量の使用など併存事象の発生は、死などの終末事象とは異なり、その変数がその後に評価できないことを意味するものではない。特に、併存事象の発生は、その後収集されるべく計画されたすべてのデータを「欠測している」とみなされるべきではないことを意味する。例えば、患者が治療を中止した後もデータ収集を継続するための推定する試みが要求される場合（無作為化治療の中止は、患者のフォローアップからの離脱と融合すべきではない）。特定のestimandに関して収集されるデータを特定している場合、要求されたデータの収集に失敗すると、後続する統計的推定に対する欠測データ問題を結果的にもたす。

試験を中断した患者に起因する欠測データの扱いは、アルツハイマー病の臨床試験において特に懸念事項であり、それは、他の条件で通常用いられていた数種のアプローチのとおりであり、悪化をたどる臨床的な経過を有する状態における問題を提示するものである。特に、欠測データを最終観測値で補完（LOCF）や欠測データをベースライン値で補完（BOCF）のような方法は、これらの単一補完方法として知られる限界のためにだけでなく、一般的にその条件が時間の経過と共に低下するため不適切である。これらのアプローチを用いることは、早期に中止する患者が継続した場合に達成されるよりも良好な値を有することによる可能性があるためであることを意味し、より多く、より早く中止することによる治療のえり好みで比較にバイアスをかけることになる。

反復測定混合効果モデル（MMRM）アプローチは、治療を中止した患者の観察されていない（欠測した）反応をモデル化するために治療を継続患者の所見を利用することに基づいて実施される場合には疑わしい。即ちその場合、割り付けられた治療の中止に関係なく推定目標は治療効果となっている。類似して、勾配に基づく解析はまた、以前のように患者が中断した後に同じ勾配を取ると想定した場合、早期中止の存在で問題となる。

プラセボ治療患者の情報に基づくモデリングは一般的にはより適切であると思われるが、治療の中断があっても継続している患者に基づいて試験治療モデルに割り付けられた患者は、推定目標に依存してより適切かもしれない。どちらのアプローチにおいても、付随する仮定は、感度分析によって取り扱われなければならないだろう。

他の解析アプローチは、欠測したデータを処理するだけでなく、治療の中止または追加の薬物の使用の影響を変えることも考えられる。具体的には、これらの併発事象は、レスポンス解析を形成するために変数と統合されてもよいかもしれない。ある程度の臨床的反応（例えば、悪化しない）の患者および追加の薬物の使用のない患者の割合に対する治療効果の推定目標とする。これらは、副次的または主要解析のための基礎となる可能性がある。

ランクベース解析も可能であり得るが、その場合、患者は、変数の結果に基づいて、特定された併発事象（例えば、非試験的対症薬物療法のタイミング、治療中断のタイミング）に関する状態に即して順位付けされる。このようなアプローチは、治療効果の大きさの有用な推定値を提供しない可能性があるという点で限定的であるが、代替方法使用に由来する推定によって、群間に統計的に有意な差が存在することを証明するために使用され得るかもしれない。

肯定的な結果が失われる前に欠損データを処理するためのデータの補完またはモデリングに関する仮定がすでに違反しているかもしれない程度を探るtipping point解析を、欠測データの処理に対する結果がどれほど堅牢であるかを示す感度分析として実施することが可能であろう。



どのような選択をしても、プロトコールでは事前特定し、完全に正当な根拠を示すことが必須である。

## 11.2. Additional analyses aimed at demonstrating disease modifying properties of a treatment

### 治療の疾患修飾特性を実証することを目的とした追加解析

治療効果を立証し、推定した上で、治療効果の理論的性質を確立するため、具体的には臨床データを介して疾患修飾効果を立証するために、推定標的および解析方法に関する異なる考察が適用される可能性がある。これは、関連するバイオマーカーについて作用機序および長期的影響の理解を補完する補足的な行使である。

このことの一例は、目的が、開始遅延デザイン試験の第2段階の分析のような、治療が（むしろ症状ではなく）疾患修飾であることを示すときである。ここでは経験は非常に限られており、関連するestimandは慎重な反映を必要とする。治療の理論的性質は、関連するestimandがすべての患者が治療を遵守していたことを通じて最良の試験がなされるだろう。このような状況では、治療を継続する同じ治療群の患者に基づく解析に対するMMRM型アプローチの使用は、slope解析の他の形と同様に正当化され得る。無作為化された治療の中止後の悲観的データの帰属解析、例えば、プラセボのデータに基づく、この推定の目標には適切ではないだろう。

(筆者注：MMRM: Mixed effect Models for Repeated Measures)

承認取得を求めている疾患修飾薬については、一つの場合は、異なるスロープを示すことによってその効果は疾患を変化させているものであることを正当化するために、無作為化されたプラセボ対照試験は、セクション11.1に概説されているように、estimandを用いて治療効果を検定するために最初に解析され、次いでまたMMRM型アプローチを用いて解析する場合を想定することができるだろう。

## 12. Studies in special populations 特定の集団における研究

試験された診断実態に応じて、異なる年齢層が必要とされることもるだろう。例えば、ADを有する高齢と超高齢の患者の比較。妥当な数の高齢患者（それぞれ、> 65歳、> 75歳、および> 85歳）を治療の検証試験に含めるべきである。（主要な）試験に含まれる75歳以上の高齢者の被験者の数は、この集団の有効性と安全性の両方を評価するために十分であるべきである。対象集団は、年齢および併存疾患に関連して標的集団を反映するべきである。

## 13. Safety evaluations 安全性評価

一般的には、ICH E1の内容を考慮する必要がある。

特定された有害事象は、治療期間、適用された用量、回復時間、特に異なる年齢群（例えば、高齢および最高齢の患者）および他の関連する変数に関して特徴付けられるべきである。

臨床所見は、適切な臨床検査および電気生理学的記録（例えば、心電図）によって補足されるべきである。

臨床試験の過程で発生するすべての有害事象は、重篤な副作用事象、中止につながる有害事象、および致命的なアウトカムの別個の解析によって完全に文書（音声・写真・映像）で記録しなければならない。

明確な受容体部位あるいは酵素における作用に依存して、試験が実施されている薬物の種類に特有である潜在的悪影響を評価するために、特別な努力がなされなければならない。例えば、コリンエステラーゼ阻害剤のコリン様作用。

出血（ARIA-H）、炎症および/または浮腫（ARIA-E）の徴候およびBACE阻害剤の皮膚検査のような、アミロイド関連画像異常（ARIA）のモニタリングにはMRIが必要である。（訳者注：BACE阻害剤は害アミロイド前駆体タンパク質のβサイト切断酵素BACEを阻害する。）

短期間の試験の後、治療には少なくとも6ヶ月のフォローアップが推奨される。このことは、レスポンスとみなされ、治療を継続することを望んでいる患者において、盲検を解除した拡大試験によって達成することができる。倫理上の問題に適切に対応することに加えて、これは薬物の中／長期の安全性に関するデータを蓄積し、対症的な効果の最大の持続時間を推定することを可能にする。

### 13.1. Neurological adverse events 神経学的有害事象

神経学的有害事象の発生や悪化、特に脳血管イベント、錐体外路症状、失見当識、更なる歩行障害の進行、発作の発症、脳症などに対して、特に注意を払うべきである。作用機作と標的分子への結合に基づいて特異的な神経学的有害事象が発生するかもしれないため特別な監視が必要である。β-アミロイドの断片を標的とするモノクローナル抗体による治療は、薬物の活性、薬物の標的、用量、および患者の特性（APO ε 4の状態またはその他）に依存して、様々な程度および頻度のアミロイド関連画像異常（ARIA）を引き起こすことが示されてきている。

抗体の性質および特異的結合特性に応じて、ARIA-Eの危険性は低いかもしれない。

これらの事象の臨床的意義は未だ確立されていないので、MRIモニタリングが必須である探索的試験実施期間中に、βアミロイド断片を標的にしている抗体に対するリスク管理計画（RMP）または単純なモニタリングが必要かどうかについて

の情報が収集されなければならない。また、試験薬物の中止の影響を体系的にモニターしなければならない。

### **13.2. Psychiatric adverse events 精神医学的有害事象**

幻覚、他の情動の兆候および症状または精神病的な障害の発生には特に注意を払うべきである。試験薬物の薬力学的プロファイルに応じて、神経行動異常、特に見当識障害、興奮および攻撃的行動が記録されるべきである。

#### **過剰投与及び自殺**

作用機序に応じて、意図された治療計画、過剰摂取のリスクおよび影響を研究すべきである。

試験薬物が自殺思考および行動を引き起こす可能性は、検証された評価尺度（例えば、自殺思考のInterSePT尺度、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）または他の検証された評価尺度）を用いて体系的に評価されるべきである。自殺行為の尺度（自殺念慮から自殺までの）が提示されるべきであり、用量、治療期間およびその他の寄与因子に関連するあらゆる影響力の分析が評価されなければならない。自殺患者の供述や行動を物語った要約が提供されるべきである。

### **13.3. Cardiovascular adverse events 心臓血管系有害事象**

医療用薬物の薬力学的プロファイルに応じて、心血管系に対するその影響、例えば、起立性低血圧の発生、不整脈を誘発する可能性、または心筋梗塞のリスクの増加がモニターされるべきである。

### **13.4. Long-term safety 長期間の安全性**

総合的な臨床の経験には、一般的に大規模かつ代表的な患者群のデータが含まれていなければならない（暴露集団に関するECガイドライン参照）が、長期間の安全性は認知症の明らかなサブタイプでは異なるかもしれないことが考慮されるべきである。例えば、AD対VADおよびPDDおよび異なる年齢群（より若年者に対する高齢および超高齢者）。症状のない段階で長年治療される可能性のある早期疾患段階（プレクリニカル、プロドロマル）の患者集団には特別な配慮が必要であるが、特定の有害反応がはっきり解るかもしれない。

死亡率への影響は、無症状の段階での患者集団に対する特に長期間の基準についてモニターされるべきである。これは、リスクの最小化とリスク管理計画を実施することにより、市販後に行われるであろう。

## Definitions 定義

### **International Working Group (IWG) criteria 国際ワーキンググループ (IWG) 規準**

#### a) *Prodromal AD* プロドロマルAD

Predementia AD is represented by prodromal AD, with episodic memory impairment that is insufficient to disrupt the performance of accustomed instrumental activities of daily living (IADL).  
慣れた道具的日常生活動作能力 (IADL) 実行に支障きたすほど十分ではないエピソード記憶障害を有する認知障害前ADをプロドロマルADという。

#### b) *AD dementia* AD認知症

Indicates that episodic memory loss and other cognitive symptoms are sufficient to interfere with the usual performance of IADL  
エピソード記憶消失及び他の認知症状はIADLの通常の実行能力を十分に障害する。

#### c) *Preclinical AD* 非臨床AD

Refers to the stage of AD that is not clinically expressed; that is, although the molecular pathology of AD is present in the brain, symptoms are absent. The use of the preclinical AD definition signifies that this stage can only be detected by AD biomarkers, and not by currently available clinical methods. They are further subdivided in  
臨床的に表現されないADのステージをいう。すなわち、ADの分子病理学所見は脳に存在するが、症状は存在しない。それはさらに小分類される。

1. Asymptomatic at risk: cognitively normal individual with evidence of AD molecular pathology. It is not known whether progression to symptomatic AD will occur.  
リスクについて無症状：ADの分子病理学証拠を有する認知機能正常の個人。それは症候性AD進行が発現するかどうかは不明である。
2. Presymptomatic AD: individuals with autosomal dominant gene mutations which almost certainly will develop the disease.  
前症候性AD:ほとんど確実にAD発症に至る常染色体優性の遺伝子を有する個人。

## **IWG-2 criteria for typical AD (A plus B at any stage) 典型的 AD (あらゆるステージにおいて A と B 合併) に対する IWG-2 の基準**

### **A Specific clinical phenotype 特定の臨床的表現型**

- Presence of an early and significant episodic memory impairment (isolated or associated with other cognitive or behavioural changes that are suggestive of a mild cognitive impairment or of a dementia syndrome) that includes the following features:  
以下の特徴を含む早期かつ重大なエピソード記憶障害 (軽度認知障害または認知症の症候示唆する単独のあるいは他の認知機能または行動変化と関連した) :
  - Gradual and progressive change in memory function reported by patient or informant over more than 6 months  
6か月以上患者本人または情報提供者によって報告される緩徐かつ進行性の記憶機能の変化
  - Objective evidence of an amnesic syndrome of the hippocampal type, based on significantly impaired performance on an episodic memory test with established specificity for AD, such as cued recall with control of encoding test  
符号化の調整による手がかり再生検査のようなADの確立した特異性を有するエピソード記憶について明らかに障害された能力に基づいて、海馬の健忘症候群の客観的エビデンス

## **B In-vivo evidence of Alzheimer's pathology (one of the following) アルツハイマー病理の生体内のエビデンス（以下の一つ）**

- Decrease A $\beta$ 1-42 together with increased T-tau or P-tau in CSF  
脳髄液中のT-tauまたはP-tauの上昇を伴うアミロイド $\beta$  1-42の減少
- Increased tracer retention on amyloid PET  
アミロイドPETにおける上昇したトレーサーの滞留
- Alzheimer's disease Autosomal dominant mutation present (in PSEN1, PSEN2, or APP)  
アルツハイマー病常染色体優性変異の存在（PSEN1, PSEN2, 又はAPP）

## **IWG-2 criteria for atypical AD (A plus B at any stage) 非典型的 AD（あらゆるステージにおいて A と B 合併）に対する IWG-2 の基準**

### **A Specific clinical phenotype (one of the following) 特異的臨床上的の表現型（以下の一つ）**

- Posterior variant of AD (including)
  - An occipitotemporal variant defined by the presence of an early, predominant, and progressive impairment of visuo-perceptive functions or of visual identification of objects, symbols, words or faces  
視覚野機能障害、あるいは対象物、シンボル、文字または顔の視覚認識の早期の、顕著な、並びに進行性の障害の存在によって定義される後側頭葉変性
  - A biparietal variant defined by the presence of early, predominant, and progressive difficulty with visuospatial function, features of Gerstmann syndrome, of Balint syndrome, limb apraxia or neglect  
視覚空間認識機能、ゲルトスマン症候群、バリント症候群、四肢の失行または空間無視を伴う早期の、顕著な、並びに進行性の障害によって定義される両側頭葉の変性
- Logopenic variant of AD defined by the presence of an Early, predominant, and progressive impairment of single word retrieval and in repetition of sentences, in the context of spared semantic, syntactic, and motor speech abilities  
単語想起障害、反復言語、語義の外れた文脈、統語障害、及び運動性言語能力における、早期の、顕著な、並びに進行性の障害によって定義されるADのロゴペニック型変性
- Frontal variant of AD defined by the presence of early, predominant, and progressive behavioural changes including association of primary apathy or behavioural disinhibition, or predominant executive dysfunction on cognitive testing  
原発性無関心又は脱抑制、あるいは認知検査における顕著な実行機能不全を含む、早期の、顕著な、及び進行性の行動変化によって定義されるADの前頭葉変性
- Down's syndrome variant of AD defined by the occurrence of a dementia characterised by early behavioural changes and executive dysfunction in people with Down's syndrome  
ダウン症候群を有する人での早期の行動変化及び実行機能不全で特徴づけられる認知症の発現によって定義されるADのダウン症候群変性

### **B In-vivo evidence of Alzheimer's pathology (one of the following) アルツハイマーの病理の生体内エビデンス（以下の一つ）**

- Decrease A $\beta$ 1-42 together with increased T-tau or P-tau in CSF  
脳脊髄液中のT-tauまたはP-tauの上昇を伴うアミロイド $\beta$  1-42の減少
- Increased tracer retention on amyloid PET  
アミロイドPETにおける上昇したトレーサーの滞留
- Alzheimer's disease Autosomal dominant mutation present (in PSEN1, PSEN2, or APP)  
アルツハイマー病常染色体優性変異の存在（PSEN1, PSEN2, 又はAPP）

## IWG-2 criteria for mixed AD (A plus B) 混合型 AD (A と B 合併) IWG-2 の基準

### A Clinical and biomarker evidence of AD (both are required) AD の臨床的及びバイオマーカーエビデンス (両方必要)

- Amnestic syndrome of the hippocampal type or one of the clinical phenotypes of atypical AD  
海馬型の健忘症候群または非定型的ADの臨床的表現型
- Decrease A $\beta$ 1-42 together with increased T-tau or P-tau in CSF, or increased tracer retention in amyloid PET  
脳脊髄液中のTタウまたはPタウの上昇を伴うアミロイド $\beta$  1-42の減少、又はアミロイドPETにおける上昇したトレーサーの滞留

### B Clinical and biomarker evidence of mixed pathology 混合病理の臨床的及びバイオマーカーエビデンス

*For cerebrovascular disease (both are required) 脳血管疾患に対して (両者必要)*

- Documented history of stroke of focal neurological features, or both  
限局性の神経学的特徴の脳卒中の既往記録、又は両者
- MRI evidence of one or more of the following corresponding vascular lesions, small vessel disease, strategic lacunar infarcts, or cerebral haemorrhages  
以下の血管系病変部位に対応した1カ所以上のMRIエビデンス；小血管の疾病、戦略的な部位のラクナ梗塞、又は脳出血

*For Lewy body disease (both are required) レビー小体病に対して (両者必要)*

- One of the following: extrapyramidal signs, early hallucinations, or cognitive fluctuations  
以下の一つ：錐体外路徴候、早期の幻覚症、又は認知能の変動（浮動性認知能）
- Abnormal dopamine transporter PET scan  
異常なドーパミントランスポーターのPETスキャン画像

## National Institute on Aging - Alzheimer Association (NIA-AA) criteria 国立加齢研究所-アルツハイマー協会 (NIA-AA) 基準

### a) Preclinical AD プレクリニカル AD

requires in vivo molecular biomarkers of AD are present, but clinical symptoms are absent.  
臨床的症狀は存在しないが、ADの分子バイオマーカーの存在を必要とする。

### b) MCI due to AD ADによる軽度認知機能障害 (MCI)

requires evidence of intra-individual decline, manifested by  
以下によって症状がみられる個人内の低下のエビデンスを必要とする。

a. A change in cognition from previously attained levels, as noted by self- or informant report and/or the judgment of a clinician.

自己または介助者及びまたは臨床医の診断によって示された認知能力において以前に達成したレベルからの変化

b. Impaired cognition in at least one domain (but not necessarily episodic memory) relative to age- and education-matched normative values; impairment in more than one cognitive domain is permissible. 年齢-学歴を適合させた基準値と関連する少なくとも一つのドメイン（しかしエピソード記憶は不必要）における認知障害；2つ以上の認知ドメインは許容される

c. Preserved independence in functional abilities, although the criteria also accept 'mild problems' in

performing IADL even when this is only with assistance (i.e. rather than insisting on independence, the criteria now allow for mild dependence due to functional loss).

本基準はたとえ介助によってのみ IADL を実行しているときの「軽度の障害」も受け入れるけれども、機能的な能力において維持された自立（すなわち、独立性を視聴するよりもむしろ、本基準では機能消失による軽度の依存についてここでは許容している。）

d. No dementia, which nominally is a function of c (above).

非認知症、形式的には上記 C の 1 機能

e. A clinical presentation consistent with the phenotype of AD in the absence of other potentially dementing disorders. Increased diagnostic confidence may be suggested by

他の可能性のある認知性の疾患が存在しないときに AD の表現型と一致する臨床症状。診断上の信頼性の増強は以下によって示唆され得る：

(1) Optimal: A positive A $\beta$  biomarker and a positive degeneration biomarker

最適：A $\beta$  バイオマーカー陽性及び変性バイオマーカー陽性

(2) Less optimal:

最適ではない：

(a) A positive A $\beta$  biomarker without a degeneration biomarker

変性バイオマーカーを有しない A $\beta$  バイオマーカー陽性

(b) A positive degeneration biomarker without testing for A $\beta$  biomarkers

A $\beta$  バイオマーカーに対する検査なし変性バイオマーカー陽性

c) AD dementia

AD 認知症

requires 以下を必要とする：

a. The presence of dementia, as determined by intra-individual decline in cognition and function.

認知及び機能において個人内の低下によって決定された認知症の存在

b. Insidious onset and progressive cognitive decline.

潜行性の発症及び進行性の認知能の低下

c. Impairment in two or more cognitive domains; although an amnesic presentation is most common, the criteria allow for diagnosis based on non-amnesic presentations (e.g. impairment in executive function and visuospatial abilities).

2 種以上の認知ドメインの障害；健忘性の症状が最も一般的であるが、本基準は日健忘性の症状に基づく診断を許容している（例えば、実行機能及び空間視覚能の障害）

d. Absence of prominent features associated with other dementing disorders.

他の認知症を示す疾患に関連する顕著な特徴が存在しないこと

e. Increased diagnostic confidence may be suggested by the biomarker algorithm discussed in the MCI due to AD section above.

増強される診断の信頼性は、上記の AD による MCI セクションで考察したバイオマーカーのアルゴリズムによって示唆され得る

## Towards a unified conception of preclinical AD (Dubois 2016)

Proposed definition	NIA-AA, 2011	IWG-2, 2014	Proposed criteria, 2016
AD starts			
With the first brain lesion	+		
With the first symptom of AD		+	
When there is evidence of A $\beta$ and Tau pathology			+
Preclinical AD can be detected in asymptomatic individuals			
When there is evidence of A $\beta$ pathology	+ (stage 1)	+ (PET)	
When there is evidence of A $\beta$ and Tau pathology	+ (stage 2)*	+ (CSF)	+
Asymptomatic at risk for AD can be detected in cognitively normal individuals			
When there is evidence of A $\beta$ pathology ("Asymptomatic A+") OR evidence of Tau pathology ("Asymptomatic T+")			+

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; NIA-AA, National Institute on Aging/Alzheimer Association; IWG, international working group.

NOTE. The criteria now stipulate that the A $\beta$ + group (A+) is asymptomatic at risk for AD, whereas the A $\beta$ +/Tau+ group (A+, T+) is considered as having preclinical AD.

\*In the NIA-AA criteria, markers on neurodegeneration (i.e., brain atrophy on MRI or hypo-metabolism on FDG PET) were also considered instead of tau markers to diagnose preclinical AD.

## Comparison IWG and NIA-AA criteria for clinical diagnosis of Alzheimer's disease (Morris 2014)

### Similarities

Incorporate biomarkers for AD into the diagnostic process

Move towards an aetiological diagnosis for MCI

'Prodromal AD' (IWG)

'MCI due to AD' (NIA-AA)

### Differences

IWG	NIA-AA
'AD' refers only to symptomatic stage	'AD' refers to the pathologic process, whether asymptomatic or symptomatic
Replace 'MCI' with 'Prodromal AD'	Retain 'MCI'
Requires objective impairment in memory	Subjective and/or objective impairment in memory and/or nonmemory domains
Biomarker abnormalities required for diagnosis	Biomarker abnormalities support diagnosis but not required

DuBois B *et al. Lancet Neurol* 2010; 9:1118–1127; McKhann GM *et al. Alzheimer's & Dementia* 2011; 7:263–29; Albert M *et al. Alzheimers & Dementia* 2011; 7:270–279; Sperling R *et al. Alzheimer's & Dementia* 2011; 7:280–292.

## DSM-5

### Major and Mild Neurocognitive Disorders

#### Major Neurocognitive Disorder

##### Diagnostic Criteria

A. Evidence of significant cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual-motor, or social cognition) based on:

1. Concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a significant decline in cognitive function; and

2. A substantial impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.
- B. The cognitive deficits interfere with independence in everyday activities (i.e., at a minimum, requiring assistance with complex instrumental activities of daily living such as paying bills or managing medications).
- C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium.
- D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia).

*Specify whether due to:*

Alzheimer's disease

Frontotemporal lobar degeneration

Lewy body disease

Vascular disease

Traumatic brain injury

Substance/medication use

HIV infection

Prion disease

Parkinson's disease

Huntington's disease

Another medical condition

Multiple etiologies

Unspecified

## **Mild Neurocognitive Disorder**

### Diagnostic Criteria

A. Evidence of modest cognitive decline from a previous level of performance in one or more cognitive domains (complex attention, executive function, learning and memory, language, perceptual motor, or social cognition) based on:

1. Concern of the individual, a knowledgeable informant, or the clinician that there has been a mild decline in cognitive function; and

2. A modest impairment in cognitive performance, preferably documented by standardized neuropsychological testing or, in its absence, another quantified clinical assessment.

B. The cognitive deficits do not interfere with capacity for independence in everyday activities (i.e., complex instrumental activities of daily living such as paying bills or managing medications are preserved, but greater effort, compensatory strategies, or accommodation may be required).

C. The cognitive deficits do not occur exclusively in the context of a delirium.

D. The cognitive deficits are not better explained by another mental disorder (e.g., major depressive disorder, schizophrenia).

*Specify whether due to:*

Alzheimer's disease

Frontotemporal lobar degeneration



Lewy body disease  
Vascular disease  
Traumatic brain injury  
Substance/medication use  
HIV infection  
Prion disease  
Parkinson's disease  
Huntington's disease  
Another medical condition  
Multiple etiologies  
Unspecified

## **Major or Mild Neurocognitive Disorder Due to Alzheimer's Disease**

### ***Diagnostic Criteria***

- A. The criteria are met for major or mild neurocognitive disorder.
- B. There is insidious onset and gradual progression of impairment in one or more cognitive domains (for major neurocognitive disorder, at least two domains must be impaired).
- C. Criteria are met for either probable or possible Alzheimer's disease as follows:

### ***For major neurocognitive disorder:***

**Probable Alzheimer's disease** is diagnosed if either of the following is present; otherwise, **possible Alzheimer's disease** should be diagnosed.

1. Evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from family history or genetic testing.
2. All three of the following are present:
  - a. Clear evidence of decline in memory and learning and at least one other cognitive domain (based on detailed history or serial neuropsychological testing).
  - b. Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus.
  - c. No evidence of mixed etiology (i.e., absence of other neurodegenerative or cerebrovascular disease, or another neurological, mental, or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline).

### ***For mild neurocognitive disorder:***

**Probable Alzheimer's disease** is diagnosed if there is evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from either genetic testing or family history.

**Possible Alzheimer's disease** is diagnosed if there is no evidence of a causative Alzheimer's disease genetic mutation from either genetic testing or family history, and all three of the following are present:

1. Clear evidence of decline in memory and learning.
  2. Steadily progressive, gradual decline in cognition, without extended plateaus.
  3. No evidence of mixed etiology (i.e., absence of other neurodegenerative or cerebrovascular disease, or another neurological or systemic disease or condition likely contributing to cognitive decline).
- D. The disturbance is not better explained by cerebrovascular disease, another neurodegenerative disease, the effects of a substance, or another mental, neurological, or systemic disorder.

## 14. References

- Albert MS et al., 'The diagnosis of mild cognitive impairment due to 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(3): 270-279.
- Alzheimer's Association, 'Alzheimer's Association Report – 2014 Alzheimer's disease facts and figures.' *Alzheimers Dement*, 2014, 10: e47-e92.
- Amur S et al., 'Biomarker Qualification: Toward a Multiple Stakeholder Framework for Biomarker Development, Regulatory Acceptance, and Utilization.', *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2015, 98(1): 34-46.
- Ballard C et al., 'Alzheimer's disease.', *Lancet*, 2011, 377(9770): 1019-1031.
- Bateman RJ et al., 'Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease', *N Engl J Med*, 2012, 367:795-804.
- Bittner T et al., 'Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of  $\beta$ -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid.', *Alzheimers Dement*. 2016 May; 12(5):517-26
- Blennow K et al., 'Biomarkers in Amyloid- $\beta$  Immunotherapy Trials in Alzheimer's Disease.', *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 189-201.
- Broich K et al., 'Biomarkers in clinical trials for neurodegenerative diseases: Regulatory perspectives and requirements.' *Progress in Neurobiology*, 2011, 95: 498-500.
- Burnham SC et al., 'Novel Statistically-Derived Composite Measures for Assessing the Efficacy of Disease-Modifying Therapies in Prodromal Alzheimer's Disease Trials: An AIBL Study.', *Journal of Alzheimer's disease*, 2015, 46(4): 1079-89.
- Carillo MC et al., 'New and different approaches needed for the design and execution of Alzheimer's clinical trials.', *Alzheimers Dement*, 2013, 9 (4): 436-437.
- Cavedo E et al., 'The road ahead to cure Alzheimer's Disease: Development of biological markers and neuroimaging methods for prevention trials across all stages and target populations.', *J Prevention Alzheimer's Disease*, 2014, Dec; 1(3): 181-202
- Cedarbaum JM et al., 'Rationale for use of the Clinical Dementia Rating Sum Boxes as primary outcome measure for Alzheimer's disease clinical trials.', *Alzheimers Dement*, 2013, Feb;9(1 Suppl):S45-55.
- Chare L et al., 'New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications.', *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85: 866-871.
- Coley N et al., 'Suitability of the Clinical Dementia Rating Sum Boxes as single primary endpoint for Alzheimer's disease trials', *Alzheimers Dement*, 2011, 7: 602-610.
- Cortes-Blanco A et al., 'Florbetapir (18F) for Brain Amyloid Imaging - Highlights on the European marketing Approval', *Alzheimers Dement*, 2014 pii: S1552-5260(13)02842-2.
- Cummings JL, 'Alzheimer's disease clinical trials: changing the paradigm.', *Curr Psychiatry Rep*, 2011, 13: 437-442.
- de Souza L et al., 'Biological markers of Alzheimer's disease.', *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72: 227-31.
- De Strooper B et al., 'The Cellular Phase of Alzheimer's Disease.', 2016, *Cell*, 164(4): 603-615.
- Doody RS et al., 'Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease', *N Engl J Med*, 2014, 370:311-21.
- Donohue MC et al., 'The Preclinical Alzheimer Cognitive Composite Measuring Amyloid-Related Decline', *JAMA Neurol*, 2014, Aug;71(8):961-70.
- Dubois B et al., 'Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.', *Alzheimer's & dementia*, 2016, 12(3): 292-323.
- Dubois B et al., 'Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria.' *Lancet*

Neurol, 2014, 13 (6): 614-629.

Dubois Bet al., 'Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon.', *Lancet Neurol* 2010, 9(11): 1118-1127.

Dubois B et al., 'Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria.', *Lancet Neurol*, 2007 6(8): 734-746.

Fargo K et al., 'Alzheimer's Association Report – 2014 Alzheimer's disease facts and figures'. *Alzheimers Dement*, 2014 e47-e97.

Feldman HH et al., 'Alzheimer's disease research and development: a call for a new research roadmap', *Ann N Y Acad Sci*, 2014, Apr;1313:1-16.

Fleisher AS et al., 'Associations between biomarkers and age in the Presenilin 1 E280A Autosomal Dominant Alzheimer Disease Kindred A Cross-sectional study.', *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 316-324

Fiandaca MS et al., 'Identification of preclinical Alzheimer's disease by a profile of pathogenic proteins in neurally derived blood exosomes: A case-control study.', *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6): 600-607.

Genin E et al., 'APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance.', *Molecular Psychiatry*, 2011, 16(9): 903-907.

Gorelick PB et al., 'Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association.', *Stroke*, 2011, 42 (9): 2672-2713.

Gorno-Tempini ML et al., 'Classification of primary progressive aphasia and its variants.', *Neurology*, 2011, 76: 106-1014.

Gray JA et al., 'The need for thorough phase II studies in medicines development for Alzheimer's disease.' *Alzheimer's Research and Therapy*, 2015, 7:67

Haas C, 'Strategies, Development, and Pitfalls of Therapeutic Options for Alzheimer's Disease.', *J Alzh Disease*, 2012, 28: 241-281.

Haas M et al., 'The European medicines Agency's strategies to meet the challenges of Alzheimer disease.', *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14 221-222

Hampel Het al., 'Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives.', *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(7): 560-574.

Hampel H et al., 'Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials.', *Progress in Neurobiology*, 2011, 95: 579-593.

Huang Y et al., 'Development of a straightforward and sensitive scale for MCI and early AD clinical trials.', *Alzheimers Dement*, 2015, Apr;11(4):404-14.

Isaac M et al., 'Qualification opinion of novel methodologies in the prodementia stage of Alzheimer's disease: Cerebro-spinal-fluid related biomarkers for drugs affecting amyloid burden - Regulatory considerations by European Medicines Agency focusing in improving benefit/risk in regulatory trials.', *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(11): 781-788.

Jack CR et al., 'Shapes of trajectories of five major biomarkers of Alzheimer's Disease.', *Arch Neurol*, 2012, 69 (7): 856-867.

Jack CR et al., 'Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers', *Lancet Neurol*, 2013, 12(2):207-16.

Jekel K et al., 'Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review', *Alzheimers Res Ther*. 2015, Mar 18;7(1):17.

Jellinger KA et al., 'Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study.' *Acta Neuropathol*. 2010; 119: 421-33

Karin A et al., 'Psychometric evaluation of ADAS-Cog and NTB for measuring drug response', *Acta Neurol Scand*. 2014 Feb;129(2):114-22.

Karran E et al., 'Anti-amyloid Therapy for Alzheimer's Disease – Are We on the Right Road?', *N Engl J Med*, 2014, 370: 377-378.

Karran E et al., 'A critique of the drug discovery and Phase 3 clinical programs targeting the amyloid hypothesis for Alzheimer Disease.', *Ann Neurol*, 2014, 76: 185-205.

Karran E and De Strooper B, 'The amyloid cascade hypothesis: are we poised for success or failure?', *Journal of Neurochemistry*, 2016, 139 Suppl 2: 237-252.

Kester MI et al., 'Serial CSF sampling in Alzheimer's disease: specific versus non-specific markers.' *Neurobiol Aging* 2011 33 (8): 1591-1598.

Klunk WE, 'Amyloid imaging as a biomarker for cerebral  $\beta$ -amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia.', *Neurobiol Aging*, 2011, 32 (Suppl. 1): S20-S36.

Kozauer N et al., 'Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease.', *N Engl J Med*, 2013, 368 (13): 1169-1171.

Landau SM et al., 'Comparing PET imaging and CSF measurements of A $\beta$ .' *Ann Neurol*, 2013, Dec; 74(6): 826-36.

Landau SM et al., 'Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers.', *European Journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2014, 41(7): 1398-407.

Langbaum JB et al., 'An empirically derived composite cognitive test score with improved power to track and evaluate treatments for preclinical Alzheimer's disease.', *Alzheimer's Dement*, 2014, Apr 18. pii: S1552-5260(14)00063-6.

Lim YY et al., 'APOE  $\epsilon$ 4 moderates amyloid-related memory decline in preclinical Alzheimer's disease.', *Neurobiology of aging*, 2015, 36(3): 1239-44.

Lim YY et al., 'Sensitivity of composite scores to amyloid burden in preclinical Alzheimer's disease: Introducing the Z-scores of Attention, Verbal fluency, and Episodic memory for Nondemented older adults composite score.', *Alzheimer's Dement*, 2016, 2: 19-26

Mackenzie IR et al., 'Nomenclature and nosology for neuropathological subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update', *Acta Neuropathol*, 2010, 119: 1-4.

Mangialasche F et al., 'Alzheimer's disease: clinical trials and drug development.', *Lancet Neurol*, 2010, 9: 702-716 179.

Manolis E et al., 'New pathway for qualification of novel methodologies in the European Medicines Agency.', *Proteomics Clin Appl*, 2011, 5(5-6): 248-255.

Mapstone M et al., 'Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults', *Nat Med.*, 2014, Apr; 20(4): 415-8.

McEvoy LK et al., 'Biomarkers for the clinical evaluation of the cognitively impaired elderly: amyloid is not enough', *Imaging Med*, 2012, 4 (3): 343-357.

McKeith IG et al., 'Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium.', *Neurology*, 2005, Dec 27; 65(12): 1863-72.

McKhann G et al., 'Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.', *Neurology*, 1984, 34 (7): 939-44.

McKhann GM et al., 'Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia.', *Arch Neurol*, 2001, 58: 1803-1809.

McKhann GM et al., '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's Dement*, 2011, 7 (3): 263-269.

Medina M et al., 'New perspectives on the role of tau in Alzheimer's disease. Implications for therapy', *Biochem Pharmacol*. 2014 Apr 15; 88(4): 540-7.

Mormino EC et al., 'Amyloid and APOE  $\epsilon$ 4 interact to influence short-term decline in preclinical Alzheimer disease', *Neurology*, 2014, 82(20): 1760-1767.

Morris G et al., 'Inconsistencies and controversies surrounding the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease', *Acta Neuropathol Commun.*, 2014, Sep 18; 2(1): 135.

Morris JC et al., 'Recommendations for the incorporation of biomarkers into Alzheimer clinical trials: an

overview', *Neurobiol aging*, 2011, 32: S1-3.

Morris JC et al., 'Developing an international network for Alzheimer research.', *ClinInvestig (Lond)*, 2012, Oct 1;2(10):975-984.

Morris JC et al., 'Harmonized diagnostic criteria for Alzheimer's disease: recommendations', *J of Int Med*, 2014, 275: 204-213.

Mullane K et al., 'Alzheimer's therapeutics: continued clinical failures question the validity of the amyloid hypothesis – but what lies beyond?', *Biochem Pharmacology*, 2013, 85, 289-305

Ngandu T et al., 'A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial', *Lancet*, 2015, 385: 2255-2263

Neary D et al., 'Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria.', *Neurology*, 1998, 52: 1546-54.

O' Bryant SE et al., 'Guidelines for the standardization of preanalytic variables for blood-based biomarker studies in Alzheimer's disease.', *Alzheimers Dement*, 2015, 11: 549-560.

Petersen RC et al., 'Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.', *Arch Neurol*, 1999, 56(3):303-8.

Pfeffer RI et al., 'Measurement of functional activities in older adults in the community.', *J Gerontol*, 1982, 37:323-329.

Querfurth HW et al., 'Alzheimer's disease.', *N Engl J Med*, 2010, 362(4): 329-344.

Rascovsky K et al., 'Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia.', *Brain*, 2011, 134:2456-2477.

Reiman EM et al., 'Alzheimer's Prevention Initiative: A Plan to Accelerate the Evaluation of Presymptomatic Treatments', *Alzheimers Dis.*, 2011, 26(Suppl 3): 321-329.

Reitz C, 'Alzheimer's Disease and the Amyloid Cascade Hypothesis: A critical Review.', *Int J Alzheimer's Dis*, 2012, Epub 2012 Mar 17.

Richard E et al., 'The Alzheimer Myth and biomarker research in dementia.', *J Alzheimer's Dis*, 2012, 31: S203-S209.

Ryman DC et al., 'Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis.', *Neurology*, 2014, 83(3): 253-260.

Salloway S et al., 'Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease.', *N Engl J Med*, 2014, 370: 322-33.

Sikkes S et al., 'A new informant-based questionnaire for instrumental activities of daily living in dementia', *Alzheimers Dement*, 2012, 8: 536-543.

Simon, R, 'Biomarker based clinical trial design' *Chinese clinical oncology*, 2014, 3(3).

Skinner J et al., 'The Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive-Plus (ADAS-Cog-Plus): an expansion of the ADAS-Cog to improve responsiveness in MCI', *Brain Imaging and Behavior*, 2012, 6: 489-501.

Sperling RA et al., '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(3): 280-292.

Sperling RA et al., 'Biomarkers of Alzheimer Disease: current and future applications to diagnostic criteria', *Continuum*, 2013, 19 (2): 325-338.

Storandt M et al., 'Toward a multifactorial model of Alzheimer disease.', *Neurobiol Aging*, 2012, Oct;33(10):2262-71.

Su Y et al., 'Quantitative Amyloid Imaging in Autosomal Dominant Alzheimer's Disease: Results from the DIAN Study Group.', *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152082.

Toyn JH et al., 'Interpreting Alzheimer's disease clinical trials in light of the effects on amyloid- $\beta$ .', *Alzheimers Res Ther*, 2014 6: 1-12.

Vellas B et al., 'Prevention trials in Alzheimer's disease: an EU-US task force report', *ProgNeurobiol*, 2011, 95: 594-600.

Vellas B et al., 'Designing drug trials for Alzheimer's disease: what we have learned from the release of the phase III antibody trials: a report from the EU/US/CTAD task force.' *Alzheimers Dement*, 2013, 9 (4): 438-444.

Villemagne VL et al., 'Amyloid  $\beta$  deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study.', *Lancet Neurol*, 2013, 12: 357-67.

Villemagne VL et al., 'Tau imaging: early progress and future directions.', *Lancet Neurol*, 2015, 14: 114-24

Webster S.J. et al., 'Using mice model Alzheimer's dementia: an overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models.', *Front Genet*, 2014, 5: 1-23

Weiner MW et al., 'The Alzheimer's Disease neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception.', *Alzheimers Dement*, 2013, 9 (5): e111-194.

Wiesmann M et al., 'Vascular aspects of cognitive impairment and dementia.', *JCereb Blood Flow Metab.*, 2013, Nov;33(11):1696-706.

Zetterberg H et al., 'Understanding the cause of sporadic Alzheimer's disease.', *Expert Rev. Neurother*, 2014, 14: 621-630.

## Annex 1

### Qualification opinions in AD:

1. Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF A $\beta$ <sub>42</sub> and t-tau and/or PET-amyloid imaging (positive/ negative) as biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials in mild and moderate Alzheimer's disease (EMA/CHMP/SAWP/893622/2011)
2. Qualification opinion of novel methodologies in the predementia stage of Alzheimer's disease: cerebro-spinal fluid related biomarkers for drugs affecting amyloid burden (EMA/CHMP/SAWP/102001/2011)
3. Qualification opinion of low hippocampal volume (atrophy) by MRI for use in clinical trials for regulatory purpose - in pre-dementia stage of Alzheimer's disease (EMA/CHMP/SAWP/809208/2011)
4. Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for PET amyloid imaging (positive/negative) as a biomarker for enrichment for use - in predementia AD clinical trials (EMA/CHMP/SAWP/892998/2011)
5. Qualification opinion of a novel data driven model of disease progression and trial evaluation in mild and moderate Alzheimer's disease (EMA/CHMP/SAWP/567188/2013)

## Annex 2

### Model of dynamic biomarkers of the AD associated pathological changes (after Jack et al. 2013)

