

I. INTRODUCTION

The purpose of this guidance is to assist sponsors in the clinical development of drugs for the treatment of the stages of sporadic Alzheimer’s disease (AD) that occur before the onset of overt dementia (i.e., Stages 1 through 3; discussed in section III). These stages are collectively referred to as “early AD” in this guidance; however, it is recognized that AD occurs on a continuum and patients in the last stage of early AD (i.e., late Stage 3) and patients with AD in the earliest stages of overt dementia (i.e., early Stage 4) may not differ significantly in clinical presentation. This guidance is intended to serve as a focus for continued discussions among representatives of the Office of Neuroscience in the Center for Drug Evaluation and Research or the Office of Therapeutic Products in the Center for Biologics Evaluation and Research, as appropriate, pharmaceutical sponsors, the scientific community, and the public about the development of drugs for the treatment of early AD.

This guidance revises the draft guidance for industry Early Alzheimer’s Disease: Developing Drugs for Treatment (February 2018). This revision, when finalized, will represent FDA’s current thinking regarding the selection of subjects with early AD for enrollment in clinical trials and the selection of endpoints for clinical trials in this population.

In general, FDA’s guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency’s current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or

I.はじめに

このガイダンスの目的は、明らかな認知症の発症前に発生する孤発性アルツハイマー病 (AD) の各段階 (すなわち、ステージ 1 から 3、セクション III で説明) の治療薬の臨床開発において治験依頼者を支援することです。このガイドラインでは、これらの段階を総称して「早期 AD」と呼びます。しかし、AD は連続的に発生し、初期 AD の最終段階 (すなわち、ステージ 3 後期) の患者と、明らかな認知症の初期段階 (すなわち、ステージ 4 初期) の AD 患者では、臨床所見において点で大きな違いはない可能性があることが認識されている。このガイドラインは、必要に応じて、CDER の神経科学部門または CBER の治療製品部門の代表者、製薬企業の治験依頼者、科学者の間での継続的な議論の焦点として機能することを目的としています。早期 AD の治療薬の開発について地域社会や一般の人々に伝えます。

このガイドラインは、業界向けのガイドラインドラフト「早期 AD: 治療薬の開発」(2018 年 2 月) を改訂したものです。この改訂版が最終決定すると、臨床試験に登録するための早期 AD 患者の選択と、この集団における臨床試験のエンドポイントの選択に関する FDA の現在の考え方が反映されることとなります。

一般に、FDA のガイドラインドラフトは法的強制力のある責任を確立していません。代わりに、ガイドラインはトピックに関する政府機関の現在の考え方を説明するものであり、特定の規制または法的要件が引用されていない限り、推奨事項としてのみ見なされるべき

statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

II. BACKGROUND

Historically, clinical criteria that defined later stages of AD, after the onset of overt dementia, were used for enrollment in clinical trials. Accordingly, subjects included in these trials exhibited both the cognitive changes typical of clinically evident AD and the degree of functional impairment associated with overt dementia. Drugs that were approved for dementia during that time were evaluated in that context.

As the scientific understanding of AD has evolved, efforts have been made to incorporate in clinical trials the use of biomarkers reflecting underlying AD pathophysiological changes and the enrollment of subjects with AD at earlier stages of the disease, in which there may be minimal or no detectable abnormality on clinical assessments. These efforts are particularly important because there may be an opportunity to intervene very early in the disease process of AD, given the slowly progressive course of AD and the development of characteristic pathophysiological changes that greatly precede the development of clinically evident findings. Delaying or, preferably, halting or reversing the pathophysiological process that will lead to the initial clinical deficits of AD is the ultimate goal of presymptomatic or very early symptomatic intervention, and treatment directed at this goal must begin before there are overt clinical symptoms.

です。政府機関のガイドラインでの「すべき (should)」という言葉の使用は、何かが提案または推奨されるが、必須ではないことを意味します。

II. 背景

歴史的には、明らかな認知症の発症後の AD の後期段階を定義する臨床基準が、臨床試験への登録に使用されてきました。したがって、これらの試験に参加した被験者は、臨床的に明らかな AD に典型的な認知変化と、明らかな認知症に関連する機能障害の程度の両方を示した。その期間に認知症に対して承認された薬は、そのような状況で評価されました。

AD の科学的理解が進むにつれて、根底にある AD の病態生理学的変化を反映するバイオマーカーの使用や、疾患の初期段階で AD を患う被験者の登録を臨床試験に組み込む取り組みが行われてきました。臨床評価では異常がほとんど検出されないか、まったく検出されない場合があります。AD はゆっくりと進行し、臨床的に明らかな所見が現れるよりもずっと前に特徴的な病態生理学的変化が発現することを考慮すると、AD の疾患過程の非常に早い段階で介入する機会がある可能性があるため、これらの取り組みは特に重要です。AD の初期臨床障害につながる病態生理学的プロセスを遅らせる、またはできれば停止または逆転させることが、発症前または非常に早期の症状介入の最終目標であり、この目標に向けた治療は、明らかな臨床症状が現れる前に開始する必要があります。この機会には、病気の初期段階での治療効果を評価する方法を理解する必要性が伴います。

This opportunity carries with it the need to understand ways to assess treatment benefit in these earlier stages of disease.

This document provides an overview on the Agency's current thinking on diagnostic criteria and clinical staging of AD to inform enrollment in clinical trials and the selection of appropriate endpoints for the stage(s) of disease proposed to be enrolled in a clinical trial. The design of clinical trials that are specifically focused on the treatment of patients with AD who have developed overt dementia (i.e., Stages 4 through 6; discussed in section III), or any of the autosomal dominant forms of AD, is not discussed, although some of the principles in this guidance may be pertinent. This guidance does not discuss treatment of dementias other than AD.

III. DIAGNOSTIC CRITERIA FOR EARLY AD

Eligibility for enrollment in trials intended to support an application for approval for treatment of early AD should be based on current consensus diagnostic criteria intended to establish the true biological presence of AD rather than criteria based on syndromic or other definitions; this approach is intended to avoid enrollment of a substantial number of subjects who would not actually have AD.

FDA supports the use of biologically based diagnostic criteria that are grounded in a contemporary understanding of the pathophysiology and evolution of AD. The characteristic pathophysiological changes of AD precede, often by many years or even decades, the development of clinically evident findings and

このガイドラインは、臨床試験への登録と、臨床試験への登録が提案されている疾患の段階に対する適切なエンドポイントの選択について情報を提供するために、AD の診断基準と臨床病期分類に関する当局の現在の考え方の概要を提供します。明らかな認知症（つまり、ステージ4～6、セクションIIIで説明）を発症したAD患者、または常染色体優性型のいずれかのAD患者の治療に特に焦点を当てた臨床試験のデザインについては議論されていません。

ただし、このガイドラインの原則の一部は関連する可能性があります。このガイドラインでは、AD以外の認知症の治療については言及していません。

III. 早期AD（アルツハイマー）の診断基準

早期ADの治療承認申請をサポートすることを目的とした試験への登録資格は、症候群やその他の定義に基づく基準ではなく、ADの真の生物学的存在を確立することを目的とした現在のコンセンサス診断基準に基づくべきです。このアプローチは、実際にはADに罹患していないかなりの数の被験者の登録を避けることを目的としています。

FDAは、ADの病態生理学と進化の現代的な理解に基づいた生物学に基づく診断基準の使用を支持しています。ADの特徴的な病態生理学的変化は、多くの場合、臨床的に明らかな所見の発現や段階に分類できる連続的な疾患プロセスとしての進行に先立って、何年も、さらには数十年も先行します。これらの段階は以下に定義されており、最初はそれらの病態生理学的

progress as a continuous disease process that can be categorized into stages. Those stages are defined below, initially only by those pathophysiological changes and then by the development of subtle clinical abnormalities, detectable using sensitive neuropsychological measures. These initial clinical findings are followed by the development of more apparent cognitive abnormalities, accompanied by initially mild and then more severe or more extensive functional impairment. Based on knowledge gained from previous clinical trials and the evolving understanding of the pathophysiology of AD, there is an increased focus on evaluating drug treatments for AD in the earliest stages of the disease. Diagnostic criteria that reliably define a population with early AD, including the earliest stages characterized only by pathophysiological changes, are suited to the evaluation of drugs intended to delay or prevent the emergence of overt symptoms.

Important findings applicable to the categorization of AD along its continuum of progression include the presence of pathophysiological changes as measured by biomarkers, the presence or absence of detectable abnormalities on sensitive neuropsychological measures, and cognitive symptoms reported by patients or observers with the presence or absence of functional impairment manifested as meaningful impact on daily activities. Although FDA recognizes that variations in the selection and application of clinical characteristics and biomarkers may lead to the enrollment of subjects in clinical trials who are at slightly different stages of a progressive disease process, the

変化によってのみ、その後は微妙な臨床的異常の発生によって、高感度の神経心理学的測定を使用して検出できます。これらの最初の臨床所見の後に、最初は軽度、次により重度またはより広範な機能障害を伴う、より明らかな認知異常の発症が続きます。これまでの臨床試験から得られた知識とADの病態生理学についての理解の進展に基づいて、ADの初期段階での薬物治療の評価にますます注目が集まっています。病態生理学的变化のみを特徴とする初期段階を含む、早期AD患者集団を確実に定義する診断基準は、明白な症状の出現を遅らせたり予防したりすることを目的とした薬剤の評価に適しています。

進行の連続性に沿ったADの分類に適用できる重要な所見には、バイオマーカーによって測定される病態生理学的变化の存在、高感度の神経心理学的測定における検出可能な異常の有無、および患者または観察者によって報告される認知症状が含まれます。機能障害がないことは、日常生活への有意義な影響として現れます。FDAは、臨床的特徴とバイオマーカーの選択と適用にばらつきがあると、進行性疾患プロセスのわずかに異なる段階にある被験者が臨床試験に登録される可能性があることを認識していますが、以下のカテゴリは、ADのさまざまな段階での臨床試験の設計と評価に概念的に役立ちます。

following categories are conceptually useful for the design and evaluation of clinical trials in different stages of AD:

- Stage 1: Patients with characteristic pathophysiological changes of AD but no evidence of clinical impact. These patients are truly asymptomatic with no subjective complaint, functional impairment, or detectable abnormalities on sensitive neuropsychological measures. The characteristic pathophysiological changes are typically demonstrated by assessment of various biomarker measures.

- Stage 2: Patients with characteristic pathophysiological changes of AD and subtle detectable abnormalities on sensitive neuropsychological measures or subjective complaints of mild cognitive symptoms but no functional impairment. This may be considered a transitional stage in which slight cognitive symptoms first appear. The emergence of subtle functional impairment signals a transition to Stage 3.

- Stage 3: Patients with characteristic pathophysiological changes of AD, generally more apparent detectable abnormalities on sensitive neuropsychological measures, and mild but detectable functional impairment. The functional impairment in this stage is not severe enough to warrant a diagnosis of overt dementia. This stage roughly corresponds with the syndrome of “mild cognitive impairment”; however, it is noted that the term “mild cognitive impairment” may also encompass patients in late Stage 2 or early Stage 4.

- ステージ 1: AD の特徴的な病態生理学的変化があるが、臨床的影響の証拠がない患者。これらの患者は、主観的な訴え、機能障害、または敏感な神経心理学的測定で検出可能な異常を持たず、真に無症候性です。特徴的な病態生理学的変化は、通常、さまざまなバイオマーカー測定値の評価によって実証されます。

- ステージ 2: AD の特徴的な病態生理学的変化と、高感度の神経心理学的測定で検出可能な微妙な異常、または軽度の認知症状の主観的訴えがあるが機能障害はない患者。これは、軽度の認知症状が最初に現れる過渡期と考えられます。微妙な機能障害の出現は、ステージ 3 への移行の合図です。

- ステージ 3 : A D の特徴的な病態生理学的変化、一般に高感度の神経心理学的測定においてより明白な検出可能な異常、および軽度だが検出可能な機能障害を有する患者。この段階の機能障害は、明らかな認知症の診断を正当化するほど重度ではありません。この段階は、「軽度認知障害」の症候群にほぼ対応します。ただし、「軽度認知障害」という用語には、ステージ 2 後期またはステージ 4 初期の患者も含まれる場合があることに注意してください。

- Stages 4, 5, and 6: Patients with overt dementia, progressing through mild, moderate, and severe stages. This diagnosis is made as functional impairment worsens from that seen in Stage 3. A discussion of these three disease stages is not the focus of this guidance.

For study design, it is important to define the study population using these conceptual categories, even in the presence of a single continuous disease process, to allow and inform appropriate outcome measure selection. In descriptions of studies, sponsors should identify both the stage of AD defined for study eligibility and enrollment and the stage of AD anticipated for the majority of the enrolled study population at the time of primary outcome assessment.

As discussed above, it is expected that biomarker evidence of disease will establish the reliable diagnosis of subjects in trials of early AD. As copathology is common in AD, sponsors may consider including assessments of other copathologies in their clinical trials to inform exclusion criteria or for preplanned analyses of safety and efficacy in subgroups of the enrolled population.

If biomarker evidence will be needed to adequately define the anticipated indicated population and an FDA-approved or cleared diagnostic test is not available, sponsors should engage early in development with the appropriate review division at FDA to discuss the potential need for the codevelopment of a companion diagnostic device.

- ステージ4、5、および6: 軽度、中等度、重度の段階を経て進行する明らかな認知症患者。この診断は、機能障害がステージ3で見られるものから悪化したときに行われます。これら3つの疾患ステージに関する議論は、このガイドラインの焦点ではありません。

研究デザインでは、単一の継続的な疾患プロセスが存在する場合でも、これらの概念的なカテゴリーを使用して研究対象集団を定義し、適切な結果尺度の選択を可能にし、情報を提供することが重要です。研究の説明において、治験依頼者は、研究の適格性と登録に関して定義されたADの段階と、主要転帰評価時に登録された研究集団の大部分に予想されるADの段階の両方を特定する必要があります。

上述したように、疾患のバイオマーカー証拠により、早期ADの治験における被験者の信頼できる診断が確立されることが期待される。ADでは共病理が一般的であるため、治験依頼者は、除外基準を知らせるため、または登録集団のサブグループにおける安全性と有効性の事前計画分析のために、臨床試験に他の共病理の評価を含めることを検討する場合があります。

予想される適応集団を適切に定義するためにバイオマーカーの証拠が必要であり、FDAの承認または認可を受けた診断検査が利用できない場合、治験依頼者はFDAの適切な審査部門と開発の早い段階で関与し、コンパニオン診断装置の共同開発の潜在的な必要性について話し合う必要があります。

IV. OUTCOME MEASURES

Both clinical outcome assessments and biomarkers should be included in clinical trials enrolling subjects with AD Stages 1-3; however, the approval pathway may differ based on the selection of the primary endpoint and its ability to measure a clinically meaningful change. Direct measures of clinical benefit or validated surrogate endpoints may support a traditional approval. Surrogate endpoints or intermediate clinical endpoints that do not directly measure clinical benefit but that are considered reasonably likely to predict clinical benefit may support an accelerated approval (see section IV. C.). Under the accelerated approval pathway, post-approval trials have been required to verify and describe clinical benefit.

A. Clinical Endpoints

Historically, studies to support approval for drugs in the overt dementia stages of AD (Stages 4 through 6) have used an approach which required the assessment of both cognitive and functional (or global) measures as co-primary endpoints. The co-primary endpoint approach was used, in part, because the cognitive assessments used in the studies were not considered inherently clinically meaningful. Conventional approaches to assessing the cognitive deficits of AD use highly sensitive formalized measures of neuropsychological performance directed at particular domains that are capable of discriminating small changes in cognitive measures that may be of uncertain clinical meaningfulness when assessed alone. This approach was typically used in the setting of a

IV. アウトカム測定

AD ステージ 1～3 の被験者を登録する臨床試験には、臨床転帰評価とバイオマーカーの両方を含めるべきです。ただし、承認経路は、主要エンドポイントの選択と、臨床的に意味のある変化を測定する能力に基づいて異なる場合があります。臨床的有効性の直接的な測定または検証された代替エンドポイントは、従来の承認をサポートする可能性があります。臨床的有用性を直接測定しないが、臨床的有用性を予測する可能性が合理的に高いと考えられる代替エンドポイントまたは中間臨床エンドポイントは、早期承認をサポートする可能性があります（セクション IV.C. を参照）。迅速承認経路では、臨床上の利点を検証し説明するために承認後の試験が必要とされています。

A. 臨床評価項目

歴史的に、AD の明らかな認知症段階（ステージ 4～6）における医薬品の承認をサポートする研究では、認知的尺度と機能的（または全体的）尺度の両方を共主要評価項目として必要とするアプローチを用いてきた。共主要評価項目アプローチが使用された理由の一部は、研究で使用された認知評価は本質的に臨床的に意味があるとは考えられていなかったためです。AD の認知障害を評価するための従来のアプローチは、特定の領域を対象とした神経心理学的パフォーマンスの高感度の形式化された尺度を使用しており、単独で評価した場合には臨床的意味が不確かである可能性がある認知尺度の小さな変化を識別できる。このアプローチは通常、AD の後期段階（つまり、ステージ 4～6）の疾患症状を治療することを目的とした治療の設定で使用され、認知評価の変化が観察された機能的利点を確実に伴うことを目的としていました。あ

therapy intended to treat disease symptoms in later stages of AD (i.e., Stages 4 through 6) and was intended to ensure that a change on a cognitive assessment was accompanied by an observed functional benefit, and alternately, that any observed functional benefit could be attributed to a benefit on cognition and was not attributable to changes in other conditions. This remains a generally acceptable approach for stages of AD with detectable cognitive and functional impairments (Stages 3 and higher). Using this approach, the typical duration of a clinical trial in the symptomatic stages of AD has been 2 years or less; however, FDA recognizes that it may take longer to establish a clinically meaningful treatment effect in early AD due to the minimal or absent cognitive and functional deficits seen in those stages of the disease. Additionally, many of the assessment tools typically used to measure functional impairment in patients with later dementia stages of AD (Stages 4 through 6) would not be sensitive to detect subtle functional changes in early AD. Therefore, FDA may consider other approaches, including endpoints based on cognitive assessments or surrogate endpoints, which may allow for shorter trial durations as a basis for approval in the earliest stages of AD (i.e., Stages 1, 2, and early 3).

Cognition, in its entirety, encompassing all its constituent processes and domains, is essential for daily functioning. As previously noted, it can be challenging to interpret the clinical meaningfulness of small changes detected on sensitive neuropsychological tests; however, more marked cognitive changes may represent a change that is

るいは、観察された機能的利益は認知上の利益に起因する可能性があり、他の状態の変化に起因するものではないと考えられます。これは、検出可能な認知障害および機能障害を伴うADの段階(段階3以上)に対しては、依然として一般的に受け入れられるアプローチです。このアプローチを使用すると、ADの症候期における臨床試験の一般的な期間は2年以下になります。しかし、FDAは、早期ADでは認知機能および機能の欠損が最小限または欠如しているため、臨床的に意味のある治療効果を確立するにはさらに時間がかかる可能性があることを認識しています。さらに、ADの後期認知症段階(ステージ4～6)を持つ患者の機能障害を測定するために通常使用される評価ツールの多くは、早期ADにおける微妙な機能変化を検出する感度が高くありません。したがって、FDAは、ADの初期段階(すなわち、ステージ1、2、および初期3)での承認の基礎としてより短い試験期間を可能にする、認知評価に基づくエンドポイントまたは代替エンドポイントを含む他のアプローチを検討する可能性があります。

認知は、そのすべての構成プロセスと領域を包括して、全体として、日常生活の機能に不可欠です。前述したように、高感度の神経心理学的検査で検出された小さな変化の臨床的意味を解釈するのは困難な場合があります。ただし、より顕著な認知的変化は、明らかに臨床的に意味のある変化を表す可能性があります。概念的には、特定の大きさの認知変化、複数の

clearly clinically meaningful. It follows, in concept, that cognitive changes of a particular magnitude, or breadth of effects across multiple domains, or change in trajectory over time, may represent clinically meaningful change, independent of measures of functional change.

In the setting of therapy that targets underlying disease pathophysiology, changes in the long term course of core cognitive measures of AD relative to placebo may potentially provide evidence of clinically meaningful effect with respect to the clinical progression of the disease. It would generally be expected that such effects on cognitive measures would be supported by similarly persuasive effects on the characteristic pathophysiological changes of AD.

In patients in the earliest clinical stages of AD (refer to section IV. D., Considerations for Specific Stages of Early AD), FDA will consider strong justifications that a persuasive effect, considering both magnitude of effect and statistical robustness of the findings, on cognition alone as assessed by sensitive neuropsychological tests may provide adequate support for a marketing approval. Given the array of available neuropsychological tests, a pattern of putatively beneficial effects demonstrated across multiple individual tests would increase the persuasiveness of the finding; conversely, a finding on a single test unsupported by consistent findings on other tests would be less persuasive. Whether effects on cognitive outcome measures would be capable of providing evidence of effectiveness in the absence of a meaningful change in function to

領域にわたる影響の範囲、または経時的な軌道の変化は、機能的変化の尺度に関係なく、臨床的に意味のある変化を表す可能性があるということになります。

基礎疾患の病態生理学を標的とした治療の設定において、プラセボと比較した AD の中核的認知指標の長期経過の変化は、疾患の臨床進行に関して臨床的に意味のある効果の証拠を提供する可能性があります。一般に、認知尺度に対するそのような効果は、AD の特徴的な病態生理学的変化に対する同様の説得力のある効果によって裏付けられると予想されます。

AD の初期の臨床段階にある患者（セクション IV. D.、早期 AD の特定の段階に関する考慮事項を参照）において、FDA は、効果の大きさと同見の統計的堅牢性の両方を考慮して、説得力のある効果であるという強力な根拠を検討します。

高感度の神経心理学的検査によって評価される認知機能だけでも、販売承認の適切な裏付けとなる可能性があります。利用可能な一連の神経心理学的検査を考慮すると、複数の個別の検査にわたって実証された推定上の有益な効果のパターンは、所見の説得力を高めることになるでしょう。逆に、他のテストでの一貫した所見によって裏付けられていない単一のテストでの所見は、説得力が低くなります。従来の承認または加速された承認をサポートする機能に意味のある変化がない場合に、認知結果測定への影響が有効性の証拠を提供できるかどうかについては、当局との詳細な議論が必要である。しかし、AD の症状の治療を目的

support either traditional or accelerated approval would require detailed discussion with the Agency. However, in a trial with relatively short-term assessments, such as a trial for a therapy intended to treat symptoms of AD, an effect on sensitive measures of neuropsychological performance of uncertain independent clinical meaning (e.g., a word-list recall test) would generally not allow for an overall finding of efficacy in the absence of meaningful functional benefit.

B. Time-to-Event Analysis

The use of a time-to-event analysis approach (e.g., time to the occurrence of a clinically meaningful event during the progressive course of AD, such as the occurrence of some degree of meaningful impairment of cognition or daily function, perhaps represented by certain disease stage transitions) would generally be an acceptable primary efficacy measure in clinical trials in early AD. Sponsors considering such an approach should discuss their plans with FDA early in development.

C. Surrogate Endpoints

Clinical trials showing an effect on a surrogate endpoint that is determined to be “reasonably likely to predict clinical benefit” can be the basis for accelerated approval, including for drugs intended for the treatment of AD. For example, in certain circumstances, FDA has considered a reduction of the brain amyloid beta burden, as assessed by positron emission tomography, to be a surrogate endpoint that is “reasonably likely to predict clinical benefit.” That endpoint, in clinical trials that enrolled participants with Stage 3 and 4 AD, has thus

とした治療法の試験など、比較的短期間の評価を行う試験では、独立した臨床的意味が不明確で神経心理学的パフォーマンスの高感度な測定(例: 単語リストの想起テスト)に対する効果は、意味のある機能上の利点がない場合は、一般に有効性の全体的な発見は不可能となります。

B. 時間分析アプローチ

事象発生までの時間分析アプローチ（例えば、認知または日常機能のある程度の意味のある障害の発生など、AD の進行過程における臨床的に意味のある事象の発生までの時間）の使用、おそらく、特定の疾患タグの移行によって表される）は、一般に、早期 AD における臨床試験で許容される主要な有効性の尺度であると考えられます。このようなアプローチを検討している治験依頼者は、開発の早い段階で計画を FDA と話し合う必要があります。

C. 代替エンドポイント

「臨床的利益を予測する可能性がかなり高い」と判断された代替エンドポイントに対する効果を示す臨床試験は、AD の治療を目的とした薬剤を含め、承認を加速するための基礎となり得る。例えば、特定の状況において、FDA は、陽電子放出断層撮影法によって評価される脳アミロイドベータ負荷の減少を、「臨床上の利益を予測する可能性がかなり高い」代替エンドポイントとみなしている。したがって、このエンドポイントは、ステージ 3 および 4 の AD の参加者を登録した臨床試験において、凝集型アミロイドベータに対するモノクローナル抗体の迅速承認の基礎として使用

been used as a basis for accelerated approval for monoclonal antibodies directed against aggregated forms of amyloid beta, with post-approval trials required to verify and describe clinical benefit.

The acceptability of a surrogate endpoint for use in a particular therapeutic development program for early AD may depend on the stage of disease, population enrolled in trials, therapeutic mechanism of action, and availability of current treatments. A surrogate endpoint that is determined to be appropriate for use in a particular therapeutic clinical development program should not be assumed to be appropriate for use with a different product or trial population. Sponsors considering the use of a biomarker as the primary measure of effect should discuss their plans with FDA early in development. In general, even if accelerated approval is considered as the initial approval pathway, clinical outcome assessments should be included in clinical trials for early AD to assess early clinical changes that may potentially provide support for any changes observed on biomarkers. Evolution of the scientific understanding of AD may also influence these considerations.

FDA strongly supports and encourages continued research in understanding the role of biomarkers in AD and stresses the potential importance of biomarkers in the successful development of effective treatments appropriate for use in the earliest stages of AD.

Precompetitive structured sharing across the AD scientific community of rigorously collected standardized data is a crucial component of this

されており、承認後の臨床試験では臨床上の利点を検証および説明する必要がある。

早期 AD の特定の治療法開発プログラムでの使用に対する代替エンドポイントの受け入れ可能性は、疾患の段階、治験に登録されている集団、治療の作用機序、および現在の治療法の利用可能性に依存する可能性があります。特定の治療臨床開発プログラムでの使用に適切であると判断された代替エンドポイントは、別の製品または試験集団での使用に適切であると想定すべきではありません。効果の主な尺度としてバイオマーカーの使用を検討している治験依頼者は、開発の早い段階で計画について FDA と話し合う必要があります。一般に、早期承認が最初の承認経路として考慮されている場合でも、バイオマーカーで観察された変化を裏付ける可能性がある初期の臨床変化を評価するために、早期 AD の臨床試験に臨床転帰評価を含めるべきです。AD の科学的理解の進展も、これらの考慮事項に影響を与える可能性があります。

FDA は、AD におけるバイオマーカーの役割を理解するための継続的な研究を強く支持および奨励しており、AD の初期段階での使用に適した効果的な治療法の開発を成功させる上でのバイオマーカーの潜在的な重要性を強調しています。

厳密に収集された標準化されたデータを AD 科学コミュニティ全体で競争前に構造化して共有することは、この研究の重要な要素です。

research.

D. Considerations for Specific Stages of Early AD

Stage 1

Because it is highly desirable to intervene as early as possible in AD, it follows that patients with characteristic pathophysiological changes of AD but no subjective complaint, functional impairment, or detectable abnormalities on sensitive neuropsychological measures (Stage 1 AD patients) are an important target population for enrollment in clinical trials. It can be challenging in trials of a typical duration (e.g., 2 years or less) to demonstrate a clinically meaningful benefit in these patients because there is no clinical impairment to assess at baseline and patients may have variable latency to the onset of symptoms. It is anticipated that at this stage of disease, an effect on the characteristic pathophysiological changes of AD, as demonstrated by an effect on various biomarkers, may be an appropriate measure. As with the use of neuropsychological tests, a pattern of treatment effects seen across multiple individual biomarker measures would increase the persuasiveness of the putative effect. Whether effects on biomarkers would support accelerated approval would require detailed discussion with the Agency, including a plan for subsequent confirmation of clinical benefit. However, another approach to Stage 1 patients might be to conduct a study of sufficient duration to allow the evaluation of clinical outcomes, as discussed for Stage 2 patients below. As subjects transition to Stage 2 during participation in the trial, the principles applicable to outcome assessment for Stage 2 would apply. A time-to-event analysis approach could also be considered (see section IV.

D. 早期 AD の特定段階に関する考慮事項

ステージ 1

AD にはできるだけ早期に介入することが非常に望ましいため、AD の特徴的な病態生理学的変化はあるが、主観的訴え、機能障害、または敏感な神経心理学的測定で検出可能な異常がない患者（ステージ 1 の AD 患者）が臨床試験への登録のため重要な対象集団であるということになります。ベースラインで評価すべき臨床的障害がなく、患者の症状発現までの潜伏期間が異なる可能性があるため、これらの患者において臨床的に意味のある利点を実証するのは、典型的な期間（たとえば 2 年以下）の試験では困難な場合があります。疾患のこの段階では、さまざまなバイオマーカーに対する影響によって実証されるように、AD の特徴的な病態生理学的変化に対する影響が適切な尺度となる可能性があると予想されます。神経心理学的検査の使用と同様、複数の個別のバイオマーカー測定値にわたって見られる治療効果のパターンは、推定上の効果の説得力を高めると考えられます。バイオマーカーへの影響が承認の加速をサポートするかどうかについては、その後の臨床上の利点の確認計画を含め、当局との詳細な議論が必要となります。ただし、ステージ 1 の患者に対する別のアプローチは、以下でステージ 2 の患者について説明するように、臨床転帰の評価を可能にするのに十分な期間の研究を実施することかもしれません。被験者が治験参加中にステージ 2 に移行すると、ステージ 2 の結果評価に適用される原則が適用されます。イベント発生までの時間分析アプローチも考慮できます (セクション IV.B. を参照)。

B.).

Sponsors considering these issues should meet with FDA early in development to discuss the evidence that would be needed to support a marketing application. Evolution of the scientific understanding of AD may also influence these considerations.

Stage 2

In patients with Stage 2 AD, who have only subtle cognitive deficits detected on sensitive measures of neuropsychological performance and no evidence of functional impairment, it may be difficult to establish a clinically meaningful benefit on subtle cognitive deficits unless the trial has a long duration. One possible approach would be to conduct a study of sufficient duration to allow the evaluation of the clinical measures that assess cognition and function, as discussed below for Stage 3 patients. A time-to-event analysis approach could also be considered (see section IV. B.).

Alternatively, as discussed in section IV. A., FDA will consider strong justifications that a persuasive effect on cognition as measured by sensitive neuropsychological tests may provide adequate support for a marketing approval. It would generally be expected that such effects on cognitive measures would be supported by similarly persuasive effects on the characteristic pathophysiological changes of AD. Whether effects on cognitive outcome measures would, in the absence of a meaningful change in function, support either traditional or accelerated approval would require detailed discussion with the Agency.

これらの問題を検討している治験依頼者は、開発の早い段階で FDA と会い、マーケティング アプリケーションをサポートするために必要な証拠について話し合う必要があります。AD の科学的理解の進展も、これらの考慮事項に影響を与える可能性があります。

ステージ 2

神経心理学的パフォーマンスの高感度な測定でわずかな認知障害のみが検出され、機能障害の証拠がないステージ 2 の AD 患者では、試験が長期間に渡らない限り、微妙な認知障害に対して臨床的に意味のある有益性を確立するのは難しい可能性があります。考えられるアプローチの 1 つは、ステージ 3 の患者について以下で説明するように、認知と機能を評価する臨床的尺度の評価を可能にするのに十分な期間の研究を実施することです。イベント発生までの時間分析アプローチも考慮できます (セクション IV.B. を参照)。

あるいは、セクション IV A で説明したように、FDA は、高感度の神経心理学的検査によって測定された認知に対する説得効果が、販売承認の適切な裏付けとなる可能性があるという強力な正当化を検討する予定です。一般に、認知尺度に対するそのような効果は、AD の特徴的な病態生理学的変化に対する同様の説得力のある効果によって裏付けられると予想されます。機能に有意な変化がない場合、認知結果測定への影響が従来承認または加速承認のいずれかをサポートするかどうかについては、当局との詳細な議論が必要です。

As patients transition to Stage 3 during participation in the trial, the principles applicable to outcome assessment for Stage 3 would apply.

Sponsors considering these issues should meet with FDA early in development to discuss the evidence that would be needed to support a marketing application. Evolution of the scientific understanding of AD may also influence these considerations.

Stage 3

Patients with Stage 3 AD approaching the onset of overt dementia have relatively mild but noticeable impairments in their daily functioning. As patients have detectable cognitive and functional impairment at this stage of disease, it is important to demonstrate that a therapy favorably affects the observed impairments in both cognition and daily functioning. The independent assessment of daily function and cognitive effects remains an acceptable approach. However, it is important to note that many of the assessment tools typically used to measure functional impairment in patients with later dementia stages of AD (Stages 4 through 6) may not be suitable for use in early AD patients. An integrated scale that adequately and meaningfully assesses independent effects on both daily function and cognition is also acceptable as a single primary efficacy outcome measure in early AD patients. FDA encourages the development of novel approaches to the integrated evaluation of subtle functional impairment that arise from early cognitive impairment (e.g., facility with financial transactions, adequacy of social conversation).

患者が治験参加中にステージ3に移行すると、ステージ3の転帰評価に適用される原則が適用されます。

これらの問題を検討している治験依頼者は、開発の早い段階でFDAと会い、マーケティングアプリケーションをサポートするために必要な証拠について話し合う必要があります。ADの科学的理解の進展も、これらの考慮事項に影響を与える可能性があります。

ステージ3

明らかな認知症の発症に近づいているステージ3のAD患者は、日常生活機能に比較的軽度ではあるが顕著な障害を抱えています。疾患のこの段階では患者には検出可能な認知障害と機能障害があるため、治療が認知と日常生活機能の両方で観察された障害に好ましい影響を与えることを実証することが重要です。日常の機能と認知効果を独立して評価することは、依然として受け入れられるアプローチです。ただし、ADの後期認知症段階(ステージ4～6)の患者の機能障害を測定するために通常使用される評価ツールの多くは、早期AD患者での使用には適していない可能性があることに注意することが重要です。日常機能と認知の両方に対する独立した影響を適切かつ有意義に評価する統合スケールも、早期AD患者における単一の主要な有効性アウトカム尺度として受け入れられません。FDAは、初期の認知障害から生じる微妙な機能障害(金銭感覚機能、社会的会話の適切さなど)を総合的に評価するための新しいアプローチの開発を奨励しています。

In early Stage 3 AD (which may be difficult to distinguish from late Stage 2 AD), FDA will consider strong justifications that a persuasive effect on cognition as measured by sensitive neuropsychological tests may provide adequate support for a marketing approval. It would generally be expected that such effects on cognitive measures would be supported by similarly persuasive effects on the characteristic pathophysiological changes of AD, and positive trends on functional outcome assessments. As previously described, a time-to-event analysis approach could also be considered (see section IV. B.). Whether effects on cognitive outcome measures would, in the absence of a meaningful change in function, support either traditional or accelerated approval would require detailed discussion with the Agency.

初期のステージ 3 AD (後期のステージ 2 AD と区別するのは難しい場合があります) では、FDA は、高感度の神経心理学的検査によって測定された認知に対する説得効果が、販売承認の適切な裏付けとなる可能性があるという強力な正当化を検討します。一般に、認知尺度に対するそのような効果は、AD の特徴的な病態生理学的変化に対する同様の説得力のある効果、および機能的結果の評価に対する前向きな傾向によって裏付けられると予想される。前述したように、イベント発生までの時間分析アプローチも考慮できます (セクション IV.B. を参照)。機能に有意な変化がない場合、認知結果測定への影響が従来の承認または加速承認のいずれかをサポートするかについては、当局との詳細な議論が必要となります。