

· 专家共识 ·

阿尔茨海默病药物临床试验中国专家共识

中国医师协会神经内科医师分会 阿尔茨海默病药物临床试验写作组

【摘要】阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆类型,严重危害老年人群健康。临床试验是AD药物研发的重要环节。近年国际AD诊断标准的更新和生物标志物在AD临床试验中的应用,为提升AD临床试验的科学性和合理性提供了新助力。专家组在检索国内外AD临床试验文献和指南基础上,结合国际AD药物和干预研究设计新进展,撰写AD药物临床试验中国专家共识,旨在进一步规范我国AD药物临床试验,推动AD药物研发进展,同时也为临床药物应用提供有效性和安全性支持。

【关键词】阿尔茨海默病; 临床试验; 药物; 共识

Guideline on the clinical trial of medicines for the treatment of Alzheimer's disease in China

Chinese Medical Doctor Association on Neurology, Alzheimer's Disease Drug Clinical Trial Writing Group

Corresponding author: Jia Jianping, Email: jiajp@vip.126.com

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia and a major disease seriously endangering the health of the elderly. Clinical trials are the important parts of AD drug researches and development. In recent years, the update of international AD diagnostic criteria and the application of biomarkers provide new help to improve the scientificity and rationality of AD clinical trials. Based on the review of previous AD clinical trials and guidelines, and the advances of drug and intervention research designs for AD, the experts group wrote the guideline on AD drug clinical trials, which aims to further standardize AD drug clinical trials, promote the development of drug research, and provide support for the effectiveness and safety of clinical drugs in China.

【Key words】Alzheimer's disease; Clinical trial; Medicine; Guideline

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以认知功能障碍为主要临床表现的神经系统退行性疾病,为最常见的痴呆类型。国际阿尔茨海默病协会发布的《世界阿尔茨海默病2021年报告》显示,全世界约有4100万AD患者^[1]。中国60岁及以上老年人群中约有983万AD患者^[2]。随着人口老龄化进程加速,AD发病率、患病率及死亡率还将逐年增加,并引发沉重的社会经济负担,中国AD患者年社会经济成本累计1677.4亿美元^[3]。AD已成为导致老年人功能障碍及进入医疗机构、养老机构的主要疾病之一,是全球面对的重大公共卫生事件之一。

在过去20多年间,AD药物研发从以改善AD患

者认知功能和精神行为症状为目的对症治疗,逐渐向能有效减缓甚至逆转AD进程的疾病修饰治疗(disease modifying therapy, DMT)转变^[4]。AD药物干预靶点从A β 、Tau经典病理环节,拓展到神经炎症、线粒体功能、肠道菌群等多种机制。AD患者具有临床异质性、病理机制复杂以及试验周期长等特点,导致AD药物临床试验的失败率极高,这也促使研究者对AD临床试验设计进行更深入的思考,包括受试者选择、试验周期、诊断标准、评价指标及统计方法等。

AD从脑内发生典型病理改变到临床出现认知功能障碍是一个连续的疾病过程,可以分为临床前阶段、轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段和AD痴呆阶段。研究报道症状出现前的10~20年,AD患者脑内已有典型病理改变,而中晚期脑内神经元已大量脱失,这些发现促使AD药物临床试验已从痴呆阶段前移到痴呆前阶段。2015年至今,国际临床试验注册网站Clinical Trial上AD的Ⅱ和Ⅲ期药物临床试验合计200余项,其中约50%的研究为AD临床前期和AD源性MCI疾病阶

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2022.01.002

基金项目:国家重点研发计划专项(2017YFC1310103);北京市医院管理局临床医学发展专项(ZYLX201837、ZYLX201834);国家科技创新2030-重大项目(2021ZD0201802、2021ZD0201808);国家自然科学基金区域创新发展联合基金重点项目(U20A20354);北京市科学技术委员会资助课题(Z201100005520016、Z201100005520017)

通信作者:贾建平, Email: jiajp@vip.126.com

段试验。为规范和指导 AD 药物临床试验,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)分别于 2008、2013 年发布了开发 AD 治疗药物的临床指南^[5-6]。2018 年 EMA 和 FDA 均对两部指南进行更新,其中 FDA 发布《早期阿尔茨海默病:开发治疗药物行业指南》,着重对早期 AD,包括尚未出现认知功能障碍的 AD 临床前阶段药物临床试验相关内容提出要求^[7-8]。我国专家在 2007 年和 2015 年分别发表《治疗阿尔茨海默病药物临床试验技术指导原则》《阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家共识》,为推动我国 AD 临床药物试验发展提供了助力^[9-10]。鉴于近年来国际 AD 诊断标准的更新和生物标志物在临床试验中的应用等新进展,为进一步帮助和促进我国 AD 药物临床试验规范化开展,中国 AD 药物临床试验专家组经过充分讨论形成本共识。

一、起草过程

本专家共识基于 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Clinical Trial (<https://clinicaltrials.gov/>) 数据库检索自 2015 年 1 月至 2021 年 12 月 AD 相关临床试验文献,并参考国际、国内已发布的 AD 相关临床试验指南,由神经内科、精神科、老年科、流行病与卫生统计学专家共同组成 AD 药物临床试验写作组,经过充分讨论和修订后完成专家共识。

本共识参照国际临床指南评价工具 AGREE II 报告清单中评价条目,对“范围和目的”、“利益相关者的参与”进行说明,同时参照“指南制定的严谨性”条目对指南中相关内容进行充分讨论形成专家共识意见。

二、范围和目的

本共识适用于临床各阶段 AD 药物临床试验,包括 AD 临床前期、轻度认知功能障碍和痴呆期的化学制剂、生物制品和中药的新药临床试验和药物干预性临床研究,非药物干预研究也可以参考使用。本共识为 AD 临床试验提供设计、实施和评价方面的方法学指导,通过规范临床试验评价药物的有效性和安全性,为 AD 治疗用药提供可靠的证据支持。本共识主要针对散发性 AD 临床药物试验,遗传性 AD 的药物临床试验也可以参考。

三、利益相关者的参与说明

本专家共识编撰过程中无与 AD 临床药物相关的“利益相关者的参与”。

四、伦理及受试者知情同意

AD 药物临床试验在实施前,试验方案需要通过机构伦理委员会批准,并按照《赫尔辛基宣言》和《药

物临床试验质量管理规范》(good clinical practice, GCP)原则进行实施。机构伦理委员会通常从 8 个方面重点审查药物临床试验的伦理,包括:研究方案的设计与实施、试验的风险与受益、受试者的招募、知情同意书告知的信息、知情同意的过程、受试者的医疗和保护、受试者隐私和保密、涉及弱势群体的研究具有的相应特殊保护措施。在 AD 临床药物试验中,鉴于受试者多为中老年人,且试验周期较长,因此试验方案中应充分考虑试验预期风险,并制定相应风险控制管理预案;针对中长周期药物临床试验,应考虑根据药物作用机制和研究目的,在试验方案中通过允许合并使用改善认知功能的药物,以提高受试者的受益-风险比。

AD 药物临床试验中需获得由每位受试者或其法定代理人/监护人签署的知情同意书。知情同意书内容应包括整个试验方案的目的、内容、流程、可能的风险与获益,以及可能发生的不良事件(adverse event, AE)及其报告方法等。研究者务必详细讲解知情同意书的内容,以保证受试者或其法定代理人/监护人理解知情同意书的全部内容。基于 AD 患者自身理解、分析及判断能力的不足,AD 临床试验多采取入组前由受试者及其法定代理人/监护人在知情同意书上双签名的方法;如果受试者认知功能障碍程度已不能完成签名,可以由其法定代理人/监护人签署知情同意书,以最大程度地保护受试者权益。

五、药物临床试验的分类

按照药物干预目的不同,AD 药物临床试验可分为 3 大类:(1)症状治疗:以改善 AD 的临床症状为主要目的,如胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等,既往 AD 临床药物试验以此类为多;(2)疾病修饰治疗:以改变 AD 病程和改善预后为目的,如抗 A β 或抗 Tau 蛋白药物,是目前 AD 临床药物研究的热点;(3)一级预防:以预防 AD 发病为主要目的,如维生素 E、硒及银杏叶提取物等^[11]。

按照疗效评价的不同,可将 AD 药物临床试验分为 3 大类:(1)优效性试验:检验试验药物的疗效是否优于对照药物的试验;(2)非劣效性试验:检验试验药物的疗效不差于对照药物的试验;(3)等效性试验:检验 2 种或多种药物的疗效差异无统计学意义的试验。近年来有关 AD 临床药物试验多为优效性试验。

六、药物临床试验的设计

(一)试验设计类型

根据试验目的和试验条件的不同,研究者可以

选择不同的试验设计方案,主要包括以下类型:(1)平行设计:最常使用的试验设计类型,受试者被随机分配到试验组和对照组,同时进行临床试验;(2)交叉设计:一种特殊的自身对照设计类型,将受试者在 2 个或多个试验阶段随机分配到试验组或对照组;其中最简单的交叉设计是 2×2 形式(AB/BA),即给受试者安排 2 个试验阶段,分别接受 A 处理或 B 处理;(3)析因设计:将试验中 2 个或多个因素的所有水平进行完全交叉而形成的分组试验设计,探求各因素的主效应和因素间的交互效应;其中最简单的析因设计是 2×2 形式,即 1/4 受试者被分配至试验组 A,1/4 受试者被分配至试验组 B,1/4 受试者被分配至安慰对照组,1/4 的研究对象被分配至试验组 A+B;(4)成组序贯设计:将整个临床试验分为数批,逐批序贯进行,每一批受试者接受试验后,对主要指标进行分析,一旦得到结论即停止试验;(5)加载设计:受试者在接受标准治疗方案的基础上,随机给予试验药物和安慰剂。临床试验设计类型的选择至关重要,决定了样本量的估计、研究过程及其质量控制。目前 AD 药物试验多采用平行设计方案。随着研究的深入,未来可能有更多其他设计类型的 AD 药物试验出现。

(二)试验周期的设置

根据疾病特点、药物的起效时间、药物作用机制、药物试验探究的临床结局和疗效评价指标等设置 AD 药物试验周期。一般 AD 对症治疗药物的临床试验,可进行短期有效性评估,试验周期通常设置为 6~12 个月^[12-15]。AD 疾病修饰类药物的临床试验,可进行中期有效性评估,试验周期通常为 12~24 个月^[16-17]。如对药物疗效评价不限于临床症状,还需评价疾病进展速度、脑组织结构和功能变化等方面,为了确保有足够的时间观察到多种疗效评价指标的改变,需设定长期试验周期有效性评估,一般试验周期设置为 24 个月以上^[18]。这类试验疗效终点指标包括神经心理学量表、脑组织结构和功能变化的影像,以及 A β 或 Tau 病理相关 AD 分子影像、体液生物标志物等。

(三)试验对照的设置

为了排除非药物因素对药物临床效果评价的影响,药物临床试验必须设置对照组。根据具体给予措施的不同,对照组主要分为 4 种类型:(1)空白对照:对照组未接受任何对照药物;(2)安慰剂对照:给予对照组无效治疗,安慰剂在物理特征,如外观、味道及气味等方面与治疗药物应尽可能一致,以安慰剂作对

照的试验应采用优效性试验设计;(3)剂量对照:给予对照组与治疗组相同的药物,但采用不同剂量(或不同给药途径),目的在于建立剂量-效应关系以发现不良反应;(4)阳性药物对照:给予对照组目前普遍应用的、已经证实为有效的药物。与临床公认的阳性药物进行对比的研究又称为头对头(head to head)试验,可采用非劣效/等效性试验或优效性试验设计。要根据研究目的和临床试验规范选择合适的对照组。

按照对照设置的情况,将药物临床试验可分为:

(1)单臂临床试验(single-arm clinical trial):即单组临床试验,没有对照组,仅有试验组,采用他人或过去的研究结果与试验组进行比较;(2)双臂临床试验(double-arm clinical trial):即 2 组临床试验,包括试验组和对照组,是最常见的形式;(3)三臂临床试验(three-arm clinical trial):是指临床试验有 1 个试验组、1 个安慰剂对照组和 1 个阳性药物对照组。AD 药物试验多采用双臂、平行、安慰剂对照方法验证试验药物的疗效和安全性。

(四)盲法

盲法(blinding)是指为避免受试者和(或)研究者因知道不同试验分组所用药物类型,从而对有关评价产生偏倚而采用的一种方法。通常将盲法分为单盲(single blinding)、双盲(double blinding)和三盲(triple blinding)。单盲是指仅受试者不知晓治疗分组,双盲是指受试者及临床研究者均不知晓治疗分组,三盲是指受试者、临床研究者和数据分析者均不知晓治疗分组。不设盲法的临床试验称为开放标签试验(open-label trial)。原则上设盲的数量越多,偏倚越小、研究质量越高。AD 药物临床试验多采用双盲和三盲。

(五)随机化

随机化是进行平行、交叉、析因等设计类型的临床试验需要遵循的基本原则,可以排除因抽样方法不当引起的非均匀性误差、顺序性误差,以及因分配方法不当引起的分配性误差。通过将随机化与盲法结合,可以有效地排除主客观偏倚,有效提高临床试验的可信度。随机化可以分为固定随机化和动态随机化。固定随机化又可分为简单随机化、分层随机化、区组随机化及分层区组随机化。多中心临床试验需采用区组随机化。因此,该方法也是 AD 多中心临床试验最常用的随机化方法。目前多数 AD 药物临床试验采用基于计算机的“中央随机系统”来制定临床试验受试者的随机化分配方案。

七、主要试验内容

(一)适应证人群

AD 是一个连续的疾病过程,可以分为有 AD 病理改变但尚无临床症状的 AD 临床前阶段、有认知功能障碍但尚未达到痴呆水平的 MCI 阶段,以及认知功能障碍达到痴呆水平 AD 痴呆阶段。AD 药物临床试验可根据试验药物的作用机制和研究目的选择适合的受试人群。试验药品依据作用机制,可以分为对症治疗药物和疾病修饰治疗药物;鉴于 AD 晚期患者脑内神经元脱失会影响试验效果,以改善认知功能为目的的对症治疗和疾病修饰治疗药物的受试人群应选择 MCI 和轻中度 AD 患者;AD 精神行为症状常发生于中晚期,以改善精神行为症状为目的的 AD 药物临床试验受试者可以选择中、重度痴呆 AD 患者;以评定药物对 AD 疾病修饰作用或预防效果的临床试验,受试人群可选择 AD 轻度痴呆、MCI 和(或)无症状的临床前期 AD 患者。

(二)诊断标准

AD 临床试验纳入的受试者需要按照试验方案确定的统一疾病诊断标准进行诊断。AD 诊断标准:1984 年美国神经病学、语言障碍和卒中-阿尔茨海默病与相关疾病协会(National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA)标准、2007 年和 2014 年国际工作组 IWG-1 和 IWG-2 标准、2011 年美国国家老龄化研究所-阿尔茨海默病协会(Institute of Aging - Alzheimer's Association, NIA-AA)标准^[19-21]。NINCDS-ADRDA 诊断标准中“可能的阿尔茨海默病标准”是先前 AD 临床试验中最常使用的诊断标准^[22-23]。2018 年以后的文献报道 AD 临床试验多选用的是 NIA-AA、IWG-2 诊断标准,且多数临床试验采用淀粉样蛋白示踪正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)或脑脊液 Aβ42 检测阳性证实受试者是脑内存在淀粉样蛋白(amyloid)沉积的 AD 患者^[24-25]。

2018 年 NIA-AA 工作组进一步针对淀粉样蛋白阳性病理人群,即(A+)个体,提出了 6 个阶段 AD 数字临床分期,其中 1~3 阶段代表痴呆前期,4~6 阶段代表痴呆期,具体包括:(1)1 阶段:具有 AD 特征性病理生理变化但对临床无影响的患者;(2)2 阶段:具有 AD 特征性病理生理变化、敏感性高的神经心理学测评可检测到轻微异常但没有功能损害的患者;(3)3 阶段:具有 AD 特征性病理生理变化,敏感

性高的神经心理学测评可检测到轻微或更明显的异常,以及轻度但可检测到功能损害的患者;(4)4 阶段:影响多个认知领域和(或)精神行为障碍的实质性进行性认知功能障碍,工具性和基本的日常生活能力均受损,不再完全独立或需要偶尔协助日常生活活动的患者;(5)5 阶段:中度痴呆、进行性认知功能障碍或精神行为改变、对日常生活功能产生广泛影响、基本活动受损、不能独立而需要频繁依赖他人协助完成日常生活活动的患者;(6)6 阶段:重度痴呆、进行性认知功能障碍或精神行为改变、由于基本活动受损(包括基本的自我保健)对日常生活造成严重的功能影响而完全依赖他人照顾的患者^[26]。数字临床分期方案旨在帮助研究者进行 AD 观察性研究和干预性研究时,更加精准地选择 AD 受试者,提高临床试验结果的科学性和客观性。

(三)疾病程度判定

采用神经心理学测评可以进一步区分认知功能障碍患者的疾病严重程度,有利于针对性地纳入受试者和确定药物治疗的适应证。在 AD 临床试验中常用临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)和总体衰退量表(global deteriorate scale, GDS)界定疾病严重程度。CDR 评分从记忆力、定向力、判断与解决问题的能力、社会事务能力、家务与业余爱好及个人自理能力 6 个方面对受试者进行评定,依据 6 个方面的综合评分,将受试者的认知水平分为 5 级:0 分为认知正常,0.5 分为可疑痴呆,1 分为轻度痴呆,2 分为中度痴呆,3 分为重度痴呆。GDS 评分将认知功能障碍分为 7 级,从无认知功能减退(第 1 级:无记忆障碍主诉,临床检查无记忆障碍的证据)至极严重的认知功能减退(第 7 级:广泛且严重的皮层神经系统的症状和体征,丧失言语功能、二便失禁、运动障碍及不能行走)。在 AD 临床试验中最常采用 CDR 评分进行 AD 疾病严重程度评价,较少采用 GDS 评分^[27-29]。

(四)纳入与排除标准

1. 纳入标准:AD 纳入标准需对受试者的年龄、性别、文化程度、AD 诊断标准及认知功能障碍程度等进行具体界定。散发性 AD 药物临床试验受试者的年龄多限定为 55~85 岁,如果是针对家族性或早发性 AD 患者的药物临床试验,受试者的年龄可提早到 30 岁^[30-31]。因多数 AD 药物临床试验需要进行神经心理学量表评估,纳入标准中受试者的文化程度可以界定为非文盲,或接受文化教育 4~6 年及以上;AD 诊断标准和疾病阶段也是 AD 药物临床试验

方案中纳入标准的重要内容,如选用符合 NIA-AA 诊断标准中 AD 源性 MCI 患者。对于疾病修饰药物或者要求有 AD 分子病理诊断依据的临床试验,纳入标准中应明确诊断手段,如 Amyloid-PET 和(或)脑脊液 A β 42 检测为阳性的 AD 患者^[32-33]。认知功能障碍程度常用简易精神状态检查(mini mental state examination, MMSE)和 CDR。如果纳入 AD 源性 MCI 患者,要求 MMSE 高于痴呆的界值 24 分(常选用 24~28 分)、CDR 总分为 0.5 分^[34];如果纳入轻度 AD 痴呆患者,要求 MMSE 20~24 分、CDR $\leq$ 1 分;如果纳入中、重度 AD 痴呆患者,要求 MMSE $<$ 20 分、CDR $\geq$ 2 分^[35]。考虑试验的可行性,可在药物临床试验纳入标准中对患者视力、听力、交流能力以及是否需获得患者和(或)监护者签署知情同意等内容进行适当限定。针对已经接受 AD 药物治疗的受试者如胆碱酯酶抑制剂、美金刚等,可选择让受试者在入组前保持稳定剂量 4 周或以上,或受试者停用现有治疗药物 2~3 周,洗脱后入组。

2. 排除标准:需要排除任何非 AD 疾病导致的认知功能障碍或痴呆,包括其他神经系统变性病(如路易体痴呆、额颞叶变性、亨廷顿病、帕金森病等)、神经系统非变性病导致的认知功能障碍或痴呆(如血管性认知功能障碍或痴呆、脑积水、梅毒、脑炎、缺氧性脑损伤、脑外伤等);排除神经系统以外的疾病导致的认知功能障碍或痴呆,包括内分泌系统疾病(如甲状腺功能低下等)、肝功能不全、肺性脑病、透析性脑病等;排除中毒性疾病(包括酗酒、药物依赖/滥用、一氧化碳迟发脑病等);排除维生素缺乏(如 B12 缺乏、B1 缺乏等)导致的认知功能障碍或痴呆;排除精神分裂症或重度抑郁;排除影像学上存在病灶提示非 AD 的其他疾病患者(如大面积脑梗死、关键部位脑梗死、多发腔隙性脑梗死、中重度白质病变、脑出血、脑积水等);需要排除正在服用可能干扰试验药物疗效评估的同类药物的患者,或者要求受试者进行洗脱后再入组;排除严重肝肾功能异常、急性心梗、严重心功能不全、活动期肿瘤、正罹患可能危及生命的疾病的患者;排除妊娠、哺乳或计划妊娠的女性,或有生育能力且未使用高效避孕措施的女性;排除任何研究者认为可能会危及受试者安全或研究方案依从性的疾病^[36]。

八、疗效监测与评价

(一)监测周期

AD 临床药物试验监测包括疗效评价和 AE 监测。临床药物试验监测需依据不同试验药物特点和试验目的设置对受试者的访视时间,原则上访视应

以面试为主,访视中对疗效和安全性评价指标进行监测。一般每 1~3 个月设置 1 个访视时间点,但在监测周期为中长期(即周期超过 24 个月)的临床试验中,访视时间的间隔可以延长为 3~6 个月。对于一些 AD 疾病修饰药物如免疫制剂,需观察免疫制剂可能引发的药物不良反应(adverse drug reactions, ADR),随访时间在初期(即给药后 6 个月内)可设置为每个月访视 1 次,6 个月以后可设置为每 3 个月或 4 个月访视 1 次^[37-39]。

(二)有效性评价

1. 主要终点:AD 药物临床试验主要结局是评价药物是否有效,取决于对试验设定主要终点(primary endpoints)的统计学分析结果。依据不同研究试验目的和试验纳入受试人群,主要终点指标的选择存在差异。在 AD 临床试验设计中,若受试者为有显著认知功能障碍临床症状 MCI 和(或)痴呆阶段,可选择神经心理学量表为主要终点指标。若受试者为临床前期 AD 患者,可选择反应 AD 病理特征变化的生物标志物,如脑脊液 A β 42、Tau 蛋白水平, Amyloid-PET 显示淀粉样蛋白沉积等作为主要终点指标^[40-42]。目前美国 FDA 和欧洲 EMA 对“AD 疾病修饰药物”试验以 AD 生物标志物为疗效的主要终点评价方法尚存一定争议。理论上,生物标志物的评价结果可以合理地预测临床效益,但以此为主要终点验证的试验药物通常需在获得批准上市后开展进一步研究,以确认预测的临床效果。

神经心理学评定是抗 AD 药物疗效评价主要终点和次要终点的常用方法。通过对受试者在基线期和随访期采集的神经心理评估数据进行统计学分析,能够客观和量化地反映药物疗效。AD 药物临床试验主要终点较多采用认知功能和全面功能评价量表,具体如下:

(1) 认知功能评估:对于以改善认知功能为主要结局评价目标的 AD 源性 MCI 和轻中度 AD 药物临床试验,常用阿尔茨海默病评估量表-认知部分(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)作为认知功能评估的主要终点指标。该量表可评定 AD 患者特征性的认知功能障碍严重程度及治疗前后的变化,是美国 FDA 认可的 AD 临床试验疗效评估常用工具之一。该量表有 12 项条目(ADAS-Cog12),覆盖记忆、语言、定向、视空间结构、观念运用、注意力等评测。通过对项目的增减先后形成了 ADAS-Cog11(删除了注意力条目)、ADAS-Cog13(ADAS-Cog11 基础上增加了词语延迟

回忆和数字划削测验)、ADAS-Cog14(ADAS-Cog13 版本基础上增加了迷宫测验),不同版本在现有 AD 药物临床试验中均有应用。成套神经心理学测试(neuropsychological test battery, NTB)由 9 个认知测验组成,涉及记忆、注意、执行及语言功能等,是继 ADAS-Cog 之后又一个可用于 AD 源性 MCI 和轻度 AD 痴呆药物临床试验疗效的主要终点评价指标^[43]。对于重度 AD 患者,常采用严重障碍量表(severe impairment battery, SIB)作为主要终点指标,该量表条目设计多为简单容易理解的问题和一步指令,如“请坐”、“您的名字是”等,在量表测评中允许给予肢体提示,也可以多次重复问题,因此适用于评价严重认知功能障碍患者^[44]。AD 临床前期药物试验选用阿尔茨海默病协作研究开发使用的临床前阿尔茨海默病认知复合量表(Alzheimer's disease cooperative study-preclinical Alzheimer cognitive composite, ADCS-PACC),该量表也是世界上首个 AD 临床前期试验应用的主要测量工具,包括自由和线索选择性回忆测试的总回忆分数、韦氏记忆测验中逻辑记忆延迟回忆、韦氏智力测验中数字符号替换测验和 MMSE^[45]。

(2)全面功能评定同时包括对认知功能、日常能力和精神行为等多方面的评估,对患者的病情严重程度做整体界定,也是 AD 药物临床试验常用的疗效主要终点指标,包括临床痴呆评定量表-总分(clinical dementia rating-sum of box, CDR-SB)、总体衰退量表(global deterioration scale, GDS)、临床医生会晤总体印象变化量表(扩充)(clinician's interview-based impression of change, CIBIC plus)及临床总体印象量表(clinical global impression, CGI)等。CIBIC 和 CGI 是常与 ADAS-Cog 联合或单独作为疗效主要终点指标^[46]。CDR 广泛用于 AD 试验和研究中疾病严重程度和疾病进展的评价,在一些临床试验中,CDR-SB 也可独立作为疗效终点评价指标^[47]。综合阿尔茨海默病评定量表(integrated Alzheimer's disease rating scale, iADRS),将 ADAS-Cog 和阿尔茨海默病协作研究-工具性日常生活活动量表(Alzheimer's disease cooperative study-instrumental activities of daily living inventory, ADCS-iADL)结合起来,同时评估认知和生活能力,也被作为 AD 源性 MCI 和轻度 AD 的首要疗效指标^[48]。

既往 AD 药物临床试验常选择测试认知功能障碍的神经心理学量表作为疗效主要终点指标,现今有观点认为认知测验虽能反映治疗后认知功能的细微变化,但如果患者实际生活能力没有改善,这种细

微认知变化则缺乏实质性的临床意义。因此,国际 AD 临床试验指南提倡选择联合评估认知功能和评估日常生活、社会功能 2 个方面的量表作为联合疗效主要终点指标,或者选用综合认知功能及日常生活、社会功能的全面功能测评量表作为疗效主要终点指标^[49]。

在部分靶向 AD 病理机制的抗 AD 疾病修饰药物临床试验中,主要终点指标可选用 AD 特征性生物标志物含量的变化评价疗效,如 A β 单抗采用 Amyloid-PET 评价脑内 amyloid 斑块负荷^[50]。主动免疫的 A β 疫苗-CAD106 主要疗效终点为利用检测血浆 A β -免疫球蛋白 IgG 评价 A β 特异性抗体反应等^[51]。同时,也可根据试验药物的机制采用相应的外周标志物作为评价指标。

2.次要终点:AD 药物临床试验中的疗效次要终点(secondary endpoints)指标涵盖临床症状、生活质量、疾病照料负担、AD 病理生物标志物和药物安全性等,具体包括神经心理学量表、神经影像、体液 AD 生物标志物和药物 AE 等。

神经心理学测评指标可选择认知功能、精神行为症状、日常生活能力、全面功能、生活质量及疾病照料负担的评价量表。认知功能评价的次要指标常用 MMSE 及蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA),可用于快速评估患者的认知情况。精神行为症状评估选择神经精神症状问卷(the neuropsychiatric inventory, NPI)。日常能力量表的选择依据临床试验受试者所处 AD 不同疾病阶段而有所不同。MCI 和轻度 AD 痴呆患者的日常能力主要累及复杂的社会功能,可选用 ADCS-iADL 评分或阿尔茨海默病协作研究-轻度认知功能障碍日常生活活动量表(Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living scale adapted for MCI patients, ADCS-ADL-MCI)评估。对于中、重度 AD 患者日常能力的评估应包括或偏重于日常自理能力,选用阿尔茨海默病协作研究-重度 AD 患者日常生活活动量表(Alzheimer's disease cooperative study-activities of daily living inventory modified for severe dementia, ADCS-ADL-sev)。生活质量和照料负担相关量表,如欧洲多维健康量表(5-level version of the European quality of life-5 dimensions questionnaire, EQ-5D-5L)、Zarit 照料负担量表、痴呆资源利用简易量表(resource utilisation in dementia, RUD Lite),也是疗效次要终点常用指标^[52-53]。

除了神经心理学评价指标,AD 临床试验的疗效

次要终点指标还常选用可以评价疾病进展和病理变化的神经影像学 and 体液 AD 生物标志物。大脑体积、皮层厚度和内侧颞叶萎缩程度是常用评价 AD 疗效的结构影像学次要终点指标,用于评测大脑的萎缩速度和程度^[54]。氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET) 通过测定脑葡萄糖代谢率来评价神经元突触功能, Amyloid-PET 和 Tau-PET 评价脑内 A β 沉积和 Tau 病理的情况^[55-56]。此外,脑脊液 AD 生物标志物 A β 42 和 Tau 蛋白水平、血浆中神经纤维丝轻链及突触蛋白等都可作为 AD 药物临床试验的疗效次要终点指标^[57]。药物的安全性评价(内容详见:九、安全性评价)也是 AD 药物临床试验中次要终点评价的重要内容。

3. 探索性终点:与主要终点和次要终点不同,探索性终点不是 AD 药物临床试验中必备的。探索性终点的评价是为了获得可能具有临床意义并与主要或次要终点评价相关的探索性结果,目的是进一步阐明药物的作用机制、评价药物效果和疾病负担等。探索性终点通常包括:(1)药代动力学指标,即测量血清药物浓度以判断药物峰值、半衰期及清除率等^[58];(2)药效学指标,如探索 A β 或 Tau 蛋白的免疫制剂药物免疫原性,可以观察给药后患者产生 IgG 抗体的百分比(即应答率)等^[59];(3)神经心理测评指标:包括评测生活质量、照料负担等量表(如生活质量量表),以及非临床常用的、探索性认知评价量表,如 Winterlight 言语评估量表、类别流畅性测试、受控口语联想测试等^[41,60];为增强观察药物对疗效主要终点评价指标的长期效果,部分药物临床试验会设计在结束试验观察期后选择一个延长时间点,再次对疗效主要终点指标进行评价,如完成观察周期 13 个月后,在第 15 个月再次对主要终点指标 ADAS-Cog 进行评价;(4)药物对经典 AD 生物标志物影响的指标,如脑脊液或血液中 A β 42、P-tau 和 T-tau,以及血液中炎症及神经退行性生物标志物等^[61-62]。

九、安全性评价

(一)主要安全性评价

安全性指标包括 AE 的观察记录及实验室指标变化的监测和记录。AE 涉及身体的各个系统,应详细记录任何 AE,无论该事件是否与试验用药有关。除常规实验室指标及心电图外,应根据试验药物的作用机制及试验人群的特点等添加相应的指标,如涉及糖代谢通路的药物,需严密监测血糖,防止患者

出现低血糖反应。

(二)AE 评价

1. AE: AE 是指受试者接受药物后出现的不良医学事件,并不一定与药物有关,包含任何新发生的或与基线情况比较在严重程度和频率上有所恶化的事件,因此,AE 是指在按规定剂量正常应用药物的过程中产生的不良的、非预期的指标(如实验室检查异常)、症状或疾病(新发或加重)。无论 AE 是否与试验药物有关,均应在病例报告表中详细记录,包括 AE 出现的时间、症状、体征、程度、持续时间、实验室检查指标、处理方法、经过、结果及随访时间等,并详细记录合并用药的情况,以便分析 AE 与试验药物的相关性,记录时应签名并注明日期。严重 AE (serious adverse events, SAE) 包括药物临床试验过程中发生的需住院治疗、延长住院时间、出现残疾、丧失工作能力、致畸、危及生命或死亡等事件,研究者需对 SAE 进行随访,直至事件的最终结局或受试者失访。研究者应认真观察受试者在临床研究期间发生的任何 AE,要求受试者如实反映用药后的病情变化,避免诱导性提问。AD 患者因有认知功能障碍,常不能准确和客观地表达不适症状,因此特别需要临床研究者和照料者进行细致观察,必要时应增加随访频率,以便及时发现和处理。AE 可累及多个系统,出现下列常见的不良反应:

(1) 神经系统:包括头痛、头晕、嗜睡、失眠、意识混沌、锥体外系症状、癫痫、跌倒及其他神经系统的不良反应,以及幻觉、焦虑、抑郁、激越和攻击行为等精神症状。对于以清除 A β 为主要药理机制的药物,要特别关注中枢神经系统的炎症反应。

(2) 消化系统:包括恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲改变、体质量变化及对肝功能的影响等。在访视期要定期监测转氨酶的变化。

(3) 心血管系统:包括胸闷、心慌、心率改变、心律失常、血压改变及晕厥等症状。访视期要定期查血压和心电图,必要时加做相关检查。

(4) 泌尿系统:包括尿频、尿失禁、尿潴留及肾功能异常等。访视期要定期检查尿常规及肾功能指标。

(5) 其他 AE:需观察患者是否会出现过敏、皮肤改变、呼吸困难及哮喘等。如果使用贴剂,需注意局部皮肤过敏、皮疹等反应以及其他任何不良反应的症状。在发现 AE 时,应注意不要引入偏倚,询问 AE 的首选方法是对受试者进行开放性和非引导性口头提问。

实验室指标常包括血常规、尿常规、便常规+潜血、凝血功能、肝功能、肾功能、电解质、血糖、血脂及

心电图等,还应根据试验药物的作用机制及试验人群的特点等添加相应的指标。

2.AE 评价:需要对 AE 严重程度及其与试验药物的关系进行评价和判定。对 AE 严重程度的评价标准可参照:(1)1 级:即轻度,无症状或轻微,仅为临床或诊断所见,无需治疗;(2)2 级:即中度,需要较小、局部或非侵入性治疗,与年龄相当的工具性日常生活活动受限;(3)3 级:严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命,导致住院或者延长住院时间,致残,自理性日常生活活动受限;(4)4 级:危及生命,需要紧急治疗;(5)5 级:与 AE 相关的死亡。

ADR 被包含在 AE 范畴内,是指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的、与用药目的无关的反应。在临床试验中,研究者需要对 AE 与药物关系进行判定,如果受试者出现 AE,研究者应综合分析 AE 的症状及受试者的既往病史、伴发疾病和伴随用药等情况,并根据 AE 出现时间与试验药物开始使用时间的关系、试验药物已知的 ADR、停药后 AE 是否减轻或消失、再次给药后 AE 是否复发及 AE 是否能用现有疾病或其他药物解释等判断 AE 与药物的关系,从而判定 AE 是否为 ADR。

十、统计分析

统计分析必须遵守药物临床试验数据管理和统计分析的规范,并严格执行药物临床试验方案中描述的统计分析计划。AD 药物临床试验应关注以下几个方面:

(一)样本量估计

我国《药品临床试验管理规范》规定 I、II、III 及 IV 期临床试验的最小样本量分别为 20~30 例、≥100 例、≥300 例及 ≥2000 例。具体到每项研究,应根据研究目的、设计类型及评价指标等,参考既往的研究结果,合理选择估计方法。计算样本量应有足够的检测效能,以保证主要结局指标在治疗组和对照组之间存在差异;同时,还需要根据失访率适当扩大样本量,AD 临床试验常用 20% 失访率作为统计量。

(二)数据分析

1. 分析数据集:AD 药物临床试验常用的分析数据集包括:(1)全分析集(full analysis set, FAS):指所有经随机化分组,至少接受一次试验药物且至少具有一次用药后有效性评价数据的受试者集合。基于 FAS 进行的统计分析被称为意向性分析(intention-to-treat, ITT),这是目前 AD 药物临床试验进行有效性分析时最为常用的数据分析方法^[63]。(2)符合方案

集(per protocol set, PPS):是 FAS 的子集,指所有符合试验方案、依从性好(服用试验用药数量在 80%~120%)、完成病例报告表全部记录内容、没有明显违背试验方案的受试者数据集,也可用于进行疗效分析。在进行有效性分析前,若需从 FAS 和 PPS 中剔除受试者,应符合方案中的定义,而且在盲态审核时需充分阐明剔除理由。(3)安全性数据集(safety set, SS):所有随机化分组后至少接受一次试验药物且至少具有一次安全性评价数据的受试者集合,用于对受试者使用药物后出现 AE、不良反应、生命体征及实验室指标异常变化等临床试验药品进行安全性分析。在 AD 药物临床试验中,应遵循尽可能减少试验偏倚和防止 I 类错误增加的原则。在临床试验方案中应对上述数据集进行明确定义,并规定不同数据集在有效性评价和安全性评价中的地位。

2. 缺失值和离群值:缺失值是临床试验结果偏倚的潜在来源,在临床试验方案的制定和执行过程中,应采取充分的措施尽量减少数据缺失。在对有缺失值的临床试验数据进行统计分析时,不建议直接排除有缺失数据的受试者,因为该处理方式可能破坏入组的随机性、破坏受试人群的代表性、降低研究的把握度、增加 I 类错误率。对于缺失值的处理方法,特别是主要评价指标的缺失值,需根据具体情形,在方案中遵循保守原则规定恰当的处理方法,如末次观察值结转(last observation carried forward, LOCF)、基线观察值结转(baseline observation carried forward, BOCF)、多重填补(multiple imputation, MI)法。必要时可考虑采用不同的缺失值处理方法进行敏感性分析^[64]。

对于离群值的处理,需要同时从医学和统计学两个方面考虑,尤其是医学专业知识的判断。离群值的处理应在盲态审核时进行,如果试验方案中未预先规定处理方法,在实际资料分析时,需要进行敏感性分析,即比较包括和不包括离群值的 2 种试验结果,评估其对试验结果的影响。

3. 有效性分析:进行统计分析时,应该根据研究目的、资料性质、设计方法等选择适应的统计方法。按照治疗分组对基线和不同随访时间相对基线的变化值进行描述性统计分析,包括均数、标准差、中位数、四分位数、最小值、最大值、频数和百分比等。可采用协方差分析、CMH- χ^2 检验等方法进行不同组间终点指标比较的假设检验,并给出终点指标组间差异估计值和 95% 置信区间。终点指标为重复测量

的连续型变量时,可采用线性混合效应模型(linear mixed model, LMM)进行重复测量分析(mixed-models for repeating measures, MMRM),这是目前 AD 药物临床试验有效性分析中常用的方法^[65-66]。采用 MMRM 统计方法进行疗效终点分析时,可将基线资料、分层因素(如病情严重程度、性别、年龄、APOE ε4 基因携带状态等)、治疗分组、随访时间、随访时间与治疗分组的交互作用等作为固定效应,分析治疗组和对照组用药后主要终点指标相对基线的变化值,以此评价试验的优效性。分析反映疾病进程的时间指标,也可采用 Cox 比例风险模型进行统计分析,评价临床试验的有效性。

4. 亚组分析:AD 药物临床试验中观察到的疗效往往随着患者的疾病严重程度、性别、年龄、疾病持续时间等亚组的特点而变化,如果终点指标分析未能证明疗效,或者存在相关的情况下,需要亚组分析来探索研究结果,作为后续进一步临床试验设计的参考依据。亚组分析包括 2 类:(1)确证性亚组分析(事先):在临床试验设计之前就确定;(2)探索性亚组分析(事后):在临床试验之后才决定进行。确证性亚组分析的结果比探索性亚组分析的结果更为可靠。

5. 安全性分析:通常基于安全性数据集记录的 AE 和不良反应的种类、严重程度、发生率、发生人次及其人均发生次数分析生命体征、心电图及实验室检查等各项安全性指标的变化。

十一、临床试验质量控制

药物临床试验的质量直接影响药物效果判定的准确性,是临床试验设计中非常重要的内容。AD 药物临床试验周期长、患者配合的能力差、疗效多采用神经心理量表测评及个别量表测评需要照料者参与等增加了 AD 药物临床试验质量控制的难度。为避免 AD 临床试验过程中因为上述原因导致的偏倚风险,建议通过以下方法控制 AD 药物临床试验的质量:(1)科学的试验设计和组织实施:遵照国家 GCP 制定试验方案、编制详细试验操作手册和临床信息采集表,在试验过程中严格遵循药物临床试验方案、操作标准规范,接受药物临床试验机构的质控管理体系,保证高质量的研究数据。(2)同质化参研人员的质量控制:对参研人员进行试验方案、操作流程等同质化培训,考评合格后开始试验;同时,在试验实施的过程中,定期对研究者进行一致性测评。受试者临床诊断或神经心理学评估应由经验丰富的临床医师和神经心理测评师完成。同一患者基线期评价和随访应由同一个研究者完成。部分神经心理测评

需要评价照料者来间接反映治疗效果,因此,AD 药物临床试验应对照料者进行教育和培训,避免数据采集过程中出现偏倚。(3)数据中心化管理:为避免量表等主观指标的评价偏倚和控制其他不良影响因素,应由临床医师、生物统计学及伦理学等专家组成独立的数据管理委员会,建立相应的管理制度。采用电子数据采集系统进行研究数据的采集与管理,保证药物临床试验数据的可溯源性。数据管理过程需符合 GCP 规范,确保临床试验数据的真实性、完整性和准确性。

十二、小结

药物临床试验是药物研发最终的验证环节。规范的药物临床试验设计方案有利于保证临床药物试验的科学性、可行性及结果的可靠性。值得提出的是,随着医学科学和医疗实践的不断发展、AD 诊断及药物疗效评价技术的提高,AD 药物临床试验设计专家共识也将不断完善与更新。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔人员:魏翠柏,王芬,周爱红

专家组成员:(按照姓氏笔画排列)

王刚 上海交通大学医学院附属瑞金医院;王芬 首都医科大学宣武医院;王延江 陆军特色医学中心;王华丽 北京大学第六医院;吕佩源 河北省人民医院;吕继辉 北京老年医院;刘军 中山大学孙逸仙纪念医院;孙莉 吉林大学第一医院;孙永安 北京大学第一医院;纪勇 天津环湖医院;杜怡峰 山东第一医科大学附属省立医院;李阳 山西医科大学第一医院;汪凯 安徽医科大学附属医院;沈璐 中南大学湘雅医院;张楠 天津医科大学总医院;张巍 首都医科大学附属北京天坛医院;张杰文 河南省人民医院;陈晓春 福建医科大学;郁金泰 复旦大学附属华山医院;罗本燕 浙江医学院附属第一医院;周玉颖 天津环湖医院;周爱红 首都医科大学宣武医院;郑德强 首都医科大学;屈秋民 西安交通大学第一附属医院;贾龙飞 首都医科大学宣武医院;贾建平 首都医科大学宣武医院;贾建军 解放军总医院第一医学中心;郭起浩 上海市第六人民医院;唐毅 首都医科大学宣武医院;章军建 武汉大学中南医院;彭丹涛 中日友好医院;谭兰 青岛市市立医院;魏翠柏 首都医科大学宣武医院

参 考 文 献

- [1] Gauthier S, Rosa - Neto P, Morais JA, et al. World Alzheimer report 2021 - Journey through the diagnosis of dementia[EB/OL]. London: Alzheimer's Disease International, 2021. <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf> [published online ahead of print].
- [2] Wu YT, Ali GC, Guerchet M, et al. Prevalence of dementia in

- mainland China, Hong Kong and Taiwan: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(3): 709-719.
- [3] Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 483-491.
- [4] Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: recent treatment strategies[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173554.
- [5] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Center for biologics evaluation guidance for industry Alzheimer's disease: developing drugs for the treatment of early stage disease[EB/OL]. 2013. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2013-D-0077-0002> [published online ahead of print].
- [6] European Medicines Agency, Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's Disease and other dementias[EB/OL]. 2008. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease> [published online ahead of print].
- [7] European Medicines Agency, Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease[EB/OL]. 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease> [published online ahead of print].
- [8] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), et al. Early Alzheimer's disease: developing drugs for treatment, guidance for industry[EB/OL]. 2018. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM596728.pdf> [published online ahead of print].
- [9] 关亮. 治疗阿尔茨海默病药物临床试验技术指导原则[J]. *中国现代医生*, 2007, 45(20): 72-75.
- [10] 阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家小组. 阿尔茨海默病创新药物临床试验中国专家共识[J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2016, 3(1): 1-11.
- [11] Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 702-716.
- [12] Atri A, Frölich L, Ballard C, et al. Effect of idalopirdine as adjunct to cholinesterase inhibitors on change in cognition in patients with Alzheimer disease: three randomized clinical trials [J]. *JAMA*, 2018, 319(2): 130-142.
- [13] Fujino T, Yamada T, Asada T, et al. Efficacy and blood plasmalogen changes by oral administration of plasmalogen in patients with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *EBioMedicine*, 2017, 17: 199-205.
- [14] Decourt B, Drumm-Gurnee D, Wilson J, et al. Poor safety and tolerability hamper reaching a potentially therapeutic dose in the use of thalidomide for Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 403-411.
- [15] Wang T, Kuang W, Chen W, et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 110.
- [16] Hager K, Baseman AS, Nye JS, et al. Effect of concomitant use of memantine on mortality and efficacy outcomes of galantamine-treated patients with Alzheimer's disease: post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 47.
- [17] Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, et al. ABBY: a phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2018, 90(21): e1889-e1897.
- [18] Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorfinger E, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 95.
- [19] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 734-746.
- [20] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.
- [21] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 614-629.
- [22] Nakamura Y, Kitamura S, Homma A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate- to - severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(7): 913-925.
- [23] Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 321-330.
- [24] Hannestad J, Duclos T, Chao W, et al. Safety and tolerability of GRF6019 infusions in severe Alzheimer's disease: a phase II double-blind placebo-controlled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(4): 1649-1662.
- [25] Rafii MS, Aisen PS. Alzheimer's disease clinical trials: moving toward successful prevention[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(2): 99-106.
- [26] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562.
- [27] Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules[J]. *Neurology*, 1993, 43(11): 2412-2414.
- [28] Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. Global Deterioration Scale (GDS)[J]. *Psychopharmacol Bull*, 1988, 24(4): 661-663.
- [29] Rikkert MG, Tona KD, Janssen L, et al. Validity, reliability, and feasibility of clinical staging scales in dementia: a systematic review[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2011, 26(5): 357-365.
- [30] Ferrero J, Williams L, Stella H, et al. First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2016, 2(3): 169-176.
- [31] Gault LM, Lenz RA, Ritchie CW, et al. ABT-126 monotherapy in mild- to - moderate Alzheimer's dementia: randomized double-blind, placebo and active controlled adaptive trial and open-label extension[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 44.

- [32] Lozupone M, Solfrizzi V, D'Urso F, et al. Anti-amyloid- β protein agents for the treatment of Alzheimer's disease: an update on emerging drugs[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25(3): 319-335.
- [33] Coric V, Salloway S, van Dyck CH, et al. Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(11): 1324-1333.
- [34] Craft S, Raman R, Chow TW, et al. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(9): 1099-1109.
- [35] Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, et al. Donanemab (LY3002813) phase 1b study in Alzheimer's disease: rapid and sustained reduction of brain amyloid measured by florbetapir F18 imaging[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(4): 414-424.
- [36] Maher-Edwards G, Watson C, Ascher J, et al. Two randomized controlled trials of SB742457 in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2015, 1(1): 23-36.
- [37] Wischik CM, Staff RT, Wischik DJ, et al. Tau aggregation inhibitor therapy: an exploratory phase 2 study in mild or moderate Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 705-720.
- [38] Jia J, Ji Y, Feng T, et al. Sixteen-week interventional study to evaluate the clinical effects and safety of rivastigmine capsules in Chinese patients with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(4): 1313-1322.
- [39] Maier F, Spottke A, Bach JP, et al. Bupropion for the treatment of apathy in Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(5): e206027.
- [40] Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 80.
- [41] Wang HY, Pei Z, Lee KC, et al. PTI-125 reduces biomarkers of Alzheimer's disease in patients[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2020, 7(4): 256-264.
- [42] Scheltens P, Hallikainen M, Grimmer T, et al. Safety, tolerability and efficacy of the glutamyl cyclase inhibitor PQ912 in Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2a study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 107.
- [43] Vijverberg EGB, Axelsen TM, Bihlet AR, et al. Rationale and study design of a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2b trial to evaluate efficacy, safety, and tolerability of an oral glutamyl cyclase inhibitor varoglutamstat (PQ912) in study participants with MCI and mild AD-VIVIAD[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 142.
- [44] Farlow MR, Thompson RE, Wei LJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study assessing safety, tolerability, and efficacy of bryostatins in the treatment of moderately severe to severe Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(2): 555-570.
- [45] Donohue MC, Sperling RA, Salmon DP, et al. The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(8): 961-970.
- [46] Xiao S, Chan P, Wang T, et al. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer's dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 62.
- [47] Siemers ER, Sundell KL, Carlson C, et al. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients [J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 110-120.
- [48] Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10062): 2873-2884.
- [49] Sabbagh MN, Hendrix S, Harrison JE. FDA position statement "Early Alzheimer's disease: developing drugs for treatment, guidance for industry"[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019, 5: 13-19.
- [50] Salloway S, Honigberg LA, Cho W, et al. Amyloid positron emission tomography and cerebrospinal fluid results from a crenezumab anti-amyloid-beta antibody double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study in mild-to-moderate Alzheimer's disease (BLAZE)[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 96.
- [51] Farlow MR, Andreasen N, Riviere ME, et al. Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2015, 7(1): 23.
- [52] Howard R, Zubko O, Bradley R, et al. Minocycline at 2 different dosages vs placebo for patients with mild Alzheimer disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(2): 164-174.
- [53] Padala PR, Boozer EM, Lensing SY, et al. Neuromodulation for apathy in Alzheimer's disease: a double-blind, randomized, sham-controlled pilot study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4): 1483-1493.
- [54] Turner RS, Thomas RG, Craft S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease [J]. *Neurology*, 2015, 85(16): 1383-1391.
- [55] Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, et al. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 108.
- [56] Zhao L, Zhao Q, Zhou Y, et al. Atorvastatin may correct dyslipidemia in adult patients at risk for Alzheimer's disease through an anti-inflammatory pathway[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15(1): 80-85.
- [57] Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(18): 1691-1704.
- [58] Yoshida K, Moein A, Bittner T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effect of crenezumab on plasma and cerebrospinal fluid beta-amyloid in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 16.
- [59] Malpas CB, Vivash L, Genc S, et al. A phase IIa randomized control trial of VEO15 (sodium selenate) in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(1): 223-232.
- [60] Henderson ST, Morimoto BH, Cummings JL, et al. A placebo-controlled, parallel-group, randomized clinical trial of AC-1204 in mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 75(2): 547-557.

- [61] Novak P, Schmidt R, Kontseikova E, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(2): 123-134.
- [62] Prins ND, Harrison JE, Chu HM, et al. A phase 2 double-blind placebo-controlled 24-week treatment clinical study of the p38 alpha kinase inhibitor neflamapimod in mild Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 106.
- [63] Heritier SR, Gebiski VJ, Keech AC. Inclusion of patients in clinical trial analysis: the intention-to-treat principle[J]. *Med J Aust*, 2003, 179(8): 438-440.
- [64] Moreno - Betancur M, Chavance M. Sensitivity analysis of incomplete longitudinal data departing from the missing at random assumption: methodology and application in a clinical trial with drop-outs[J]. *Stat Methods Med Res*, 2016, 25(4): 1471-1489.
- [65] Malek-Ahmadi M, Chen K, Perez SE, et al. Cognitive composite score association with Alzheimer's disease plaque and tangle pathology[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1): 90.
- [66] Donohue MC, Aisen PS. Mixed model of repeated measures versus slope models in Alzheimer's disease clinical trials[J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16(4): 360-364.
- (收稿日期:2022-02-14)
(本文编辑:马帅)

中国医师协会神经内科医师分会,阿尔茨海默病药物临床试验写作组.阿尔茨海默病药物临床试验中国专家共识[J/CD].
中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2022, 12(1): 009-020.

