

出國報告（出國類別：開會）

第 18 屆阿茲海默症臨床試驗會議 (CTAD)

服務機關：臺北榮民總醫院神經醫學中心

姓名職稱：傅中玲副主任

派赴國家/地區：美國

出國期間：114 年 11 月 28 日到 114 年 12 月 7 日

報告日期：114 年 12 月 8 日

摘要

第 18 屆阿茲海默症臨床試驗會議 (CTAD 2025) 展現了治療策略的重大轉變，從單一靶點清除走向多元、精準並兼顧可及性的創新模式。在抗澱粉樣蛋白領域，羅氏 Trontinemab 以 Brainshuttle 技術突破血腦屏障，早期試驗顯示 92% 患者斑塊清除且 ARIA-E 發生率低於 5%，凸顯療效與安全性的平衡。Lecanemab (LEQEMBI®) 最新數據證實其能有效降低神經毒性 Abeta 原纖維，並研發皮下注射劑型以減輕醫療負擔；Donanemab 的長期追蹤更顯示停藥後效益仍持續，印證疾病修飾作用的耐久性。非澱粉樣蛋白靶點亦有突破，Etalanetug (E2814) 使血液生物標記 eMTBR-tau243 顯著下降，為延緩 Tau 病理帶來希望；Laromestrocel 幹細胞療法則展現減少神經發炎的潛力。相對地，Semaglutide Phase 3 的失敗提醒業界：僅改善生物標誌物不足以轉化為臨床效益。診斷方面，FDA 核准的血漿 p-tau217/Abeta42 比值成為新一線工具，提升效率與可及性。我的研究報告則指出抗精神病藥物改善失智症嚴重度的主要機制在於減輕照護者負擔，對臨床管理與長期照護政策具深遠意義。整體而言，CTAD 2025 勾勒出 AD 治療邁向個人化、複合式的未來，台灣亟需加速引進血液生物標記、推動抗體治療登錄研究，並整合照護者負擔評估，以因應全球趨勢。

關鍵字: 阿茲海默症、抗澱粉樣蛋白、臨床試驗

本文

我過去都是參加 AAIC (Alzheimer' s Association International Conference)會議，因為目前阿茲海默症的治療有很大的進展，因此我此次改參加 CTAD (Clinical Trials on Alzheimer' s Disease)會議。相較於最大型、全領域的 AAIC，CTAD 更專注於臨床試驗的設計、數據和挑戰，訊息密度高，是全球臨床醫生和研究人員追蹤新藥進展的首選。它也是失智最新新藥與 Biomarker 數據發布的主要舞台。CTAD 另一特點是提供了一個有利於臨床轉化 (Clinical Translation)、監管科學 (Regulatory Science) 和平台試驗 (Platform Trial) 設計等方面的交流平台，有助於加速藥物從研發走向市場的進程。

此次會共計四天，我的海報論文是第四天發表。論文題目是”藥理學類別與劑量對失智症的神經精神症狀和疾病嚴重度的影響(Pharmacological Class and Dose Effects on Neuropsychiatric Symptoms and Disease Severity in Dementia: A Defined Daily Dose-Based Cohort Study)。神經精神症狀 (Neuropsychiatric symptoms, NPSs) 在失智症患者中非常普遍。NPSs 與更快的認知衰退、增加的照護者負擔及更高的死亡率有關。雖然藥物介入被廣泛使用，但其效果尚不明確。本研究旨在探討失智症患者在使用藥物前後，其 NPSs 和疾病嚴重度的區間變化。此研究共有 207 位參與者。平均年齡 78.2 ± 8.4 歲，79 位男性 (38.2%)。我們評估共 46 種藥物，劑量以界定日劑量 (Defined Daily Dose, DDD) 呈現。神經精神症狀使用 Neuropsychiatric Inventory - Questionnaire (NPI-Q)。失智症嚴重度使用 Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes (CDR-SB)。平均追蹤間隔為 10.2 ± 2.6 個月。基線 NPS 嚴重度為 4.6 ± 5.6 ，NPS 困擾度為 6.2 ± 8.4 。基線 CDR 分數分佈：CDR 0 (無失智)7 人 (3.4%)，CDR 0.5 (極輕度失智)65 人 (31.4%)，CDR 1 (輕度失智)97 人 (46.9%)，CDR 2 (中度失智)32 人 (15.5%)和 CDR 3 (重度失智)2 人 (1.0%)。我們發現抗精神病藥物的使用與失智症嚴重度的後續改善有關。此改善主要透過減輕照護者負擔來達成。在所評估的藥物中，抗精神病藥物是唯一與失智症嚴重度後續改善相關的藥物介入，其主要機制是減輕了照護者的負擔。

以下是此次會議的重點摘要：

本屆會議重點在於新一代抗澱粉樣蛋白抗體 (Anti-Amyloid Antibodies)如何通過優化遞送和療程，以提升療效並降低安全性風險。羅氏藥廠 Trontinemab (BBB 穿梭技術)是雙特異性抗體，腦部滲透率大幅提升約 50 倍。28 週後 92% 患者 Amyloid PET 掃描轉為陰性，且 ARIA-E 發生率低於 5%，療效與安全性顯著。衛采公司 Lecanemab (LEQEMBI®)是同時靶向神經毒性原纖維 (PF) 和澱粉樣蛋白斑塊的療法。對於早期起始治療低澱粉樣蛋白組，從輕度認知障礙(MCI) 進展到中度 AD 的時間節省估算可達 8.3 年。衛采公司試驗首次大規模證明，Lecanemab 在腦脊髓液 (CSF) 中能顯著降低神經毒性的 Abeta protofibrils (PF)，這是其對核心病理機制 (target engagement) 的重要證據。

同時，Lecanemab 的皮下注射 (SC) 製劑計畫因能大幅提升病患與醫療系統的便利性，成為重要的給藥研究方向。它們新劑型 SC 與 IV 製劑生物等效，且全身輸注反應發生率顯著降低 (SC 組為 0%)。至於禮來公司 Donanemab 的 TRAILBLAZER-ALZ 2 LTE 數據顯示，早期有症狀 AD 患者在清除 Abeta 斑塊後停藥，其臨床效益在 36 個月時仍持續維持，且停藥後 ARIA 風險趨近安慰劑。

關於非澱粉樣蛋白和 Tau 靶點的藥物創新，有 Etalantug (E2814) 抗-tau 抗體藥物，結合 Tau 蛋白的微管結合區域 (MTBR)。在顯性遺傳 AD 患者中，Phase Ib/II 試驗中，使新的 Tau 病理生物標記 eMTBR-tau243 在 CSF 和血漿中均大幅降低 (血漿約 78%)，暗示其可能有效抑制 tau 種子 (seeding) 和病理進展。eMTBR-tau243 本身也被視為比傳統 p-tau 更能反映 tau tangle 負荷的敏感量化工具，將成為未來抗-tau 試驗的重要指標。另一個是 p75NTR 調節劑 (LM11A-31)，Phase 2a 試驗顯示能降低腦萎縮速度和改善炎症標記，但臨床認知功能無顯著差異。Synaptopathy-Targeting (CT1812) 和自噬調節 (Blarcamesin)，兩者均展示了生物標誌物的改善潛力，但尚未能在臨床認知功能上取得突破。新一代的 tau 抗體如 MK-2214 (針對 pS413 磷酸化位點) 亦在 Phase 1 階段推進。

Laromestrocel 幹細胞療法 (Phase 2 CLEAR-MIND 試驗) 公布了 MRI 生物標記數據，顯示其能顯著減少與 AD 相關腦區的神經發炎 (neuroinflammation)，並且這些發炎減少與海馬體積的保存和臨床結果相關。這代表 AD 治療可能走向多機制介入，調節神經炎症、支持神經健康。另一方面，MK-1167 (alpha7 乙醯膽鹼受器正向調節劑) 作為神經傳導增強藥物，為不適用或對 Abeta/Tau 靶點效果有限的患者提供了對症治療 (symptomatic) 的補充選項。

Semaglutide (GLP-1 激動劑) Phase 3 失敗，兩項 III 期 RCTs (EVOKE 和 EVOKE+) 均未達主要終點，沒有顯著減少 CDR-SB 惡化。儘管生物標誌物有朝好的方向改變 (biomarker benefit but no clinical effect)，但研究強調對於已經有症狀的早期 AD 病人，單一 Semaglutide 無法轉化為臨床療效。此研究歷經五年，每位病人治療時間是三年，共 40 個國家，接近 3000 個病人參加。由此可見，AD 藥物試驗成功十分困難。

其他會議亮點還有 Fujirebio Lumipulse plasma p-tau217 / Abeta42 ratio 是第一個 FDA-cleared 的 AD 血液生物標記檢驗，可以高精準協助判斷澱粉樣蛋白病理。一項自然實驗研究顯示，接種帶狀皰疹疫苗者，7 年內得到失智的機率約降低 20%，是目前對疫苗預防失智的最強因果證據之一。US POINTER 是非藥物干預的研究，研究發現結構化生活方式干預帶來更大的認知改善，並證實其通過改善神經血管、增強認知彈性、並減少睡眠呼吸暫停事件等多路徑支持神經健康。

整體而言，本屆 CTAD 強調了精準醫療設計的趨勢。試驗正越來越多地導入多元生物

標記 (CSF, plasma, MRI)、基因 (如 APOE)、病患分層 (stratification)，以及混合機制 (multimodal) 治療。生物標記的成熟和新劑型開發將提高治療的可及性，而多元的管線則意味著 AD 療法正朝向個別化／複合治療的方向邁進，以提高整體治療成功機會。

建議事項

台灣應借鑒全球經驗，建立統一的 ARIA 影像學評估和報告系統，特別是針對新一代 BBB 穿梭藥物，確保療效與安全性之間的平衡。應加速 TFDA 核可的血漿生物標記 (如 p-tau217 在台灣的法規審核與臨床驗證。將血液檢檢作為一線篩選工具 (triage)，可高效率地排除或預測澱粉樣蛋白病理，精準引導需接受 PET 或 CSF 檢查的高風險族群。也應鼓勵本土研究使用如 eMTBR-tau243 等新型生物標記，以建立台灣族群的 Tau 病理學資料庫，為未來抗 Tau 藥物在台灣的精準分層治療做好準備。政府需積極將生活方式干預 (如 US POINTER 所示) 納入國民健康宣導。美國目前正推動臨床試驗應具普及性和代表性，台灣可學習 TRAILBLAZER-ALZ 3 的經驗，透過社區型篩查和去中心化設計，提高臨床試驗中各類不同背景患者的代表性，確保研究結果更具普適性。