



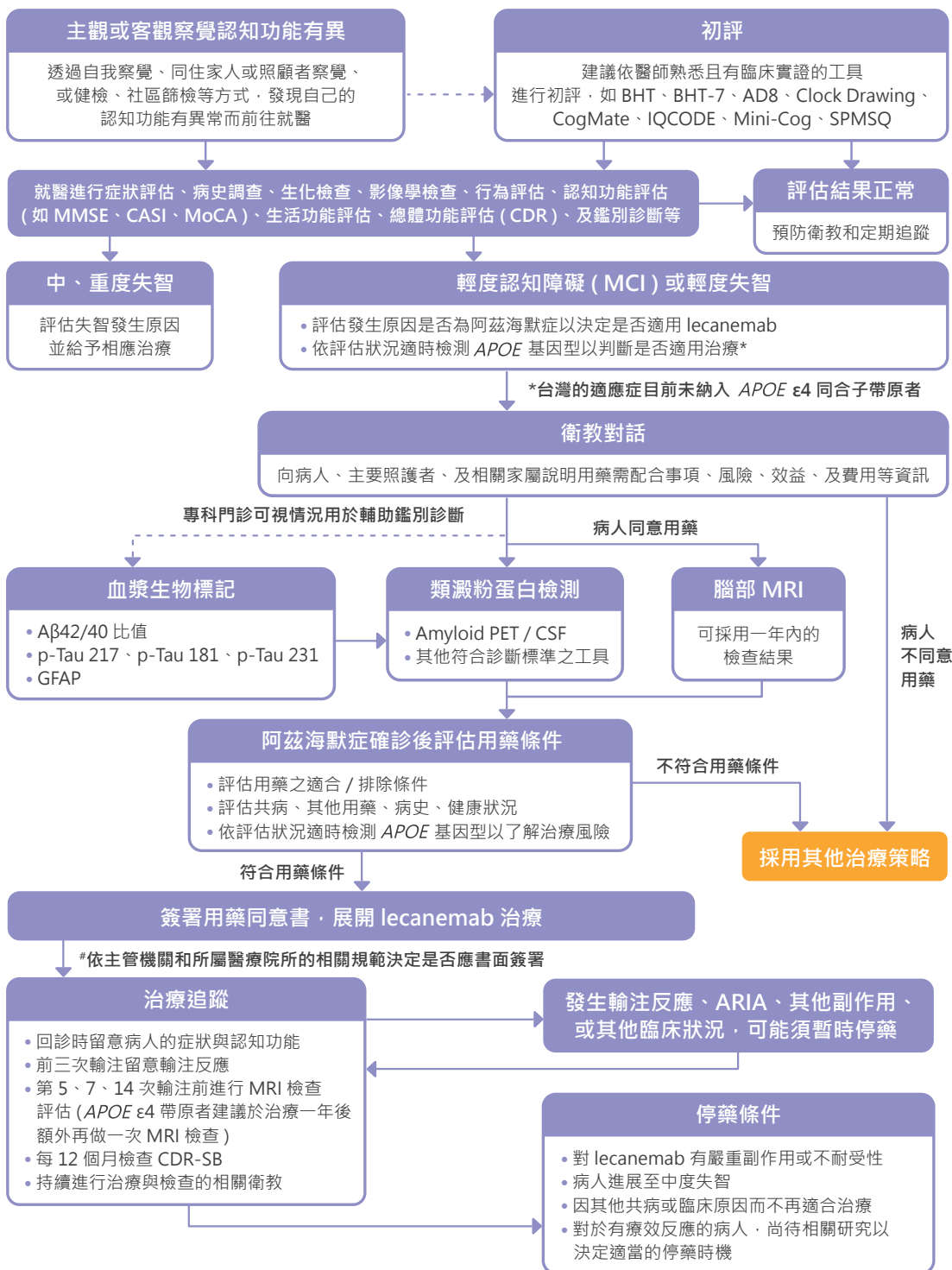
# 台灣 Lecanemab AUR 手冊

Taiwan Appropriate Use Recommendations for Lecanemab

台灣臨床失智症學會  
2025年第二版



# Lecanemab 用藥的臨床實務流程



# 目錄

第一版序 .....	4
第二版序 .....	5
編輯委員名單 .....	6
一、背景沿革 .....	8
二、AD 之病理機轉與類澱粉蛋白及濤蛋白之角色 .....	10
2-1. AD 的病理機轉 .....	10
2-2. 類澱粉蛋白在 AD 的已知角色 .....	12
2-3. Tau 在 AD 的已知角色以及和 A $\beta$ 的交互作用 .....	14
三、類澱粉蛋白單株抗體之歷史演進 .....	16
3-1. 類澱粉蛋白單株抗體鎖定之 A $\beta$ 型態與位點的臨床影響 .....	18
四、類澱粉蛋白單株抗體使用之風險評估 .....	20
4-1. APOE $\epsilon$ 4 帶原者之 ARIA 風險 .....	20
4-2. 有自體免疫或發炎性共病的病人之用藥風險 .....	23
4-3. 有腦部白質病變的病人的用藥風險 .....	23
4-4. 有中風史或腦部創傷史的病人的用藥風險 .....	23
4-5. 有腦內微出血的病人的用藥風險 .....	24
五、Lecanemab 介紹 .....	26
5-1. Phase 1 試驗結果顯示 lecanemab 有良好的耐受性 .....	28
5-2. Phase 2 試驗證實 lecanemab 可緩和認知功能衰退速度且耐受性良好 .....	28
5-3. Phase 3 試驗：耐受性良好且於整體族群和 APOE $\epsilon$ 4 非帶原者均有顯著療效 .....	29
5-4. Phase 3 試驗：延伸研究顯示持續用藥有良好的耐受性 .....	30
5-5. Phase 3 試驗：在亞洲族群和真實世界研究有良好耐受性 .....	31
5-6. Lecanemab 的次族群效益分析 .....	32
5-7. Lecanemab 的全球核准與給付情形 .....	35

<b>六、Lecanemab 之適用及風險族群</b> .....	<b>36</b>
6-1. 主觀或客觀方式察覺認知功能有異 .....	37
6-2. Lecanemab 之適用族群 .....	38
6-3. 初評 .....	38
6-4. 認知評估 .....	40
6-5. 生物標記檢測 .....	40
6-6. 臨床檢查與適用性確認 .....	47
6-7. Lecanemab 的禁忌症與特殊風險族群 .....	47
6-8. Lecanemab 的 Phase 3 試驗之納入和排除條件 .....	50
6-9. 衛教對話 .....	57
<b>七、Lecanemab 治療期間之療效追蹤</b> .....	<b>58</b>
<b>八、Lecanemab 之副作用監控及劑量調整原則</b> .....	<b>62</b>
8-1. 輸注反應的監控及劑量調整原則 .....	64
8-2. ARIA 的監控 .....	67
8-3. 發生 ARIA 後的劑量調整 .....	68
<b>九、臨床實務流程建議、衛教對話、及總結</b> .....	<b>72</b>
9-1. Lecanemab 治療的臨床實務流程建議 .....	72
9-2. 衛教對話的臨床目標 .....	76
9-3. 總結 .....	76
<b>參考文獻</b> .....	<b>78</b>
<b>附錄</b> .....	<b>98</b>

# 第一版序

2023年7月6日，美國食品藥物管理局完全核准 $\beta$ 型類澱粉蛋白（amyloid beta, A $\beta$ ）單株抗體lecanemab用於治療輕度認知障礙（mild cognitive impairment）以及輕度失智（mild dementia）階段的阿茲海默症（Alzheimer's disease, AD）病人，隨後日本醫藥品醫療機器綜合機構（Japan PMDA）也於2023年9月25日給予完全核准。Lecanemab是首項獲得US FDA和Japan PMDA完全核准用於早期AD治療的A $\beta$ 單株抗體，而在投入臨床應用之際，美國探討AD與相關病症之療法的工作小組（Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group, ADRD TWG）發表lecanemab適當用藥建議（appropriate use recommendations, AUR），日本厚生勞動省亦發布用藥指引，針對lecanemab的適用族群和用藥條件、劑量調整原則、副作用監控、及衛教溝通等臨床實務面向進行說明，幫助臨床醫師更有效使用這項新療法。由於台灣的醫師也將有機會使用lecanemab，因此台灣臨床失智症學會邀請專家組成編輯委員會，彙整現有臨床實證和專家意見後，制訂這份適用於台灣的lecanemab AUR手冊。希冀本AUR手冊能幫助醫師適當運用這項新藥，讓更多病人受惠，進而提升AD的預後和照護品質。

陳正生

台灣臨床失智症學會 理事長

2024年序

## 第二版序

2025年3月28日，lecanemab 獲得台灣食品藥物管理署的核准，為輕度認知障礙 (mild cognitive impairment) 以及輕度失智 (mild dementia) 階段的阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 病人之照護開啟新紀元。第一版 lecanemab 適當用藥建議 (appropriate use recommendations, AUR) 於 2024 年編修早於台灣的適應症核准時間，因此須進行調整以符合核准之適應症，同時也將這一年多來的各項實證更新和真實世界用藥經驗一併納入，讓臨床醫師在考慮用藥之際，能有最完整的臨床實證做為參考。而雖然目前台灣的核准適應症排除 *APOE*  $\epsilon$ 4 基因型的同合子帶原者，但未來有更多證據時，是值得進一步討論的議題。此外，學會也規劃將台灣 AUR 投稿於國際期刊，希望將台灣特有的臨床診斷和治療與追蹤程序提供給國際醫界進行參考。非常感謝 AUR 編輯委員們不辭辛勞納入最新文獻和審閱更新內容，也期盼更新版的 AUR 在 lecanemab 即將進入台灣診間之際，能幫助醫師妥善用藥，並讓更多適用的病人和家屬受惠。

徐榮隆

台灣臨床失智症學會 理事長

2025 年 序

# 編輯委員名單

## 召集人


徐榮隆 醫師 台灣臨床失智症學會理事長  
新北市立土城醫院神經內科科主任

## 主編

胡朝榮 醫師 臺北醫學大學醫學院院長  
徐榮隆 醫師 新北市立土城醫院神經內科科主任

## 編輯委員 (依姓氏筆畫排序)

王文甫 醫師 彰化基督教醫院失智症中心主任  
王培寧 醫師 臺北榮民總醫院神經醫學中心特約醫師  
一森診所記憶健腦中心總監  
白明奇 醫師 國立成功大學醫學院附設醫院失智症中心暨行為神經科主任  
朱哲生 醫師 高雄榮民總醫院精神部老年精神科主治醫師  
李威儒 醫師 臺中榮民總醫院失智症中心主任暨神經醫學中心一般神經科科主任  
林育德 醫師 高雄榮民總醫院高齡醫學中心教授醫師  
邱百誼 醫師 彰化秀傳紀念醫院神經內科主任  
邱銘章 醫師 國立臺灣大學醫學院附設醫院神經部主治醫師  
台北市憶安診所神經專科醫師



徐文俊 醫師	林口長庚紀念醫院神經內科副教授級主治醫師
張瓊之 醫師	高雄長庚紀念醫院神經內科部教授級主治醫師
陳正生 醫師	高雄醫學大學教務長暨附設醫院精神醫學部主任
陳培豪 醫師	馬偕紀念醫院神經科失智症照護中心主任
陳達夫 醫師	國立臺灣大學醫學院附設醫院神經部主治醫師
傅中玲 醫師	臺北榮民總醫院神經醫學中心副主任
黃宗正 醫師	國立臺灣大學醫學院附設醫院精神醫學部主任
黃美鳳 醫師	高雄醫學大學附設中和紀念醫院精神醫學部主治醫師
甄瑞興 醫師	亞東紀念醫院神經醫學部失智中心主任
歐陽文貞 醫師	高雄市立凱旋醫院教學研究部主任

# 一、背景沿革

Lecanemab 在 2023 年獲得美國食品藥物管理局 (United States Food and Drug Administration, US FDA)<sup>1</sup> 和日本醫藥品醫療機器綜合機構 (Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan PMDA)<sup>2</sup> 完全核准用於治療輕度認知障礙 (mild cognitive impairment, MCI) 以及輕度失智 (mild dementia) 階段的阿茲海默症 (Alzheimer's disease, AD) 病人。2024 年獲英國藥物及保健產品管理局 (United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, UK MHRA) 核准上市<sup>3</sup>。2025 年歐洲藥品局 (European Medicines Agency, EMA) 亦核准上市，但均排除 *APOE*  $\epsilon$ 4 基因型同合子帶原者用藥<sup>4</sup>。2025 年 3 月 28 日，台灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 核准 lecanemab 用於治療阿茲海默症引起的輕度認知障礙和輕度阿茲海默症 (早期阿茲海默症) 的病人，上述病人須與臨床試驗中所開始治療的族群相符，且限於帶有載脂蛋白 E  $\epsilon$ 4 對位基因異型合子者 (*APOE*  $\epsilon$ 4 heterozygous) 或未帶有載脂蛋白 E  $\epsilon$ 4 基因者 (*APOE*  $\epsilon$ 4 non-carrier)<sup>5</sup>。

這是自「類澱粉蛋白學說 (amyloid hypothesis)」在 1984 年被提出以來<sup>6</sup>，首次有針對這項病理機制的療法被核准投入一般臨床運用，全球詳細核准情形與適應症請參見附錄三。不過由於多數醫療人員並無相關臨床使用經驗，因此美國探討 AD 與相關病症療法之工作小組 (Alzheimer's Disease and Related Disorders Therapeutics Work Group, ADRD TWG) 近期發表適當用藥建議 (appropriate use recommendations, AUR)<sup>7</sup>，日本厚生勞動省 (Japan Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan MHLW) 也發布用藥指導<sup>8</sup>，將臨床實務上的用藥建議提供予醫療人員做為參考。但國外的臨床建議不見得全然適用台灣的病人，因此台灣臨床失智症學會決議發展適用於台灣的 lecanemab AUR，由陳正生理事長擔任召集人，組織 20 位神經科、精神科、高齡醫學、和失智症等方面的專家組成編輯委員會，並設有兩名主編，分別統籌檢測相關內容 (徐榮隆委員) 及治療相關內容 (胡朝榮委員)。

編輯委員會首先以 lecanemab、BAN-2401、anti-amyloid-beta antibody、Alzheimer's disease 等關鍵字，針對 PubMed/Medline、SCOPUS、Web of Science 文獻資料庫近十年（2013-2023 年）之相關文獻進行系統性搜尋，共計找到 22 篇與 lecanemab 相關的臨床研究，以及 82 篇其他可供參考的相關文獻。編輯委員會隨後根據這些臨床實證並搭配專家共識，制定臨床建議；而專家共識採用匿名表決的方式進行評估，並以 75% 的同意程度做為共識門檻。這項台灣 lecanemab AUR 可望做為臨床醫師的用藥參考工具，後續也會隨最新實證更新和修改。

第二版 AUR 針對 2024 年至 2025 年 8 月的實證進行蒐集和整理，並增加 14 篇 lecanemab 相關的臨床研究，包含一些真實世界的觀察性研究。修改版文字再提交予編輯委員會審閱，並配合委員建議進行調整和定稿。而隨著核准 lecanemab 的國家和地區增加到 48 個，未來也盼能納入更多真實世界的用藥研究和經驗，並彙整台灣本土的用藥經驗與臨床作法。



【圖 1-1】台灣 lecanemab AUR 的製作流程

## 二、AD 之病理機轉與類澱粉蛋白及濤蛋白之角色

AD 占有所有失智症病例的 70% 左右，是最常見的失智症類型<sup>9</sup>。AD 可大致分為非家族遺傳型的偶發型 AD ( sporadic AD )，以及體染色體顯性遺傳型 AD ( autosomal dominant AD )<sup>9,10</sup>，各有不同的特性；另外依發病時間，通常以 65 歲為分水嶺，之前發病屬於早期發病型 ( early onset )，之後發病屬於晚期發病型 ( late onset )<sup>9,10</sup>。體染色體顯性遺傳型 AD 與特定基因變異，如特定之類澱粉蛋白前驅蛋白 ( amyloid precursor protein, APP )、早老蛋白 1 ( presenilin 1, PSEN1 )、及早老蛋白 2 ( PSEN2 ) 基因變異<sup>11</sup> 或唐氏症 ( 帶有 3 條第 21 號染色體 )<sup>12</sup> 有相關性，而較為常見的偶發型 AD 則與遺傳因子、家族史 ( 若父母或兄弟姊妹患有 AD 則發病風險較高 )<sup>9</sup>、帶有載體脂蛋白 E ( apolipoprotein E, APOE )  $\epsilon$ 4 基因型<sup>9</sup>、年齡<sup>12,13</sup>、環境與生活型態等因素有相關性。

### 2-1 AD 的病理機轉

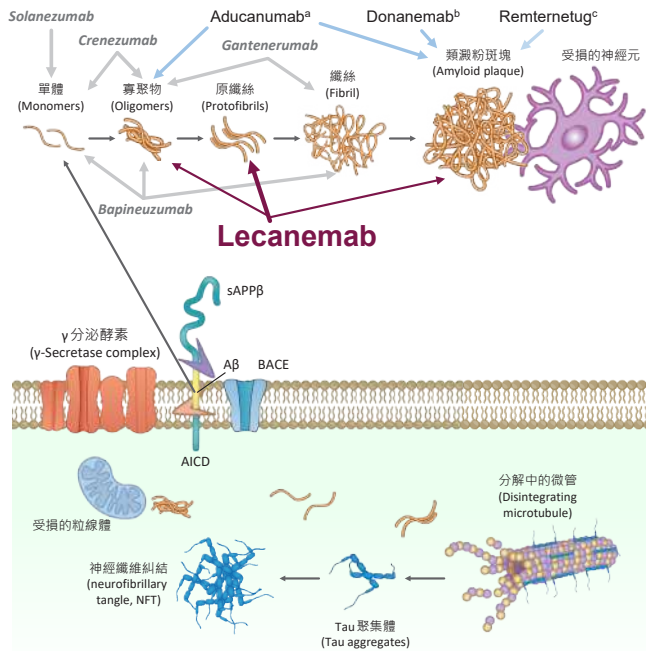
不論偶發型或體染色體顯性遺傳型 AD，病人的腦部都會有些共同臨床特徵，而目前有四種根據這些臨床特徵提出的病理學說 ( 表 2-1 )，包含乙醯膽鹼學說、N-methyl-D-aspartate ( NMDA ) 興奮毒性學說、類澱粉蛋白 ( amyloid ) 學說、和濤蛋白 ( tau ) 學說<sup>9,14</sup>。其中雖然尚無法完全確定  $\beta$  型類澱粉蛋白 ( amyloid beta, A $\beta$  ) 和 tau 的異常沉積就是驅動 AD 病理進展的主要因素，抑或只是衍生現象；但這些異常沉積確實是區隔 AD 和其他會造成失智症的神經退化性疾病之主要臨床特徵，因此 A $\beta$  和 tau 成為 AD 的重要指標和治療標靶<sup>15</sup>。

【表 2-1】AD 的病理機轉之主要學說

學說	臨床觀察	致病理論	衍生治療
乙醯膽鹼學說 <sup>9,14</sup>	AD 病人的皮質和海馬迴腦部區域的乙醯膽鹼會減少。	認為乙醯膽鹼減少是造成腦部神經和記憶功能退化的主因。	以抑制乙醯膽鹼酯酶 ( acetylcholinesterase, AChE ) 活性，進而緩和乙醯膽鹼分解速度之抗 AChE 藥物為主，如 donepezil、rivastigmine、galantamine 等。
N-methyl-D-aspartate ( NMDA ) 興奮毒性學說 <sup>9,14</sup>	AD 病人因為腦部 NMDA 受體發生慢性輕度活化，使鈣離子長期湧入突觸後的神經元而造成突觸興奮毒性和神經元死亡。	認為 NMDA 相關的興奮毒性是造成腦部神經退化的主因。	以減少 NMDA 興奮毒性的藥物為主，如 memantine，但僅能緩和症狀而無法阻止病情進展。
類澱粉蛋白 ( amyloid ) 學說 <sup>9,14</sup>	腦部出現因 A $\beta$ 胜肽異常聚合和堆積所形成的纖維 ( fibrils ) 和斑塊 ( plaques ) 是 AD 的代表性病理特徵之一，不論早期或晚期發病都可觀察到。	認為 A $\beta$ 單體 ( monomer ) 聚合成為無法溶解的寡聚物 ( oligomer )，進而堆積形成纖維和斑塊，會改變神經架構和破壞神經元；研究亦顯示 A $\beta$ 本身可能會降低神經元可塑性、影響鈣平衡、並引發神經毒性 <sup>16</sup> 。	以抗 A $\beta$ 單株抗體為主，如 lecanemab。
濶蛋白 ( tau ) 學說 <sup>9,14</sup>	腦部存在過磷酸化 tau，進而形成神經纖維糾結，也是 AD 的代表性病理特徵之一。	認為過磷酸化 tau 和神經纖維糾結會破壞神經元之間的連結並促進神經細胞凋亡。	包含針對過磷酸化 tau 的單株抗體，或是可抑制聚合物生成的藥物；不過目前均在研究階段 <sup>17-19</sup> 。

## 2-2 類澱粉蛋白在 AD 的已知角色

APP 蛋白在正常情況下會被  $\alpha$  分泌酵素 (  $\alpha$ -secretase ) 分解而產生可溶性的 sAPP $\alpha$  蛋白，這是調控神經、維持神經韌性、和改善突觸可塑性的重要物質。不過 APP 蛋白也可能經由  $\beta$ -secretase 和  $\gamma$ -secretase 分解而產生由 39-43 個胺基酸組成之 A $\beta$  胜肽單體 ( 以 A $\beta$ 40 或 A $\beta$ 42 胜肽較為常見，數字即代表組成之胺基酸數 )，這些 A $\beta$  單體會聚合而失去可溶性，進而沉積 ( 圖 2-1 )<sup>9</sup>。目前也有研究顯示 A $\beta$  本身可能具神經毒性<sup>14</sup>。不同於其他會造成失智症的神經退化性疾病，AD 病人的腦部都會存在 A $\beta$  單體、寡聚體、和沉積物<sup>9,14,15</sup>；而且目前已知與 AD 發病相關之基因變異，都會促進 A $\beta$  的生成或堆積<sup>20,21</sup>。類澱粉蛋白學說因此認為 A $\beta$  是引發 AD 的主因，進而開啟抗 A $\beta$  單株抗體的研究 ( 圖 2-2 )<sup>22-35</sup>。近期 lecanemab 在臨床試驗展現減緩認知功能衰退速度的成效，也顯示鎖定 A $\beta$  的治療策略有機會改善 AD 的預後<sup>14</sup>。



BACE,  $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme; AICD, amyloid precursor protein intracellular domain

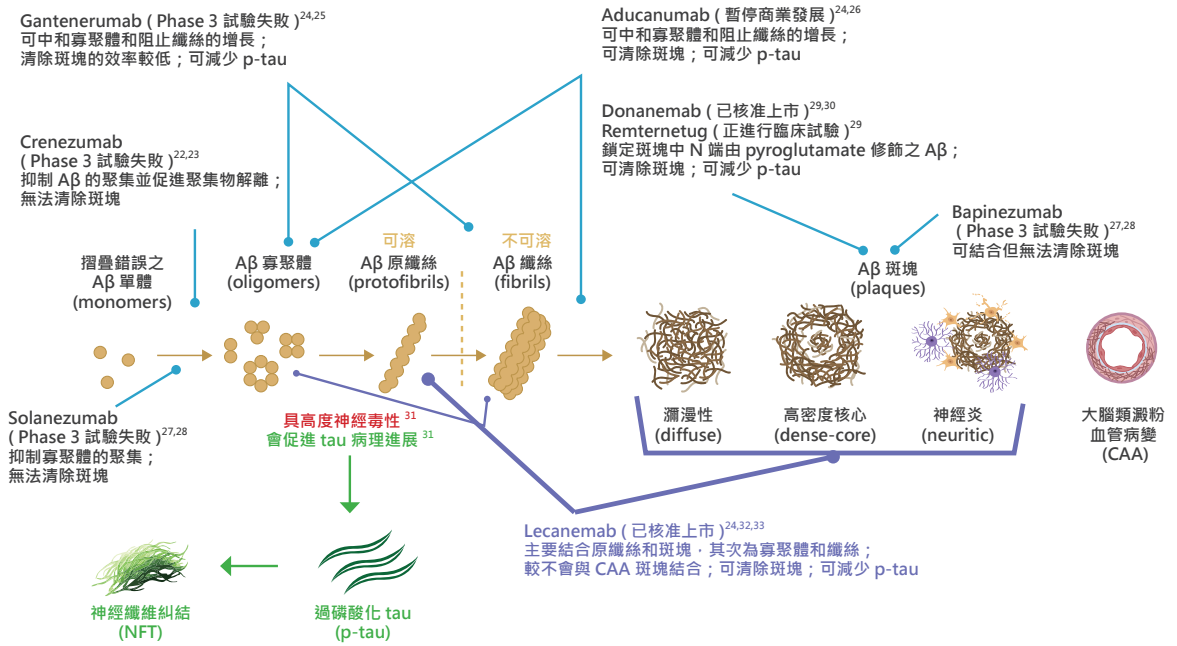
"\*" 係指因於 Phase 3 臨床試驗未能有效緩和認知功能衰退速度而研發計畫暫停中

"a" 係指曾獲 US FDA fast-track approval

"b" 係指尚未獲准上市

"c" 係指尚在進行臨床試驗

【圖 2-1】類澱粉蛋白在 AD 的病理角色<sup>20,21</sup>



【圖 2-2】類澱粉蛋白病理進展與單株抗體之作用機轉和標靶簡介

## 2-3 Tau 在 AD 的已知角色以及和 A $\beta$ 的交互作用

Tau 對於神經軸突細胞骨架之微管 (microtubule) 具有穩定作用，因此會大量表現於中樞神經系統的神經元<sup>9</sup>。磷酸化的 tau 在胚胎發育階段也扮演維持細胞骨架可塑性的重要角色<sup>36</sup>。不過過磷酸化的 tau (p-tau) 卻容易沉積並會促進神經纖維糾結 (neurofibrillary tangles, NFTs) 的形成，進而破壞神經元之間的連結而造成神經細胞凋亡 (圖 2-1、圖 2-2)<sup>9,37</sup>。動物實驗顯示 A $\beta$  能促進 tau 的過磷酸化與沉積<sup>38</sup>，並協力破壞神經元和粒線體<sup>38</sup>；同時也可能存在彼此獨立的致病機制<sup>38,39</sup>。因此目前有許多研究正在探討可鎖定過磷酸化 tau 的單株抗體，或是可抑制 tau 聚合物生成的藥物，對於 AD 的病情進展和預後是否有改善效果<sup>36</sup>。

此外，另一項研究重點是探討腦脊髓液 (cerebrospinal fluid, CSF) 或血漿中特定磷酸化位點的 p-tau (如 p-tau 217、p-tau 181、p-tau 231) 濃度<sup>40-43</sup>，或 tau 微管結合區域且涵蓋第 243 個胺基酸 (microtubule-binding region of tau containing residue 243, MTBR-243)<sup>44</sup> 等生物標記用於診斷 AD 和追蹤病情進展的可能性。臨床研究顯示 p-tau 217 的增加與出現症狀前的 AD 之腦部退化和萎縮等變化具有相關性<sup>41</sup>，對於早期 AD 的偵測和追蹤可望有所幫助。目前 US FDA 已核准 p-tau 217/A $\beta$ 42 比值的血漿檢測，可在年齡 55 歲以上且有 AD 相關症狀之成年病人，用於早期偵測大腦內是否存在 AD 相關之類澱粉蛋白斑塊<sup>42</sup>。此外，p-tau 181、p-tau 217、和 p-tau 231 的血漿濃度也被發現和類澱粉蛋白正子斷層造影 (amyloid positron emission tomography, amyloid PET) 的結果具有相關性<sup>43</sup>，可望成為替代指標；MTBR-243 在這方面也持續在發展中<sup>44</sup>。



### 三、類澱粉蛋白單株抗體之歷史演進

自 1984 年從 AD 病人腦部的類澱粉蛋白沉積中分離出 A $\beta$ ，並提出 A $\beta$  沉積物為致病元凶之「類澱粉蛋白學說」以來<sup>6</sup>，已有許多研究探討使用 A $\beta$  抗體治療 AD 的可行性。1996 年有體外試驗證明 A $\beta$  抗體可解離 A $\beta$  沉積物，以提高其溶解性和降低其神經毒性<sup>45,46</sup>；而在 1999 年，AD 的小鼠模型研究亦觀察到類似現象<sup>47</sup>。針對 A $\beta$  的疫苗於 1999 年底進入 Phase 1 臨床試驗，而在 2006 年首度有抗 A $\beta$  單株抗體進入 Phase 1 試驗<sup>48</sup>。在 2021 年，首支抗 A $\beta$  單株抗體獲得 US FDA 快速核准 (accelerated approval) 上市<sup>49</sup>，但因美國的聯邦醫療保險和聯邦醫療補助計劃服務中心 (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS) 宣布只會給付用於核准之臨床試驗，因而大幅限縮其臨床運用。在 2023 年，lecanemab 成為第一支獲得 US FDA<sup>1</sup> 及 Japan PMDA<sup>2</sup> 完全核准的 A $\beta$  單株抗體，同年也獲得日本健保同意給付；2025 年 3 月，台灣也正式核准上市。全球詳細核准情形與適應症請參見附錄三。



【圖 3-1】類澱粉蛋白單株抗體之發展簡史

CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; Japan PMDA, Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; NIH, National Institutes of Health; China NMPA, China National Medical Products Administration; US FDA, United States Food and Drug Administration.

### 3-1 類澱粉蛋白單株抗體鎖定之 A $\beta$ 型態與位點的臨床影響

A $\beta$  會以相當多樣的型態 ( 包含可溶性的單體、寡聚物、原纖維絲 ( protofibrils ) ，以及不可溶之纖維絲、斑塊等 )<sup>55</sup> 存在於腦部和腦血管<sup>59</sup>，但目前仍未完全清楚不同的 A $\beta$  型態是否有不同的 AD 致病效力，或是對驅動病情進展有所差異<sup>55</sup>。不過從類澱粉蛋白單株抗體的 Phase 3 臨床試驗結果來看，鎖定不同的 A $\beta$  型態及位點可能對臨床效益會有所影響 ( 表 3-1 )，例如主要鎖定可溶性 A $\beta$  單體或寡聚物的單株抗體，多未能展現臨床效益，而鎖定 A $\beta$  沉積物為主且可辨識 A $\beta$  胜肽的 N 端之單株抗體則臨床效益較為顯著。Lecanemab 主要鎖定原纖維絲和斑塊<sup>60</sup>，但也能與寡聚物和不可溶之纖維絲結合<sup>51</sup>，相較其他類澱粉蛋白單株抗體是比較特別的結合型態。此外，近期以 AD 病人的死後腦部組織進行之研究顯示，類澱粉蛋白單株抗體與大腦類澱粉血管病變 ( cerebral amyloid angiopathy, CAA ) 部位之 A $\beta$  纖維絲的結合力愈高，則臨床試驗中的伴隨腦水腫 ( edema ) 或腦溝積液 ( sulcal effusion ) 之類澱粉蛋白相關影像異常 ( amyloid-related imaging abnormalities, ARIA ) 現象 ( ARIA-E ) 副作用的發生率較高<sup>61</sup>。相較之下，lecanemab 對於來自 CAA 的 A $\beta$  纖維絲之結合力較低，而這也許會有助於減少治療相關的副作用<sup>60,61</sup>。

【表 3-1】曾經進入 Phase 3 臨床試驗之 A $\beta$  單株抗體類型與表現

抗體	主要鎖定之 A $\beta$ 型態	主要辨識之 A $\beta$ 位點	臨床試驗表現
Lecanemab	可溶性 A $\beta$ protofibrils	N 端	在輕度認知障礙到輕度失智的 AD 病人能夠有效緩和認知功能衰退速度，而且接受治療的受試者有三分之二在治療 18 個月後之 amyloid PET 結果呈現陰性 <sup>33</sup> ；持續治療至 36 個月對於認知和生活功能的衰退速度也有持續延緩的效果 <sup>52</sup> 。目前已經獲得美國、日本、台灣等國家核准 ( 全球詳細核准情形與適應症請參見附錄三 )，且美國和日本健保也同意給付。
Solanezumab	專一鎖定 A $\beta$ 單體	中間結構域	未能在輕度 AD 病人達到認知功能的顯著改善 <sup>53</sup> ，且用藥後之神經絲輕鏈 ( neurofilament light chain, NfL ) CSF 濃度不減反增 <sup>54</sup> 。

抗體	主要鎖定之 A $\beta$ 型態	主要辨識之 A $\beta$ 位點	臨床試驗表現
Crenezumab	A $\beta$ 單體與 A $\beta$ 寡聚物	中間結構域	進到腦部後，可能主要還是與濃度最高的 A $\beta$ 單體結合而無法對其他型態發揮作用 <sup>55</sup> ，故未能有效改善前驅期 (prodromal) 到輕度 AD 的病人的認知功能 <sup>56,57</sup> 。
Bapineuzumab	A $\beta$ 單體、寡聚物、與纖維	N 端	進到腦部後可能主要還是與濃度最高的 A $\beta$ 單體及纖維結合而無法對其他型態發揮作用 <sup>55</sup> ，故未能有效改善輕度到中度 AD 病人的認知功能 <sup>56,57</sup> 。
Gantenerumab	A $\beta$ 寡聚物與纖維	N 端與中間結構域	早期臨床試驗顯示對於清除 A $\beta$ 斑塊和減少 NfL 之 CSF 濃度有顯著效果；但在 Phase 3 試驗未能減緩前驅期到輕度 AD 的病人的認知功能衰退速度，且 A $\beta$ 斑塊清除效果也不若預期 <sup>58</sup> 。
Aducanumab	A $\beta$ 寡聚物與斑塊	N 端	展現隨藥物劑量增加的 A $\beta$ 斑塊清除效果，對輕度認知障礙或輕度 AD 病人亦能緩和認知功能衰退速度 <sup>26</sup> ，因此獲得 US FDA 加速核准，但尚須進行 Phase 4 試驗驗證療效方可取得完全核准，目前也已暫停臨床開發。
Donanemab	存在於斑塊之焦麩胺酸型 A $\beta$ (p3-42)	N 端	鎖定斑塊中的焦麩胺酸型 A $\beta$ (p3-42) <sup>59</sup> ，Phase 3 臨床試驗結果顯示有助緩和認知功能衰退速度，目前於美國、日本、台灣等國家已核准上市。
Remternetug	存在於斑塊之焦麩胺酸型 A $\beta$ (p3-42)	N 端	鎖定斑塊中的焦麩胺酸型 A $\beta$ (p3-42) <sup>59</sup> ，目前正在進行 Phase 3 臨床試驗，預計 2025 年完成並發表相關結果。

## 四、類澱粉蛋白單株抗體使用之風險評估

類澱粉蛋白單株抗體在使用上有些共同的風險，其中除了靜脈輸注劑型常見的輸注反應 (infusion reaction)，另一項比較重要的共同副作用是 ARIA，包含 ARIA-E，以及伴隨微出血或血鐵素沉積 (hemosiderin deposits) 的 ARIA-H<sup>62</sup>。目前已知 *APOE*  $\epsilon$ 4 基因型帶原者在使用類澱粉蛋白單株抗體治療會有較高的 ARIA 風險<sup>63</sup>；而 lecanemab 的美國 AUR 也建議須留意有自體免疫或發炎性共病、有腦部白質病變、以及有中風史或是腦部創傷史的病人在治療時的可能風險，並於治療前進行妥善評估和風險管控<sup>7</sup>。此外，有腦內微出血 (cerebral microbleeds, CMB) 的病人也可能是 ARIA 的高風險族群，在治療前的影像檢查須多加留意；但由於 AD 病人本來就有較高的 CMB 盛行率，因此在療效和安全性之間需取得平衡，以免排除過多可能有機會受惠於類澱粉蛋白單株抗體治療的對象。

### 4-1 *APOE* $\epsilon$ 4 帶原者之 ARIA 風險

位於人類第 19 號染色體上的 *APOE* 基因與 AD 的發病風險有顯著相關性，帶有愈多 *APOE*  $\epsilon$ 4 對偶基因則發病風險愈高<sup>64</sup>，且發病風險在東亞族群高於白人、非裔、和西班牙裔族群<sup>65</sup>。目前已知 *APOE*  $\epsilon$ 4 帶原者較易形成  $A\beta$ <sup>66</sup>；而且在類澱粉蛋白單株抗體的臨床試驗中，*APOE*  $\epsilon$ 4 帶原者也比較容易發生 ARIA<sup>64</sup>。US FDA 提醒，因為 *APOE*  $\epsilon$ 4 同合子帶原者有較高 ARIA 風險，施予 lecanemab 治療前需謹慎考量<sup>1</sup>。根據流行病學研究，台灣的 AD 病人之 *APOE*  $\epsilon$ 4 對偶基因盛行率<sup>66,67</sup> 可能低於日本<sup>68</sup> 和歐美族群<sup>69,70</sup> (表 4-1)，不過這是否意味 lecanemab 在台灣病人可能會有較低的 ARIA 發生率，仍須觀察和追蹤方可確認。TFDA 目前未核准 *APOE*  $\epsilon$ 4 同合子帶原者使用 lecanemab<sup>5</sup>。

【表 4-1】台灣 AD 病人的 *APOE* ε4 對偶基因盛行率以及與其他區域之比較

	篩檢對象	ε4 非帶原者	ε4 異合子帶原者	ε4 同合子帶原者	
台灣 <sup>66</sup>	60 歲以上之 MCI 病人 ( n = 304 )	73.4%	26.6%		
	60 歲以上之 AD 病人 ( n = 537 )	59.2%	40.8%		
台灣 <sup>67</sup>	平均年齡 75.1 歲之 AD 病人 ( n = 725 )	67.8%	28.5%	3.7%	
日本 <sup>68</sup>	58 歲以上之疑似 AD 病人 ( n = 145 )	52.4%	40.0%	7.6%	
歐洲 <sup>69</sup>	針對 101 項 AD 流行病學研究進行之統合分析	北歐 ( n = 2,506 )	35.46%	64.54%	
		中歐 ( n = 269 )	50.76%	49.24%	
		南歐 ( n = 2,468 )	56.99%	43.01%	
美國 <sup>70</sup>	<i>APOE</i> 與 AD 統合分析聯盟之年齡 40-90 歲的 AD 病人 ( n = 5,939 )	白人 ( n = 5,107 )	41.4%	43.7%	14.8%
		非裔 ( n = 235 )	47.7%	41.0%	12.3%
		西班牙裔 ( n = 261 )	64.4%	33.0%	2.7%
		日本裔 ( n = 336 )	53.3%	37.8%	8.9%

ARIA 的病理生理學尚不清楚，但可能起因於類澱粉蛋白單株抗體結合腦實質及脈管系統中累積的 Aβ 後，會影響血管壁的完整性並增加滲漏有關<sup>63</sup>。目前核准上市或審查中的類澱粉蛋白單株抗體在 Phase 3 臨床試驗中的整體 ARIA 發生率與隨 *APOE* ε4 帶原狀況之 ARIA-E 發生率呈現於表 4-2；而主要鎖定和結合原纖維的 lecanemab，其 ARIA 發生率似乎低於主要鎖定纖維或斑塊之單株抗體<sup>71</sup>。近期針對 AD 病人之死後腦部組織的研究也發現 lecanemab 與來自 CAA 部位的 Aβ 纖維之結合力較低，或許有助於減少 ARIA 的風險<sup>60,61</sup>。不過基於 *APOE* ε4 帶原者可能有較高的 ARIA 發生風險，因此在展開類澱粉蛋白單株抗體治療之前，建議先進行 *APOE* 基因型檢測，治療期間對於 *APOE* ε4 帶原者也應小心留意 ARIA 的徵兆，lecanemab 的美國仿單和 AUR 並建議醫師可考慮於治療滿一年後，再額外進行一次核磁共振 ( magnetic resonance imaging, MRI ) 檢查<sup>1,7</sup>。

【表 4-2】目前已核准上市或審查中之類澱粉蛋白單株抗體在 Phase 3 試驗中的 ARIA 發生率與隨 APOE ε4 帶原情形的 ARIA-E 和 ARIA-H 發生率比較表

	人數	ARIA 風險		根據 APOE ε4 帶原情形的 ARIA 風險						
				ARIA 型態	ε4 非帶原者		ε4 異合子帶原者		ε4 同合子帶原者	
		發生率	有症狀		發生率	有症狀	發生率	有症狀	發生率	有症狀
Lecanemab <sup>72</sup> (Phase 3 Core)	898	21.3%	4.0%	ARIA-E	5.4%	1.4%	10.9%	1.7%	32.6%	9.2%
				ARIA-H	11.5%	–	13.8%	–	38.3%	–
Lecanemab <sup>72</sup> (Phase 3 Core+OLE)	1,612	26.9%	5.0%	ARIA-E	6.5%	1.6%	11.6%	2.1%	34.5%	11.2%
				ARIA-H	11.9%	–	16.1%	–	39.8%	–
Donanemab <sup>30,73</sup> (Phase 3 Core)	984	37.0%	6.8%	ARIA-E	14.8%	4.1%	24.1%	6.1%	41.7%	7.7%
				ARIA-H	18.9%	–	31.0%	–	53.6%	–
Donanemab <sup>30,73</sup> (Phase 3 Core+OLE)	1,047	32.0%	4.2%	ARIA-E	11.0%	2.6%	21.5%	4.5%	42.1%	6.1%
				ARIA-H	18.2%	–	29.2%	–	50.0%	–
Aducanumab <sup>26,74</sup> 10 mg/kg 劑量	1,029	41.3%	10.0%	ARIA 型態	ε4 非帶原者		ε4 帶原者			
					發生率	有症狀	發生率		有症狀	
				ARIA-E	20.3%	4.8%	43.0%		11.4%	
				ARIA-H	18.6%	–	41.8%		–	

註：有症狀的比率係指相較於總群體的比率，而非針對發生 ARIA-E 之群體的比率；例如使用 lecanemab 的 ε4 noncarrier (n = 278) 有 5.4% (4/278) 發生 ARIA-E，而有 1.4% (1/278) 有症狀。  
OLE, open-label extension study；“–” 表示未有相關數字公開發表。

## 4-2 有自體免疫或發炎性共病的病人之用藥風險

Lecanemab 的美國 AUR 根據專家意見認為，ARIA 的誘發可能與類澱粉蛋白單株抗體所引起之發炎反應相關<sup>7</sup>，因此本身有自體免疫或發炎性共病的病人可能會有較高的 ARIA 風險；不過該 AUR 對於自體免疫或發炎性共病並未有明確定義，目前在臨床試驗或真實世界觀察研究也沒有針對這個族群的分析結果可供參考。在進行類澱粉蛋白單株抗體治療前，醫師可考慮確認病人是否患有會增加腦部出血風險之自體免疫或發炎性共病，在治療期間也應小心留意 ARIA 的徵兆。

## 4-3 有腦部白質病變的病人之用藥風險

Lecanemab 的美國 AUR 根據專家意見認為，由於 ARIA 多會發生於腦部白質和腦溝區域，因此有白質病變的病人需要多加留意<sup>7</sup>；不過目前在臨床試驗或真實世界觀察研究沒有針對這個族群的分析結果可供參考。Lecanemab 的 Phase 3 臨床試驗有排除患有白質病變 ( white matter disease ) 的病人<sup>33</sup>，而美國 AUR 因此建議進行類澱粉蛋白單株抗體治療前，先從基線 MRI 評估腦部白質是否有病變或異常，而若有達到 Fazekas 量表 3 分者，則不建議給予 lecanemab 治療。

## 4-4 有中風史或腦部創傷史的病人之用藥風險

有中風或腦部創傷病史的病人，目前在類澱粉蛋白單株抗體的臨床試驗多被列為排除對象，因此對於這類病人能否接受 lecanemab 治療，或是在發生中風或創傷後多久方能接受治療，目前尚無臨床實證可供參考。Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗排除了曾有涉及主要血管區域的多處腔隙性梗塞或中風者，以及 12 個月內曾發生暫時性腦缺血發作 ( transient ischemic attack, TIA ) 或中風者，但並未排除有腦部創傷史或更久之前曾發生其他類型中風的受試者<sup>33</sup>。目前也有研究顯示腦部創傷會增加 APP 蛋白表現，亦有可能增加類澱粉蛋白的病理性沉積<sup>75</sup>，因此這類病人對於類澱粉蛋白單株抗體是否能額外受惠，抑或有其他風險，值得關注和追蹤。目前對於 12 個月內曾發生 TIA、中風、或發作的病人應先暫緩用藥；而有更早的中風史、腦部創傷史、或發作史的病人，主治醫師可依病人個別狀況提供風險評估，再和病人及其家屬和主要照顧者討論決定是否用藥，若確定用藥則治療期間也應小心留意 ARIA 和其他副作用的徵兆。

## 4-5 有腦內微出血的病人之用藥風險

CMB 是指在腦部出現直徑 1 cm 以內之微量出血情形<sup>76</sup>，目前認為主要是由兩種原因所致：一是因老化、高血壓、發炎、或其他因子所引發的小血管疾病 (small vessel angiopathy)；二則是 CAA，即類澱粉蛋白堆積於小血管後引發發炎反應，甚至可能產生會攻擊類澱粉蛋白沉積的自體抗體，進而增加血管壁的通透性<sup>77</sup>。CMB 在 MCI 和失智症病人的盛行率會高於一般大眾<sup>78</sup>，而 AD 病人和 APOE ε4 帶原者也會有較高的 CMB 盛行率<sup>79</sup>，但目前仍不確定 CMB 和 AD 病理進展之間的因果關係<sup>76,77</sup>。ARIA 的病理機制也和 CAA 很相似，主要差別在於 ARIA 通常無症狀且透過 MRI 檢查方能發現，而 CAA 往往會伴隨頭痛、抽蓄、暈眩等嚴重症狀<sup>76,77</sup>。由 US FDA 委託制定類澱粉蛋白單株抗體臨床試驗規範的美國 AD 協會研究圓桌會議工作小組 (Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup, AARRW) 認為，基於類澱粉蛋白單株抗體的使用對象本來就有較高 CMB 盛行率，在不希望排除過多可能受惠的病人但又不加劇 CAA 病人的出血風險之考量下，作出以下兩點建議<sup>77</sup>：

- 一、研究顯示在輕度至中度 AD 病人，有 CMB 者約 80% 會有 2 個以下的出血點，因此臨床試驗的排除標準提高到這個值的兩倍，即 4 個以上的 CMB 才排除，這可提供一些臨床空間容納 MRI 判讀差異。目前 lecanemab 的美國 AUR 不建議有超過 4 個 CMB 者用藥<sup>7</sup>，日本的仿單和用藥建議則以有 5 個以上的 CMB 做為禁忌症<sup>2,8</sup>。
- 二、對於 lecanemab 用藥期間發生 ARIA-H 的病人，AARRW 建議不要馬上停藥，而是只在有明顯臨床症狀或衰竭的病人進行停藥，待有更多用藥經驗和臨床實證後，再去篩檢真正會有較高出血風險之無症狀 ARIA-H 發生者進行停藥<sup>77</sup>。

對於 CMB 的偵測及判定，可參考台灣 AUR 委員會於第 6-5 節的 MRI 建議標準。



## 五、Lecanemab 介紹

Lecanemab 在開發過程的代碼為 BAN-2401，是小鼠單株抗體 mAb158 的人源化 IgG1，主要鎖定 A $\beta$  原纖維進行結合，但亦可與 A $\beta$  寡聚物和不可溶之纖維結合<sup>51</sup>。研究顯示可溶性的 A $\beta$  原纖維之神經毒性高於單體或不可溶的纖維<sup>24</sup>，因此鎖定這種 A $\beta$  型態被認為比較有機會緩和 AD 的病程進展<sup>60</sup>。

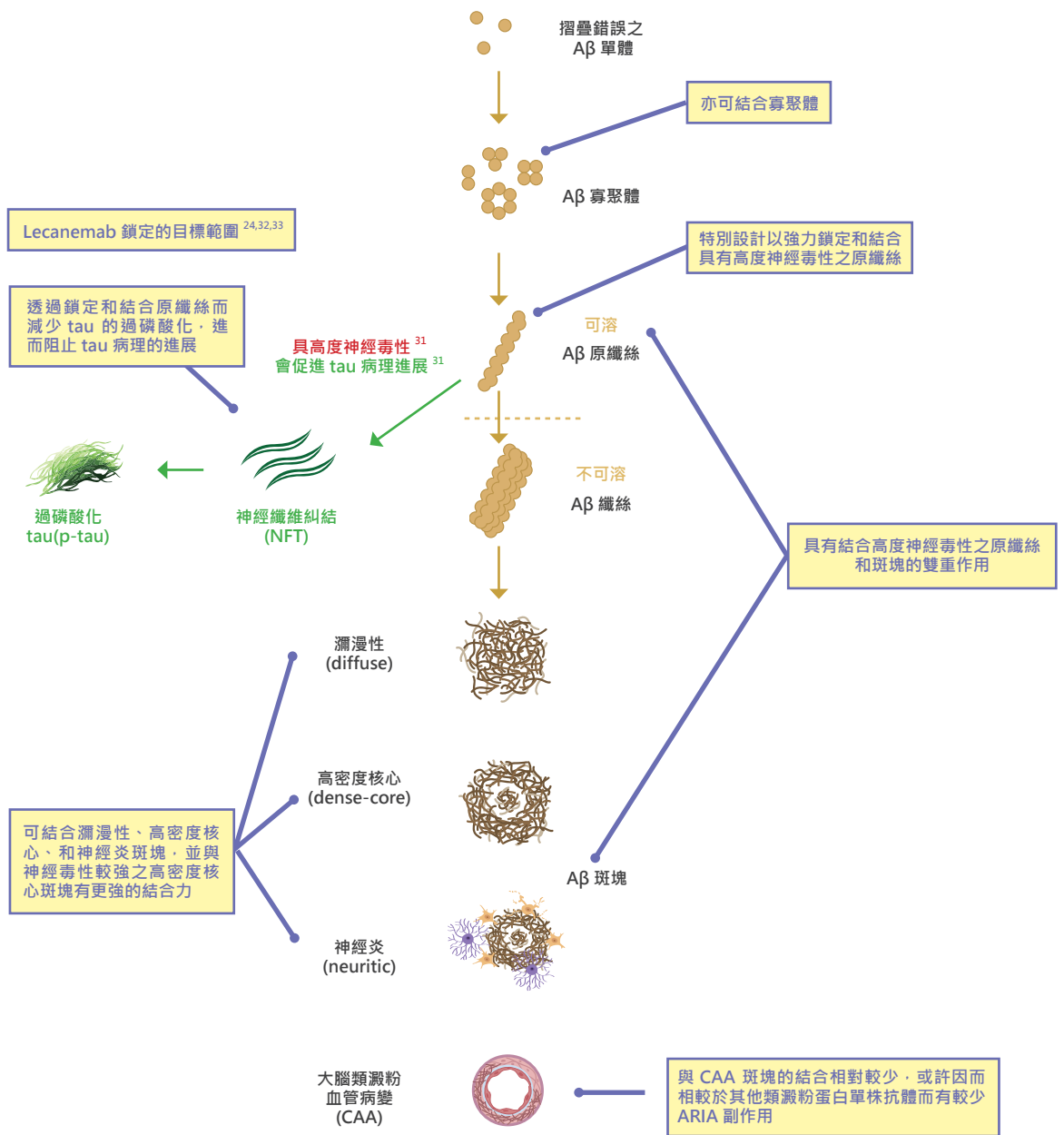
### 北極突變 (Arctic mutation) 的藥物開發啟示：

第一代的 AAA 均鎖定不可溶的 A $\beta$  斑塊，但臨床成效有限<sup>80</sup>；後續在阿茲海默症的疾病模式小鼠研究則發現，鎖定可溶性的 A $\beta$  原纖維較能改善學習和記憶<sup>80</sup>。瑞典 Uppsala 大學 Lars Lannfelt 教授於 2001 年在瑞典的家族發現北極突變 (Arctic mutation; APPE693G)，帶此突變的家族成員幾乎都罹患阿茲海默症，且平均發病時間在 60 歲以前<sup>81</sup>。

北極突變會加快和增多 A $\beta$  原纖維的生成<sup>81</sup>，因此 Lannfelt 教授認為鎖定原纖維是阿茲海默症治療的關鍵，於是朝向這方面進行單株抗體藥物開發；其中結合 A $\beta$  原纖維表現最佳的單株抗體即為 lecanemab<sup>82,83</sup>。

### Lecanemab 的雙重作用：

Lecanemab 與 A $\beta$  原纖維有高度親和性，可有效結合和清除之<sup>60,80</sup>。由於藥物開發過程鎖定北極突變加快和增多 A $\beta$  原纖維的生成機制，因此 lecanemab 對於 A $\beta$  原纖維的可溶性寡聚體前驅物，以及原纖維聚合後形成的不可溶性纖維和斑塊也有結合和清除的能力<sup>80</sup>。Lecanemab 的這種雙重作用，既能抑制 A $\beta$  原纖維的持續生成和神經毒性，亦能排除堆積的不可溶性 A $\beta$  纖維和斑塊<sup>80</sup>，被認為可以持續防範的 A $\beta$  對神經和認知與生活功能的破壞<sup>52</sup>。



【圖 5-1】Lecanemab 之作用機轉簡介

## 5-1 Phase 1 試驗結果顯示 lecanemab 有良好的耐受性

Lecanemab 的 Phase 1 臨床試驗於輕度至中度 AD 病人 ( n = 80 ) 進行，測試了以靜脈輸注方式給予單次和多次遞增劑量 ( 從 0.1 mg/kg 到 10 mg/kg，每兩週輸注一次 ) 的安全性、耐受性、和藥物動力學，並檢測 CSF 和血漿的 A $\beta$  變化<sup>83</sup>。結果顯示整體耐受性良好，ARIA 發生率也與安慰劑組相當<sup>83</sup>。試驗中並觀察到 lecanemab 的血清半衰期約為 7 天，並對 CSF 和血漿的 A $\beta$  沒有太大影響<sup>83</sup>。

## 5-2 Phase 2 試驗證實 lecanemab 可緩和認知功能衰退速度且耐受性良好

Lecanemab 的 Phase 2 試驗為期 18 個月 ( n = 854 )<sup>84</sup>，結束後並進行開放式延長研究 ( open label extension, OLE )<sup>85</sup>，目前仍持續進行中。受試對象包含早期 AD 病人及患有 AD 引起之 MCI 和輕度失智病人，主要療效指標為 12 個月治療後的 AD 複合量表 ( Alzheimer's Disease Composite Score, ADCOMS ) 分數變化，次要療效指標則有 amyloid PET 變化、臨床失智評估量表各項總分 ( Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes, CDR-SB )、AD 評估量表之認知副表 14 項 ( Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 14, ADAS-Cog14 ) 分數、CSF 的生物標記變化、及海馬迴體積變化等<sup>84</sup>。結果顯示相較於安慰劑，經過 12 個月和 18 個月的 lecanemab 治療 ( 每兩週給予 10 mg/kg )，分別有 97.6% 和 97.7% 的機會在 ADCOMS 衰退幅度明顯少於安慰劑組，更會有 64% 和 76% 的機會緩和衰退幅度達 25%<sup>84</sup>。副作用則主要為輸注反應和 ARIA，而絕大多數為輕度，整體的耐受狀況良好<sup>84</sup>。

### 5-3 Phase 3 試驗：耐受性良好且於整體族群和 *APOE* $\epsilon$ 4 非帶原者均有顯著療效

Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗為期 18 個月 (  $n = 1,795$  )<sup>33</sup>，受試者為患有 AD 引起之 MCI 和輕度失智病人，主要療效指標為經過 18 個月治療後的 CDR-SB 分數變化，而次要療效指標則有 amyloid PET 變化、ADAS-Cog14 分數、ADCOMS 分數、和 AD- 日常生活活動之輕度認知功能障礙量表 ( Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment, ADCS-MCI-ADL ) 分數<sup>33</sup>。就安全性而言，lecanemab 的耐受性良好，因副作用而中斷治療的比率以及有症狀的 ARIA-E 比率也低於其他類澱粉蛋白單株抗體 ( 表 5-1 )<sup>27,30,33,72-74,86</sup>。而就療效來說，lecanemab 組的認知功能衰退幅度明顯小於安慰劑組<sup>33,87-89</sup>，近期亦有統合分析顯示 lecanemab 在 *APOE*  $\epsilon$ 4 非帶原者也有顯著療效<sup>88,89</sup>，與其他類澱粉蛋白單株抗體有所差異 ( 表 5-2 )。針對選擇接受 tau PET 追蹤的受試者之次分析結果顯示，相較於安慰劑，lecanemab 有助於緩和 tau 在內側顳葉腦部區域的堆積<sup>87</sup>。在目前持續進行的 Phase 3 CLARITY AD 試驗之 OLE 中，lecanemab 組和安慰劑組受試者均能接受 lecanemab 治療，其中 lecanemab 組接受 24 個月的治療後 ( 即原試驗療程 18 個月 + 開放式延長 6 個月 )，仍可以觀察到臨床效益，且腦部基線 tau 值不同的族群也都能受惠於 lecanemab 治療<sup>52</sup>。

【表 5-1】Lecanemab 相較已核准或審查中之類澱粉蛋白單株抗體的安全性表現

	嚴重副作用 發生率	因副作用而 中斷治療的 比率	輸注反應 發生率	ARIA-E		ARIA-H	
				發生率	有症狀	發生率	有症狀
Lecanemab <sup>33,72</sup>	14.0%	6.9%	26.4%	12.6%	2.8%	16.9%	1.2%
Donanemab <sup>30,73</sup>	17.4%	13.1%	8.7%	24.4%	5.8%	31.3%	1.0%
Aducanumab <sup>27,74,86</sup> 10 mg/kg 劑量	13.6%	8.8%	–	35.2%	9.1%	33.8%	–

【表 5-2】Lecanemab 相較已核准之類澱粉蛋白單株抗體對認知功能衰退速度的緩和

療效差異	經過 18 個月治療的 CDR-SB 療效差異			經過 18 個月治療的 ADAS-Cog14* 療效差異		
	整體 ( 95% 信賴區間 )	APOE ε4 帶原者 ( 標準誤差 )	APOE ε4 非帶原者 ( 標準誤差 )	整體	APOE ε4 帶原者 ( 標準誤差 )	APOE ε4 非帶原者 ( 標準誤差 )
Lecanemab <sup>33,88,89</sup>	-0.45 ( -0.67 to -0.23 )	-0.33 ( 0.14 )	-0.75 ( 0.21 )	-1.44	-1.11 ( 0.49 )	-2.19 ( 0.95 )
Donanemab <sup>30,88</sup>	-0.69 ( -1.19 to -0.20 )	-0.59 ( 0.29 )	0.52 ( 0.47 )	-1.60	-2.76 ( 1.08 )	0.73 ( 1.77 )
Aducanumab <sup>26,88</sup> 6-10 mg/kg 劑量	-0.22 ( -0.43 to -0.01 )	0.07 ( 0.18 )	-0.06 ( 0.30 )	差異不具 統計意義	0.04 ( 0.60 )	-2.18 ( 1.04 )
		-0.53 ( 0.19 )	-0.08 ( 0.27 )		-1.70 ( 0.64 )	-0.71 ( 1.00 )

註：本表呈現療效差異，即治療相較於安慰劑對於該療效指標的衰退速度之緩和效果，負值表示治療比安慰劑更能緩和認知衰退速度，而正值表示無法緩和認知衰退速度。

\*Donanemab 和 aducanumab 採用 ADAS-Cog13。

## 5-4 Phase 3 試驗：延伸研究顯示持續用藥有良好的耐受性

### Phase 3 臨床試驗 (CLARITY AD)+ 三年開放式延伸試驗 (OLE)

截止目前，在 OLE 試驗中病人接受 lecanemab 的治療期間總計約四年，其耐受性良好，追蹤三年發生 ARIA 事件的結果與臨床試驗結果相似；由此來看，ARIA 的發生與長期疾病進展並無關連 (表 5-3)<sup>52,72</sup>。

【表 5-3】Lecanemab 在 Phase 3 試驗及開放式延伸試驗的 ARIA 發生率比較

	嚴重副作用 發生率	因副作用而 中斷治療的 比率	輸注反應 發生率	ARIA-E		ARIA-H	
				發生率	有症狀	發生率	有症狀
Phase 3 試驗 (n = 859) <sup>72</sup>	14.0%	6.9%	26.4%	12.6%	2.8%	16.9%	1.2%
Phase3+OLE (n=1,612) <sup>72</sup>	15.0%	7.7%	24.7%	13.6%	3.3%	18.5%	1.7%

## 5-5 Phase 3 試驗：在亞洲族群和真實世界研究有良好耐受性

針對亞洲地區受試者的 CLARITY-AD 臨床試驗次分析 (n = 294) 顯示，Lecanemab 組的亞洲受試者之治療相關不良反應、嚴重不良反應、ARIA-E、及 ARIA-H 發生風險均低於全體受試者，且較不會因為不良反應中斷或暫停治療 (表 5-4)<sup>90</sup>。

【表 5-4】Phase 3 試驗中亞洲地區受試者的安全性次分析結果

安全性指標 (以人數 (%) 呈現)	整體		亞洲地區	
	安慰劑組 (n = 897)	Lecanemab 組 (n = 898)	安慰劑組 (n = 148)	Lecanemab 組 (n = 146)
整體不良反應發生率	735 (81.9)	798 (88.9)	118 (79.7)	122 (83.6)
治療相關之不良反應	197 (22.0)	401 (44.7)	33 (22.3)	43 (29.5)
嚴重不良反應	101 (11.3)	126 (14.0)	19 (12.8)	19 (13.0)
死亡事件	7 (0.8)	6 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
因不良反應而終止用藥	28 (3.1)	64 (7.1)	2 (1.4)	1 (0.7)
因不良反應而中斷治療	71 (7.9)	175 (19.5)	7 (4.7)	15 (10.3)
ARIA-E	15 (1.7)	113 (12.6)	2 (1.4)	9 (6.2)
ARIA-H	81 (9.0)	155 (17.3)	24 (16.2)	21 (14.4)
輸注反應	66 (7.4)	237 (26.4)	2 (1.4)	18 (12.3)

## 真實世界研究的安全性

Lecanemab 在真實世界日本病人的 ARIA 發生率大幅低於 Phase 3 試驗所觀察到的結果 (表 5-5)<sup>91</sup>，而在美國的一項小型真實世界 case series 研究<sup>92</sup> 和一項單一中心真實世界世代研究<sup>93</sup> 也顯示，ARIA 的發生率與 Phase 3 試驗所觀察到的結果相當或更低，但高於日本真實世界的觀察結果 (表 5-5)。

【表 5-5】在 Phase 3 試驗及真實世界的 lecanemab 使用者之 ARIA 發生率比較

	Phase 3 試驗 <sup>33</sup> (n = 859)	日本真實世界數據 <sup>91</sup> (n = 3,757)	美國真實世界數據 <sup>92</sup> (n = 44)	美國真實世界數據 <sup>93</sup> (n = 234)
ARIA-E	12.6%	1.58%	4.54%	15.0%
ARIA-H	16.9%	1.75%	6.82%	6.7%

## 5-6 Lecanemab 的次族群效益分析

Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗針對許多次族群進行分析，惟因有些族群人數較少而不足以達到統計效力，故應視為探索性分析，未來仍須更多研究和真實世界的觀察以確認相關結果<sup>33,94</sup>。

### 女性和 65 歲以下

- 就主要和次要療效指標而言，lecanemab 對於女性和 65 歲以下受試者的認知功能衰退速度緩和效果均優於安慰劑，但差異未達統計上的顯著意義；而女性相較於男性，65 歲以下受試者相較於較年長受試者，在主要和次要療效指標的療效差異也較小 (表 5-6)<sup>33,95</sup>。
- 不過在 65 歲以下的族群，日本東京大學的專家認為可能年輕發病族群的症狀嚴重程度和衰退速度本來就高於年長發病者，因此或許需要更早期治療才能有顯著臨床效益<sup>96</sup>。

【表 5-6】Phase 3 試驗中依照性別和年齡的療效次分析結果

次族群		經過 18 個月 治療的 CDR-SB 療效差異	CDR-SB 平均降幅	經過 18 個月 治療的 ADAS-Cog14 療效差異	ADAS-Cog14 平均降幅
整體		-0.45	27.1% (P < 0.001)	-1.44	25.8% (P < 0.001)
性別	男性	-0.73	43%	-1.97	34%
	女性	-0.2	12%	-0.98	18%
年齡別	< 65 歲	-0.08	6%	-0.92	14%
	65 – 74 歲	-0.37	23%	-1.47	29%
	≥ 75 歲	-0.72	40%	-1.67	30%

#### APOE ε4 同合子帶原者

- 在 APOE ε4 同合子帶原者，lecanemab 就 CDR-SB 和 ADCOMS 衰退速度的緩和效果未優於安慰劑，而次級療效指標則優於安慰劑但差異未達統計上的顯著意義 (表 5-7)<sup>33</sup>。
- 而 US FDA 於核准 lecanemab 的說明簡報則認為，APOE ε4 同合子帶原者的族群較小，且健康預後及影像學指標結果仍顯示 lecanemab 治療對於此族群有優於安慰劑的療效<sup>94</sup>。

【表 5-7】Phase 3 試驗中依照 APOE ε4 狀態的療效次分析結果

次族群		經過 18 個月 治療的 CDR-SB 療效差異	CDR-SB 平均降幅	經過 18 個月 治療的 ADAS-Cog14 療效差異	ADAS-Cog14 平均降幅
整體		-0.45	27.1% (P < 0.001)	-1.44	25.8% (P < 0.001)
APOE ε4 狀態別	帶原者	-0.33	21%	-1.11	21%
	非帶原者	-0.75	41%	-2.19	35%

### 亞裔族群和亞洲地區受試者

- 至於亞裔族群和亞洲地區受試者，次分析顯示 lecanemab 在 ADAS-Cog14、ADCOMS、和影像學表現均優於安慰劑且具統計意義；而其餘指標的差異雖未達統計上的顯著意義，但 lecanemab 的表現均優於安慰劑 (表 5-8)<sup>41,77</sup>。

【表 5-8】Phase 3 試驗中亞洲地區受試者的療效次分析結果

次族群		經過 18 個月 治療的 CDR-SB 療效差異	CDR-SB 平均降幅	經過 18 個月 治療的 ADAS-Cog14 療效差異	ADAS-Cog14 平均降幅
整體		-0.45	27.1% (P < 0.001)	-1.44	25.8% (P < 0.001)
地區別	北美洲	-0.52	34%	-1.43	31%
	亞洲	-0.33	25%	-1.38	25%
	歐洲	-0.33	14%	-1.71	22%

### MCI

- 在 CDR-SB、ADAS-Cog14、和其他指標，lecanemab 相較於安慰劑均有助於緩和認知與生活功能的衰退速度 (表 5-9)<sup>33</sup>。

### 輕度失智

- Lecanemab 相較於安慰劑可顯著緩和 CDR-SB、ADAS-Cog14、和其他指標的下降速度 (表 5-9)<sup>33</sup>。

【表 5-9】Phase 3 試驗中 MCI 和輕度失智病人的療效次分析結果

療效指標	嚴重副作用發生率	因副作用而中斷治療的比率	兩組差異
CDR-SB	1.66	1.21	27.1% (P < 0.001)
MCI 病人			28%
輕度失智病人			27%
ADAS-Cog14	5.58	4.14	25.8% (P < 0.001)
MCI 病人			23%
輕度失智病人			30%
ADCOMS	0.214	0.164	23.4% (P < 0.001)
MCI 病人			25%
輕度失智病人			23%
ADCS-MCI-ADL	5.5	3.5	36.4% (P < 0.001)
MCI 病人			38%
輕度失智病人			38%

## 5-7 Lecanemab 的全球核准與給付情形

在 2023 年 1 月，lecanemab 獲得 US FDA 加速核准，同年 7 月獲得完全核准（商品名：Leqembi）<sup>1</sup>；而 US FDA 在核准的仿單也加上黑框警示（boxed warning），以提醒用藥時需留意類澱粉蛋白單株抗體普遍存在之 ARIA 副作用發生風險（詳見本手冊第 8-2、8-3 節），並建議用藥前應檢查 APOE ε4 基因型，且須留意 APOE ε4 同合子帶原者用藥時發生 ARIA 的風險高於異合子帶原者和非帶原者（詳見本手冊第 4-1 節）。2023 年 9 月，Japan PMDA 跟進完全核准<sup>2</sup>，同年 12 月並給予健保給付資格<sup>97</sup>。由於日本厚生勞動省認為 lecanemab 治療的主要目的是預防 AD 病人進展到中度（含）以上失智而無法自理生活<sup>97</sup>，而有鑑於藥物經濟效益分析顯示 lecanemab 治療的經濟效益優於雇請照護者或是入住專門照護機構的相關醫療照護支出，故日本的健保給付和停藥標準設定為在病人有展現療效且無耐受性問題的情況下，待病人進展至中度（含）以上失智或無法自理生活而必需入住專門照護機構，方才終止用藥和給付<sup>2,97</sup>。2025 年 3 月，TFDA 完全核准 lecanemab (LEQEMBI®，樂意保®)<sup>5</sup>。詳細全球核准情形與適應症請參見附錄三。

## 六、Lecanemab 之適用及風險族群

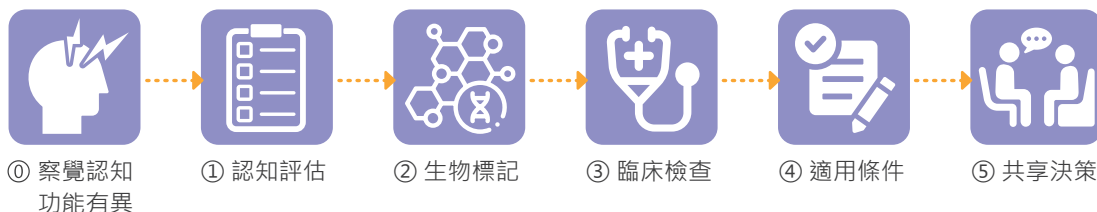
Lecanemab 已在台灣獲准用於治療阿茲海默症引起的輕度認知障礙和輕度阿茲海默症 (早期阿茲海默症) 的病人，上述病人須與臨床試驗中所開始治療的族群相符，且限於帶有載脂蛋白 E  $\epsilon 4$  對位基因異型合子者 (*APOE*  $\epsilon 4$  heterozygous) 或未帶有載脂蛋白 E  $\epsilon 4$  基因者 (*APOE*  $\epsilon 4$  non-carrier)<sup>5</sup>；而美國<sup>1</sup> 和日本<sup>2</sup> 的適應症則未限制 *APOE*  $\epsilon 4$  同合子帶原者用藥。

AD 病程會從無症狀的腦部病理變化，逐漸發展到輕微失憶和認知功能衰退，乃至嚴重失憶、生活自主能力的喪失、運動功能障礙、和死亡<sup>78</sup>。目前根據 AD 病程所衍生的疾病分級有許多版本可對照參考 (表 6-1)，包含整體退化量表

(Global Deterioration Scale, GDS)<sup>98</sup>、美國 AD 協會 (Alzheimer's Association, AA) 正在進行改版之 AD 診斷與分期條件更新版草案 (Draft Revised Criteria for Diagnosis and Staging of Alzheimer's Disease)<sup>99</sup>、及臨床試驗設計和藥物開發面的 US FDA<sup>100</sup> 和美國國家衛生研究院老年研究所 (National Institute on Aging, NIA) 與 AA 的聯合研究架構 (NIA-AA Research Framework)<sup>15</sup>。目前的臨床試驗結果顯示 lecanemab 對表 6-1 紅框內之極輕度和輕度認知衰退族群有效<sup>33</sup>，而臨床上也需經過一定的流程以確認病人是否屬於該族群並符合相關適應症，方才適用 lecanemab 治療 (圖 6-1)。

【表 6-1】AD 主要的臨床疾病分期標準之對照

適用於臨床診療之疾病分期標準		適用於臨床試驗設計和藥物開發之疾病分期標準	
GDS <sup>98</sup>	AA Revised Criteria <sup>99</sup>	US FDA Guidance <sup>100</sup>	NIA-AA Research Framework <sup>15</sup>
1   無認知衰退	0   無症狀，有決定性基因變異但無生物標記證據 1   無症狀，僅有生物標記證據	1   出現 AD 之病理生理特徵，但無臨床影響	1   認知檢測表現正常，無近期認知衰退情形
2   極輕度認知衰退	2   衰退過渡期：可以偵測到輕度變化，但對日常功能影響極有限；有生物標記證據且可以偵測到 3   認知障礙與初期功能影響	2   出現 AD 之病理生理特徵，敏感的神經心理學指標亦偵測到細微異常，但仍無臨床影響 3   出現 AD 之病理生理特徵，敏感的神經心理學指標偵測到細微或較明顯之異常，且有輕度但可偵測到之臨床影響	2   認知檢測表現正常，但出現認知功能較以往衰退的過渡情形，不過對日常功能無影響 3   認知檢測表現異常，較複雜之日常功能受到輕微但可偵測到之影響
3   輕度認知衰退	4   輕度功能障礙之失智		4   輕度失智
4   中度認知衰退	5   中度功能障礙之失智	4   有明顯失智	5   中度失智
5   中重度認知衰退			6   重度失智
6   嚴重認知衰退	6   重度功能障礙之失智		6   重度失智
7   極嚴重認知衰退			



【圖 6-1】確認病人是否符合 lecanemab 適用族群的臨床實務流程

## 6-1 主觀或客觀方式察覺認知功能有異

Lecanemab 僅適用於早期的 AD 病人，目前對於中度至嚴重程度 AD 之治療效果不明，因此早期發掘和治療相當重要。針對台灣 65 歲以上的老年族群之研究顯示，MCI 和極輕度失智 (very mild dementia, VMD) 的罹患比率可能超過 22%<sup>102</sup>。目前一般民眾可能會透過各種主觀或客觀方式發現自己認知功能有異而前往就醫，如自我察覺、同住家人或照護者察覺、健檢等方式，或是社區篩檢和評估，像是衛生福利部國民健康署參考世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 的長者整合性照護指引 (Integrated Care for Older People Guidelines, ICOPE) 所制訂之長者功能評估計畫<sup>103</sup>。就醫之後，主治醫師可能會視情況先運用自己熟悉且具有臨床實證的工具進行初評，例如腦適能測驗 (Brain Health Test, BHT)、極早期失智症篩檢量表 (Eight-item Informant Interview to Differentiate Aging and Dementia, AD8)、畫鐘測驗 (Clock Drawing Test, CDT)、CogMate 居家腦力檢測、老人認知功能減退知情者問卷 (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly, IQCODE)、迷你認知量表 (Mini-Cog)、簡易認知功能評估表 (Short Portable Mental State Questionnaire, SPMSQ) 等 (表 6-2) 以確認是否有需要完整臨床評估，也可能直接進行完整評估。值得注意的是，初評或是完整評估結果即使顯示認知功能評估量表分數正常，仍可能需要提供失智預防衛教和定期追蹤，以避免進一步失能或因病情快速惡化而錯失早期治療的時機。

## 6-2 Lecanemab 之適用族群

研究顯示在病情較早期開始使用 lecanemab 有助於維持甚至改善認知和生活功能。在 Phase 2b<sup>85</sup> 和 Phase 3<sup>52</sup> 試驗的 OLE 分析中，較早期開始使用 lecanemab 的受試者相較於延後開始使用的受試者，其 CDR-SB 下降的速度從第 18 個月至第 36 個月始終較為緩和，意味晚期用藥對於延緩認知與生活功能衰退速度的效果趕不上較早用藥者。OLE 分析中的 PET 檢測顯示腦內 tau 蛋白堆積較少的早期 AD 病人，經 3 年 lecanemab 治療後，約 51-59% 的受試者在 CDR-SB、ADAS-Cog14 等指標可維持無衰退或甚至有所改善<sup>52</sup>。目前有臨床試驗 (AHEAD 3-45, NCT04468659) 正在探討 lecanemab 用於更早期的無認知功能障礙但腦部已出現類澱粉蛋白斑塊的成年受試者 (年齡介於 55-80 歲)，以了解在認知症狀出現前，是否有可能防止失智症的發生和進展<sup>101</sup>。

## 6-3 初評

對於認知功能有疑慮的對象，醫師可考慮透過自己熟悉的初評工具，先了解認知功能是否有異常，再進行後續更詳細的檢查。初評可使用的評估工具和相關建議呈現於表 6-2。

【表 6-2】適合做為認知功能初評之工具

認知功能早期篩檢工具的要件：

- 簡便而容易完成。
- 效果等同或優於簡短智能測驗 ( Mini-Mental State Examination, MMSE ) 並經過臨床確效。
- 醫師以外的醫療人員可輕易施測。
- 不易受到語言 / 文化 / 教育水準影響。
- 除了受測對象本身之外，也可能需要知情者參與受測。

初評工具	所需時間	敏感性	特異性	是否需要知情者？	是否受教育水準影響？	備註
BHT <sup>104</sup>	7-9分鐘	91.7%	87.3%	會針對知情者詢問受測對象記憶狀況	否	由台灣的神經科、精神科、和臨床心理醫師所研發，以幫助診斷認知功能障礙和高失智症風險族群，目前已在台灣完成確效，版權屬 TDS。
BHT-7 <sup>105</sup>	5-7分鐘	88%	99%	不需知情者參與	是	由台灣的神經科、精神科、和臨床心理醫師所研發，從 BHT 認知功能部分法展而來，可用於區分失智病人、MCI 病人和正常人，目前已在台灣完成確效，版權屬 TDS。
AD8 <sup>106</sup>	2-5分鐘	97.6%	78.1%	需知情者回報受測對象之思考和記憶等認知功能狀況	否	由美國聖路易華盛頓大學所研發，針對思考、記憶、和日常生活行為評估極早期認知功能障礙和失智症。
CDT <sup>107</sup>	2-4分鐘	74.2%	56.4%	不需知情者參與	否	原本是用於評估腦部創傷病人是否有認知功能障礙，近來也用於失智症評估，研究顯示對發掘早期 AD 有所幫助 <sup>108</sup> 。
CogMate <sup>109</sup>	10-15分鐘	80.4%	84.7%	不需知情者參與	否	為 US FDA 於 2017 年所核准之數位認知評估工具 Cognigram 的簡化版，以 Cogstate Brief Battery (CBB) 為基礎，可用於 6-99 歲族群檢測多種情況引發的認知功能影響，包含 AD。目前台灣的確效研究已發表 <sup>110</sup> 。
Mini-Cog <sup>111</sup>	2-3分鐘	53.7%	95.5%	不需知情者參與	否	結合三樣東西的回顧與 CDT，評估短期記憶和認知功能，可快速施測，但台灣的研究顯示敏感性較低。
IQCODE <sup>112</sup>	9-10分鐘	89%	88%	需由知情者回報受測對象日常生活之記憶和思考情形	否	針對日常生活需思考和記憶的情境，由知情者評估受測對象十年來的變化情形，對於失智的辨識有所幫助，目前也已在台灣確效。
SPMSQ <sup>113,114</sup>	3-5分鐘	67%	96%	不需知情者參與	否	由美國南佛羅里達大學老年學中心發展，對記憶、定向感、計算等認知領域進行評估，具有評分方式簡單明確的優點，目前也已在台灣確效。

## 6-4 認知評估與 *APOE* $\epsilon$ 4 基因檢測

對於因篩檢或認知功能有疑慮而自行就醫的病人，臨床實務上會從認知和生活功能診斷<sup>115</sup> 是否罹患 MCI<sup>116</sup> 或失智<sup>117</sup>，如附錄一呈現之 2011 NIA-AA 建議診斷標準<sup>15</sup>。認知評估過程也會使用到一些評估工具，台灣衛生福利部於 2017 年發布之失智症診療手冊建議以 MMSE、知能篩檢測驗 (Cognitive Ability Screening Instrument, CASI)、CERAD 神經心理測驗 (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery, CERAD NP)、或完整神經心理功能評估進行認知評估<sup>118</sup>，國際上也常用 ADAS-Cog 進行評估<sup>33</sup>。Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗即使用 MMSE 和 CDR 確認受試者具有 MCI 或輕度失智 (受試者均在 MMSE 22-30 分、CDR 0.5-1 分的範圍之內)，並搭配 Wechsler Memory Scale IV-Logical Memory II 確認有記憶退化情形<sup>33</sup>。

根據台灣仿單<sup>5</sup>，僅帶有 *APOE*  $\epsilon$ 4 異合子者或未帶原者可使用 lecanemab，因此在進行認知評估後，可依評估狀況適時檢測 *APOE* 基因型以判斷病人是否適用 lecanemab 治療，並和病人進行衛教對話了解其用藥意願，再進行後續較為昂貴且目前多為自費之生物標記檢測。美國 AUR<sup>7</sup> 建議用藥前先檢測 *APOE* 對偶基因型，對於  $\epsilon$ 4 帶原者應視病人個別情況評估並加強監控措施，且可考慮於治療滿一年後追加一次 MRI 檢查<sup>1,7</sup>。日本仿單<sup>2</sup> 認為 *APOE*  $\epsilon$ 4 同合子帶原者的 ARIA 發生風險和有症狀的比例雖高於  $\epsilon$ 4 異合子帶原者和非  $\epsilon$ 4 帶原者，不過無論 *APOE* 基因型如何，都須按照仿單列示之 MRI 檢查和 ARIA 管理規範 (詳見第 8-2 節)。

## 6-5 生物標記檢測

AA 近年來積極推動以生物指標檢測做為 AD 的生物性定義、診斷、和分級標準<sup>15,99</sup>，近期更進一步將生物標記分為與 AD 相關的核心生物標記、對於 AD 病理有其重要性但也會出現在其他神經退化性疾病的非特定生物標記、以及 AD 常見合併症的生物標記 (表 6-3)<sup>99</sup>。AA 認為只要第一類核心生物標記呈陽性，包含 amyloid PET，或 CSF 中之 A $\beta$ 42/40 比值、tau 總量 (total tau, t-tau) /A $\beta$ 42 比值、p-tau181/A $\beta$ 42 比值，或準確血漿指標 (與解剖學觀察到中度 / 高度 AD 相關之神經病理變化結果或主管機關核准之 amyloid PET 或 CSF 替代指標有 90% 的吻合度)，即可做為 AD 的生物性診斷依據<sup>99</sup>。US FDA 於 2025 年 5 月核准 p-tau 217/A $\beta$ 42 比值的血漿檢測，可在年齡 55

歲以上且有 AD 相關症狀之成年病人，用於早期偵測大腦內是否存在 AD 相關之類澱粉蛋白斑塊<sup>42</sup>；不過台灣尚未核准可用於 AD 診斷的血漿生物標記，現在也僅能搭配其他影像學或 CSF 生物標記<sup>119-121</sup>。以下針對臨床較常使用的影像學、CSF、和血漿生物標記分節進行討論和說明，並彙整呈現於表 6-4。

【表 6-3】AA 建議之 AD 生物標記分類表<sup>99</sup>

生物標記類型	生物標記檢測的目標	影像學生物標記	CSF 和血漿生物標記
第一類核心生物標記 最早能檢測到，有 / 無症狀的病人都能使用，出現時機與 amyloid PET 可觀察到異常的時間較為接近	A : A $\beta$ 病變	Amyloid PET	A $\beta$ 42
	T1: 磷酸化與分泌型 AD tau		p-tau 217*、 p-tau 181、 p-tau 231
第二類核心生物標記 較晚顯現，多伴隨症狀出現才能被檢測到，且出現時機與 tau PET 可觀察到異常的時間較為接近	T1 : AD tau 病變	Tau PET	pT205、MTBR-243、 非磷酸化 tau 中段片段
參與 AD 生理機轉的非特定生物標記	N : 神經纖維受傷、功能受損、或退化	結構型 MRI ( anatomic MRI )、FDG PET	NfL
	I : 發炎 ( 星狀膠細胞活化 )		GFAP
常見非 AD 但與合併病理相關的生物標記	V : 血管性腦部損傷	MRI 或 CT 顯示有腦梗塞、WMH	
	S : $\alpha$ -synuclein		$\alpha$ Syn-SAA*

CT, computer tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; GFAP, glial fibrillary acidic protein; NfL, neurofilament light chain; WMH, white matter hyperintensities.

\*US FDA 於 2025 年 5 月核准 p-tau 217/A $\beta$ 42 比值的血漿檢測，可在年齡 55 歲以上且有 AD 相關症狀之成年病人，用於早期偵測大腦內是否存在 AD 相關之類澱粉蛋白斑塊<sup>42</sup>。

$\alpha$ Syn-SAA:  $\alpha$ -Synuclein seed amplification assay，目前僅限於 CSF 檢測。

【表 6-4】認知評估工具和生物標記檢測於 AD 診斷的運用時機和意義<sup>99,105</sup>

評估工具和 檢測指標	初評	認知功能評估	AD 診斷	Lecanemab 用藥的 適用性評估
認知 評估工具	BHT、AD8、 CDT、Mini-Cog、 IQCODE、SPMSQ	MMSE、CASI、 MoCA、CERAD NP		MMSE 22-30 分； CDR 0.5-1 分； 其他經過臨床確效可證實 患有 MCI 或輕度失智的工具
數位化認知 評估工具	CogMate			經臨床確效可證實 有 MCI 或輕度失智的工具
功能 評估工具		CDR (評估總體功能與 認知障礙嚴重程度)、 ADL (評估生活功能)、 IADL (評估生活功能)		
影像學生物 標記檢測			Amyloid PET (tau PET 為輔助)	Amyloid PET 或其他 能夠證實患有 AD 引起之 MCI 或失智的檢測
腦脊髓液生物 標記檢測			Aβ42、p-tau 217、 p-tau 181、p-tau 231	能夠證實患有 AD 引起之 MCI 或失智的檢測
血漿生物 標記檢測			p-tau 217/Aβ42 比 值*、 Aβ42/40 比值、 p-tau 231、 p-tau 217、 p-tau 181	目前尚無血漿生物標記 檢測被核准；但往後若有 核准，能夠證實患有 AD 引起之 MCI 或失智的檢測 應可適用

ADL, activities of daily living; IADL, instrumental activities of daily living.

\*US FDA 於 2025 年 5 月核准 p-tau 217/Aβ42 比值的血漿檢測，可在年齡 55 歲以上且有 AD 相關症狀之成年病人，用於早期偵測大腦內是否存在 AD 相關之類澱粉蛋白斑塊<sup>42</sup>；而雖然台灣目前無任何血漿生物標記檢測被核准用於 AD 的診斷，但血漿檢測仍是重要的輔助工具，生物標記血漿濃度較高可能意味著 AD 的風險較高，而較低濃度就可能可排除 AD 的診斷。

### 6-5-1 影像學生物標記檢測

Amyloid PET 可相當準確地區分 CERAD 所定義之兩個族群，即腦部不存在 A $\beta$  斑塊或僅有少量存在的族群，及腦部有中等程度或廣泛存在 A $\beta$  斑塊的族群；而其結果與造影後一年內進行腦部解剖的結果比較後，證實具有 96% 的敏感性和 100% 的特異性<sup>99,122</sup>。Amyloid PET 的定量結果也可準確（84% 的敏感性和 88% 的特異性）判斷 AD 引起的神經病理變化，並且可區分無變化或是只有低度變化的族群，以及有中度或高度變化的族群<sup>99,123</sup>。Amyloid PET 的優勢、限制、及注意事項呈現於表 6-5，目前已有三種追蹤劑獲得 US FDA 核准，台灣也已核准其中兩種；另外因為臨床實務上的需求，許多醫院也可能會自行調製追蹤劑<sup>124</sup>。不同追蹤劑之間的檢測結果相當一致<sup>125,126</sup>，不過近期為了讓 amyloid PET 判讀結果更標準化並有利於量化 A $\beta$  斑塊，2015 年成立了 Centiloid Project<sup>127</sup>，以健康年輕成人和 AD 確診成年病人的 amyloid PET 結果製作為量表（表 6-5），並將健康狀態設定為 0 分，而典型的輕度至中度 AD 病人的腦部狀態設定為 100 分，在此區間內也設有不同的閾值（cutoff point）<sup>128</sup>。

【表 6-5】Amyloid PET 的臨床應用說明

Amyloid PET 的優勢	Amyloid PET 的限制	Amyloid PET 的注意事項
<ul style="list-style-type: none"><li>• 敏感性高於 MRI 或 FDG PET。</li><li>• 適合在已確認患有 MCI 或失智的病人，評估其認知功能下降的原因與 A<math>\beta</math> 的沉積是否相關。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 無法鑑別 AD 和其他同樣有類澱粉蛋白沉積的神經退化性疾病，像是路易體失智症（dementia with Lewy bodies）或 CAA 等<sup>125,126</sup>。</li><li>• 不適合用於評估失智症的嚴重程度。</li><li>• 不適合用於無認知功能障礙的族群。</li><li>• 不適合用於法院審判、就業資格判定、保險資格檢查等非醫療用途。</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 在疑似為 AD 病人的族群，amyloid PET 陽性率會隨年齡下降，可能是因為年紀較大的族群較常會出現非 A<math>\beta</math> 引起之失憶性失智，因此臨床須留意 amyloid PET 的陽性預測值（positive predictive value, PPV）會隨病人的年齡增加而下降，因此高齡病人即使 amyloid PET 呈現陽性，也應評估其患有其他神經退化性疾病的可能<sup>125</sup>。</li></ul>

追蹤劑	商品名	核准狀態	影像呈現		
18F-florbetaben	NeuraCeq®	台灣已核准上市	灰階或反轉灰階		
18F-flutemetamol	Vizamyl®	台灣已核准上市	彩色		
18F-florbetapir	Amyvid®	US FDA 核准	灰階或反轉灰階		
Amyloid PET 的判讀標準 <sup>128</sup>					
視覺判讀	<sup>18</sup> F-florbetaben: BAPL $\geq 2$ 即為陽性。 <sup>18</sup> F-flutemetamol: 腦部有中等程度或廣泛存在的 A $\beta$ 斑塊即為陽性。				
電腦輔助判讀之參考標準					
Centiloid (CL) 數值	0	12	30	35	100
意義	健康成人	陰性閾值： 此值以上即 有些微病理現象	確認病理現象； lecanemab Phase 3 試驗 以此閾值做為 受試者納入標準	追蹤劑仿單以 CL > 35 做為 amyloid PET 陽性判斷標準	輕度至中度 AD 成年病人

BAPL, brain amyloid plaque load.

相較於 amyloid PET，tau PET 的陽性結果會在比較晚的時機點出現，故 AA 的 AD 診斷標準運用 tau PET 陽性結果的出現及型態做為生物性疾病分級標準的參考依據<sup>99</sup>。Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗有針對受試者的 tau PET 差異進行次分析，而初步結果顯示不同基線 tau 量的族群均能受惠於 lecanemab 治療<sup>52</sup>，不過 tau 較低 (low tau) 的族群 (即較為早期的 AD 族群) 的受惠程度較大<sup>52</sup>。Lecanemab 治療也有助於抑制腦部內側顳葉的 tau 堆積<sup>87</sup>。目前以 tau PET 做為 lecanemab 適用族群之生物標記檢測的研究也持續在進行中<sup>130</sup>。

## 6-5-2 腦脊髓液生物標記檢測

第一類核心生物標記的 CSF 和血漿指標會在 amyloid PET 出現陽性結果的時間點同樣呈現為陽性，不過由於 CSF 的變化幅度和敏感性更高，因此已有數個 CSF 生物標記檢測獲得主管機關核准。目前主管機關針對 CSF 的生物標記檢測是以 amyloid PET 做為主要對照指標<sup>99</sup>，而最常用的 CSF 生物標記為 A $\beta$ 42、p-tau、和 t-tau 等<sup>39,40</sup>。臨床證據顯示 CSF 的 A $\beta$ 42 量會隨腦部 A $\beta$  斑塊的形成而下降，且 A $\beta$ 42 下降的 MCI 病人會有高度可能性（79% 的敏感性和 65% 的特異性）進展至失智<sup>40</sup>。而 p-tau 因具有神經毒性，所以很早就被探討做為生物標記的可能性，臨床研究也顯示 CSF p-tau 在 AD 病人明顯高於正常人<sup>40</sup>。目前認為 CSF p-tau 231、p-tau 217、以及 p-tau 181 的敏感性和特異性很相近，有助於輔助 AD 的鑑別診斷<sup>39</sup>。值得注意的是，除了單獨指標之外，CSF 的檢測比值也具有診斷和預測效力，例如 p-tau 181/A $\beta$ 42、t-tau/A $\beta$ 42、或 A $\beta$  42/40<sup>99</sup>。CSF 單獨指標或比值的陽性閾值可參照核准之檢測的仿單內容，但需留意這些閾值並非絕對，可能會需要隨不同種族、敏感性 / 特異性的需求、和臨床經驗進行調整以符合臨床需求<sup>99</sup>。這些檢測結果都能輔助影像學生物標記做為臨床醫師診斷 AD 的依據，但由於 CSF 取得不易且過程對病人會造成不適，因此近年的趨勢轉向血漿生物標記的開發和確效。

## 6-5-3 血漿生物標記檢測

血漿生物標記檢測具有侵入性較低、風險較低、造成病人的不適較小、費用較便宜等優勢，因此成為近年來 AD 診斷檢測的開發重點<sup>119,131</sup>。台灣臨床失智症學會在 2024 年發表之 AD 相關血液生物標記的臨床應用建議，認為失智專科針對有相關症狀的病人可考慮運用 AD 的血液生物標記檢測以輔助診斷或風險評估，但不宜取代常規的生化檢查和神經影像學檢查，也不宜用於初級照護或是篩檢無症狀的對象<sup>132</sup>。該臨床應用建議並認為，失智專科可考慮於主觀認為認知功能有問題或確認患有 MCI 的病人，運用血液的 A $\beta$ 42/40 比值、p-tau 181、p-tau 217、與 p-tau 231 檢測輔助 AD 的鑑別診斷和風險評估<sup>132</sup>。由歐盟和美國專家組成的 AD 臨床試驗（Clinical Trials on Alzheimer's Disease, CTAD）工作組於 2022 年所發表的 position paper 也認為，目前 A $\beta$ 42/40 比值、p-tau 217、及 p-tau 181 是較有機會進入臨床應用的血漿生物標記（表 6-6）<sup>119</sup>。US FDA 於 2025 年 5 月核准 p-tau 217/A $\beta$ 42 比值的血漿檢測，可在年齡 55 歲以上且有 AD 相關症狀之成年病人，用於早期偵測大腦內是否存在 AD 相關之類澱粉蛋白斑塊<sup>42</sup>；而台灣尚未核准可用於 AD 診斷的血漿生物標記，但以下針對臨床實務上可用於評估 lecanemab 適用族群之血漿生物標記檢測，於表 6-6 進行說明。

【表 6-6】血漿指標平台技術之發展現況<sup>109,110</sup>

檢測標的	特性	優勢	限制	現有技術範例
p-tau 217/A $\beta$ 42 比值	US FDA 核准用於年齡 55 歲以上且有 AD 相關症狀之成年病人，用於早期偵測大腦內是否存在 AD 相關之類澱粉蛋白斑塊 <sup>42</sup>	US FDA 核准、可反映大腦 A $\beta$ 斑塊量	偽陽性 / 偽陰性結果的風險、使用年齡限制	CLEIA
A $\beta$ 42/40 比值	與大腦 A $\beta$ 量有顯著相關性，診斷和預測效果也優於單獨檢測 A $\beta$ 42 或 A $\beta$ 40，並能減少分析誤差的影響	有機會能直接反映大腦 A $\beta$ 量	目前陽性 / 陰性 cutoff point 待臨床確效、數值可能受到週邊組織產生的 A $\beta$ 干擾、心 / 腦血管共病可能影響其數值	ELISA、LC-MS/MS、xMAP、IMR、Simoa、ECL、CLEIA、IP-MS、APEX、IME
p-tau 217	對 AD 的病理機制較具專一性，且有可能做為 AD 的鑑別診斷與 amyloid PET 結果的預測性替代指標	其增加被觀察到會與出現症狀前的 AD 之臨床退化和腦部萎縮等變化具有相關性	使用時機、cutoff point、預測效果尚待臨床確效	ELISA、LC-MS/MS、xMAP、IMR、Simoa、ECL、IP-MS
p-tau 181	對 AD 的病理機制較具專一性，且有可能做為 AD 的鑑別診斷與 amyloid PET 結果的預測性替代指標	與 AD 特有的神經病理變化有相關性且與 amyloid PET 和 CSF p-tau 181 的結果高度相關	使用時機、cutoff point、預測效果尚待臨床確效	ELISA、LC-MS/MS、xMAP、Simoa、ECL、IMR、IP-MS
p-tau 231	對 AD 的病理機制較具專一性，且有可能做為 AD 的鑑別診斷與 amyloid PET 結果的預測性替代指標	與 amyloid PET 和 CSF p-tau 231 結果有相關性	使用時機、cutoff point、預測效果尚待臨床確效	ELISA、LC-MS/MS、xMAP、Simoa、ECL、IP-MS

APEX, amplified plasmonic exosome; CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; ECL, electrochemiluminescence; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IME, interdigitated microelectrode sensor system; IMR, immunomagnetic reduction; IP-MS, immunoprecipitation mass spectrometry; LC-MS/MS, liquid chromatography with tandem mass spectrometry; Simoa, single molecule array; xMAP, multiple analyte profiling.

## 6-6 臨床檢查與適用性確認

在確認病人患有 MCI 或輕度失智、非為 *APOE*  $\epsilon$ 4 同合子帶原者、並以生物標記檢測確認認知功能障礙是由 AD 所引起後，若病人有意願使用 lecanemab 則仍須先確認病人屬於適用族群。Lecanemab 在開始用藥前應取得一年內之腦部 MRI 檢查結果，以評估相關風險<sup>1,2,5,7,8</sup>。台灣 AUR 委員會參考 AARRW<sup>77</sup> 的標準並根據台灣臨床經驗建議，MRI 檢查的最低條件要求有五點：

1. 最少達到 1.5 T，建議 3T 或更高之掃描磁場強度。
2. 實施 2D T2\*GRE 或 SWI 的掃描程序以偵測 ARIA-H，因為 SWI 的敏感度高於 T2\*GRE，判斷標準需同時參照指引所採用的檢查條件<sup>62,71</sup>。
3. 實施 T2 FLAIR 的掃描程序以偵測 ARIA-E。
4. 切片厚度為 5 mm 或更低。
5. 回訊時間 (echo time, TE) 參數達 20 ms 或更高。

## 6-7 Lecanemab 的禁忌症與特殊風險族群

即使病人符合 lecanemab 的適應症，用藥前仍須排除有禁忌症或符合排除條件者，以下彙整台灣仿單<sup>5</sup>、台灣 AUR、美國仿單<sup>1</sup>和 AUR<sup>7</sup>、以及日本仿單<sup>2</sup>和用藥建議<sup>8</sup>所列之禁忌症和排除條件 (表 6-7)。

【表 6-7】Lecanemab 用藥的禁忌症或排除條件

禁忌症 / 排除條件	台灣仿單 <sup>5</sup>	台灣 AUR	美國仿單 <sup>1</sup>	美國 AUR <sup>7</sup>	日本仿單 <sup>2</sup> 與用藥建議 <sup>8</sup>
對藥物或賦形劑過敏	禁忌症：對於 lecanemab 或其賦形劑成分有嚴重過敏反應者				
無法進行 MRI	無法進行 MRI 檢查者				
APOE ε4 同合子帶原者	未納入適應症				
患有血管源性腦水腫 (vasogenic edema)		有血管源性腦水腫的證據者		有證據顯示患有血管源性腦水腫者	用藥前確認患有血管源性腦水腫者
有腦部微出血		腦部有超過 4 處微出血點 (出血範圍的最大直徑 10 mm 以下)、或單處出血範圍最大直徑 > 10 mm、或是有表面血鐵質沉積者		腦部有超過 4 處微出血點 (出血範圍的最大直徑 10 mm 以下)、或單處出血範圍最大直徑 > 10 mm、或是有表面血鐵質沉積者	用藥前經 MRI 顯示有 5 個以上的腦部微出血點、或有表面血鐵素沉積、或有超過 1 cm 的腦出血者

有些特殊風險族群是在 lecanemab 治療期間可能有較高 ARIA 發生風險 (表 6-8) · 而隨著風險程度的不同，可分為：不建議使用 lecanemab 治療的族群；建議主治醫師向病人及其家屬或主要照顧者充分說明後，經過討論決定是否接受治療的族群；以及提醒主治醫師於用藥期間小心留意 ARIA 和其他副作用，但不影響 lecanemab 的適用性之族群。舉例來說：患有 CAA 相關發炎 (CAA-ri) 或 Aβ 相關血管炎 (Aβ-related angiitis, ABRA) 者，因 ARIA 的風險會大幅提高，所以 lecanemab 的台灣和美國 AUR<sup>7</sup> 不建議這類病人用藥，但日本用藥建議<sup>8</sup> 則無明確建議是否排除這類病人。另外，正在服用抗凝血劑 (如 coumadin、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban、apixaban、betrixaban、或 heparin) 者，美國 AUR<sup>7</sup> 不建議這類病人用藥，而日本用藥建議<sup>8</sup> 認為這類病人可用藥但需謹慎小心，病人也應該備有 lecanemab 治療小卡以出示給醫療人員說明用藥情況。台灣 AUR 則認為經過審慎評估並和病人、家屬、和主要照顧者說明相關效益和風險後，再決定是否用藥。

【表 6-8】特殊風險族群

特殊風險族群	美國 AUR <sup>7</sup>	日本用藥建議 <sup>8</sup>	台灣 AUR
有自體免疫或發炎性共病者	專家意見認為 ARIA 的誘發可能與類澱粉蛋白單株抗體所引起之發炎反應相關，因此有自體免疫或發炎性共病的病人可能有較高的 ARIA 風險（不過未明確定義自體免疫或發炎性共病）。	未有明確建議。	評估病人的共病是否會增加腦部出血的風險，而若共病控制良好或已緩解，可和病人、家屬、和主要照顧者評估和討論後，決定是否用藥。
有腦部白質病變者	專家意見認為由於 ARIA 多發生於腦部白質和腦溝區域，因此有白質病變的病人需要多加留意；而達 Fazekas 量表 3 分之嚴重皮質下高訊號病變者，不建議給予 lecanemab 治療。	未有明確建議。	達 Fazekas 量表 3 分之嚴重皮質下高訊號病變者，不建議給予 lecanemab 治療。
有 CAA-ri 或 ABRA 者	因 ARIA 的風險會大幅提高，所以不建議給予 lecanemab 治療。	未有明確建議。	不建議給予 lecanemab 治療。
有中風或腦部創傷史	有涉及主要血管區域的中風或超過兩處腔隙性梗塞者，不建議給予 lecanemab 治療。	對於 12 個月內曾發生 TIA、中風、或發作病史者，目前尚無用藥經驗，因此用藥前應先充分評估風險和效益後，再慎重決定是否用藥。	12 個月內曾發生 TIA、中風、或發作者宜暫緩用藥，而有更早期病史者則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療
有其他腦部病變者	患有嚴重小血管疾病，或患有其他可能造成認知功能障礙的重大顱內病變者，不建議給予 lecanemab 治療。	未有明確建議。	患有嚴重小血管疾病或其他可能造成認知功能障礙的重大顱內病變者，不建議給予 lecanemab 治療。
凝血功能異常者	不建議給予 lecanemab 治療。	未有明確建議。	患有控制不佳之出血性疾病或凝血異常者，因可能會增加顱內出血風險，不建議給予 lecanemab 治療。
持續有高血壓者	未有明確建議。	用藥前應檢查病人是否有高血壓，對於持續有高血壓者應慎重投藥，並於治療期間實施適當的血壓管理。	用藥期間應追蹤和管理血壓以降低副作用風險。

## 6-8 Lecanemab 的 Phase 3 臨床試驗納入和排除條件

Lecanemab 於 Phase 3 CLARITY AD 試驗中的主要納入條件和排除條件分別呈現於表 6-9 和表 6-10<sup>33</sup>，而 lecanemab 的美國 AUR<sup>7</sup>、日本用藥建議<sup>8</sup>、及台灣 AUR 委員會對於試驗納入和排除條件的見解也一併呈現，可供醫療人員做為評估的參考。而隨著更多臨床實證出現，相關見解也會隨之進行調整。附錄二也呈現台灣 AUR 和 lecanemab 上市國家的 AUR 之用藥條件比較，目前包含美國<sup>7</sup>、日本<sup>8</sup>、韓國<sup>135</sup>、法國<sup>136</sup>；而隨著更多臨床實證和 AUR 的發表，相關見解也會適時進行調整補充。

【表 6-9】Lecanemab 於 Phase 3 CLARITY AD 試驗的納入條件與相關見解

CLARITY AD 試驗納入條件 <sup>33</sup>	美國 AUR 見解 <sup>7</sup>	日本 AUR 見解 <sup>8</sup>	台灣 AUR 委員會見解
確診患有 AD 引起之 MCI 或輕度失智且 Wechsler Memory Scale IV-Logical Memory (subscale) II (WMS-IV LMII) 之客觀記憶障礙低於年齡平均至少一個標準差	依 2011 年 NIA-AA 發表之標準 (附件一)，確診患有 AD 引起之 MCI 和輕度失智	投藥開始前一個月確認： - MMSE 22 分以上； - CDR 0.5-1 分；若難以評估 CDR 總分，須確認疾病嚴重程度才能進行投藥	根據認知評估工具和生物標記檢測的結果，依 2011 年 NIA-AA 發表之標準 (附錄一) 診斷有 AD 引起之 MCI 或輕度失智
腦部類澱粉蛋白病變的生物標記檢測呈現陽性	以核准用於腦部類澱粉蛋白病變檢驗的生物標記檢測 (包含影像學、CSF、或血漿) 後，結果呈現陽性		
篩檢時及試驗基線 MMSE 分數大於 22 分而小於 30 分	MMSE 22-30 分或其他認知評估工具的檢驗結果顯示有早期 AD	MMSE 22 分以上； CDR 0.5 或 1 分	MMSE 22-30 分或其他認知評估工具的檢驗結果顯示有 MCI 或早期失智
排除 50-90 歲以外的病人	於此年齡範圍以外的病人由醫師判斷是否可接受治療		於此年齡範圍以外的病人，由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療
身體質量指數 (body-mass index, BMI) 大於 17 而小於 35	於此 BMI 範圍以外的病人由醫師判斷是否可接受治療		於此 BMI 範圍以外的病人，由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療

CLARITY AD 試驗納入條件 <sup>33</sup>	美國 AUR 見解 <sup>7</sup>	日本 AUR 見解 <sup>8</sup>	台灣 AUR 委員會見解
基線前若有使用抗 AChE 藥物或 memantine 則須穩定用藥達 12 週	允許病人同時使用抗 AChE 藥物或 memantine		
未曾使用其他類澱粉蛋白單株抗體藥物	不得使用 aducanumab 等其他類澱粉蛋白單株抗體藥物	未有明確見解	不建議併用其他類澱粉蛋白單株抗體藥物
基線前若有使用其他藥物則須穩定用藥達 4 週	允許病人可同時服用其他共病的藥物，包含併用標準劑量之 aspirin（最高達每日 325 mg）以及抗血小板藥物（不過須留意 APOE ε4 同合子帶原者併用藥物的 ARIA 風險），但不建議使用急性血栓溶解劑、warfarin 或其他維生素 K 拮抗劑、直接作用型口服抗凝血劑（DOACs）、或 heparin	允許病人可同時服用其他共病的藥物；但若併用抗凝血劑（如 warfarin、heparin、apixaban 等）、抗血小板藥物（如 aspirin、clopidogrel 等）、或血栓溶解劑（如 rt-PA 等），須留意助長出血的可能性及腦出血的可能副作用	允許病人可同時服用其他共病的藥物，並允許併用標準劑量之 aspirin 和抗血小板藥物；而有高出血風險或使用抗凝血劑者，需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療
需有陪伴人員	需有家人或主要照顧者確保護	未明確建議，但決定是否用藥、ARIA 的處置和追蹤、以及認知功能評估都需要主要照顧者參與	建議有主要照顧者協助照護、副作用處置、及認知功能評估
需有書面知情同意書	病人、家屬和主要照顧者應清楚理解 lecanemab 治療的條件、以及可能的風險和效益		向病人及其家屬和主要照顧者說明 lecanemab 治療的條件、需注意事項、以及可能的風險和效益，並且依主管機關和所屬醫療院所的相關規範決定是否應簽署書面知情同意書

【表 6-10】Lecanemab 於 Phase 3 CLARITY AD 試驗的排除條件與相關見解

CLARITY AD 試驗納入條件 <sup>33</sup>	美國 AUR 見解 <sup>7</sup>	日本 AUR 見解 <sup>8</sup>	台灣 AUR 委員會見解
排除患有促進認知障礙效果更甚於 AD 之神經系統共病者	排除患有任何正在促進非 AD 相關之 MCI 或輕度失智的醫學性、神經性、或精神性共病者	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者。若有其他共病則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療
排除腦部有超過 4 處微出血（即出血範圍最大直徑在 10 mm 以下）；單處出血範圍的最大直徑 > 10 mm；有表面血鐵質沉積；有血管源性腦水腫的證據；有涉及主要血管區域的多處腔隙性梗塞或中風；嚴重的小血管疾病；或其他重大顱內病變者	排除腦部有超過 4 處微出血（出血範圍最大直徑 10 mm 以下）；單處出血範圍最大直徑 > 10 mm；有表面血鐵質沉積；有血管源性腦水腫的證據；有涉及主要血管區域的中風或超過 2 處腔隙性梗塞；達 Fazekas 量表 3 分之嚴重皮質下高訊號病變；有 ABRA 的證據；有 CAA-ri；有嚴重小血管疾病；或有其他可能造成認知障礙的重大顱內病變者	排除用藥前確認有血管源性腦水腫；用藥前 MRI 顯示有 5 個以上腦部微出血點；有表面血鐵質沉積；或有超過 1 cm 腦出血者	排除腦部有超過 4 處微出血（出血範圍最大直徑 10 mm 以下）；單處出血範圍最大直徑 > 10 mm；有表面血鐵質沉積；有血管源性腦水腫的證據；有涉及主要血管區域的中風或超過兩處腔隙性梗塞；達 Fazekas 量表 3 分之嚴重皮質下高訊號病變；有 ABRA 的證據；有 CAA-ri；有嚴重小血管疾病；或有其他可能造成認知障礙的重大顱內病變者
排除用藥前的腦部 MRI 結果有其他具有臨床意義的病灶，並意味可能有 AD 以外的診斷者	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者		
排除試驗前 12 個月內曾發生 TIA、中風、或發作（seizure）者	排除 12 個月內曾發生 TIA 或中風，或有發作病史者	對於近期（12 個月內）曾發生 TIA 或中風，或有任何發作病史者，目前尚無用藥經驗，因此用藥前應充分評估風險和效益，再慎重決定是否用藥	12 個月內曾發生 TIA、中風、或發作者宜暫緩用藥，而有更早期病史者則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療

CLARITY AD 試驗納入條件 <sup>33</sup>	美國 AUR 見解 <sup>7</sup>	日本 AUR 見解 <sup>8</sup>	台灣 AUR 委員會見解
排除有任何精神病症的診斷或症狀（如幻覺、重鬱症、妄想）而可能影響試驗進行者	排除患有可能影響病人對用藥條件、可能效益、和可能危害之理解的精神疾病（如思覺失調）者，因為可能無法配合用藥需求	未有明確見解	排除患有會影響理解用藥條件和可能的風險/效益，以及配合用藥需求之精神疾病者，包含適用性檢查過程得知陽性結果會產生自殺意念者；而患有較輕度之精神疾病或已痊癒者則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療
排除試驗前老年憂鬱量表分數（Geriatric Depression Scale, GDS）> 8 分者	排除患有可能影響病人對用藥條件、可能效益、和可能危害之理解的重鬱症，或在得知生物標記檢測結果陽性後有自殺意念者；不過患有嚴重程度較低的憂鬱症或已痊癒者可考慮用藥	未有明確見解	
排除患有未充分控制的免疫性疾病，或在試驗期間需要接受免疫球蛋白、全身性單株抗體或單株抗體衍生物、全身性免疫抑制劑、或血漿置換治療的疾病者	排除有任何免疫性疾病病史（如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、克隆氏症），或需要接受全身性免疫抑制劑、免疫球蛋白、單株抗體、或相關衍生物之治療者	未有明確見解	可考慮確認病人是否患有會增加腦部出血風險之自體免疫或發炎性共病；而對於接受單株抗體或單株抗體衍生物者，需考量合併用藥對療效的影響*；而患有免疫性疾病但病情控制良好或已痊癒者，則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療
排除患有未充分控制的出血性疾病（包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或國際標準化比率 (international normalized ratio, INR) > 1.5 ) 者	排除患有未充分控制的出血性疾病（包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或 INR > 1.5 ) 者	高出血風險者需小心用藥，且須出示 lecanemab 治療卡讓醫療人員評估 <sup>2</sup>	排除患有未充分控制的出血性疾病或凝血功能異常（包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或 INR > 1.5），因而可能增加腦出血副作用風險者

CLARITY AD 試驗納入條件 <sup>33</sup>	美國 AUR 見解 <sup>7</sup>	日本 AUR 見解 <sup>8</sup>	台灣 AUR 委員會見解
接受抗凝血治療之受試者，須優化抗凝血狀態並且於試驗前穩定治療達 4 週，否則將排除 <sup>#</sup>	排除正接受抗凝血治療 ( warfarin, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, apixaban, betrixaban, heparin ) 者，且 lecanemab 使用者不得接受組織蛋白酶原激活劑 (tissue plasminogen activator, tPA) 治療 <sup>#</sup>	對於併用抗凝血劑 ( 如 warfarin、heparin、apixaban 等 )、抗血小板藥物 ( 如 aspirin、clopidogrel 等 )、或血栓溶解劑 ( 如 rt-PA 等 ) 者，須留意助長出血的可能性以及腦出血的可能副作用 <sup>#</sup>	對於有高出血風險或需要使用抗凝血劑者，需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療；而 tPA 使用前應充分告知有腦出血副作用之極大風險 <sup>#</sup> 。如果在 lecanemab 治療期間基於臨床狀況需開始抗凝血劑的治療，建議由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否需先暫 lecanemab 治療至抗凝血劑用藥穩定後再恢復。
排除患有其他病症 ( 像是心臟、呼吸系統、胃腸道、腎臟疾病 ) 且未達穩定和充分控制；或是患有可能會影響安全性或干擾試驗評估之病症者	排除患有可能影響 lecanemab 治療或受 lecanemab 治療影響的不穩定醫療狀況者	未有明確見解	排除患有可能影響 lecanemab 治療或受 lecanemab 治療影響的不穩定醫療狀況；或是無法配合 lecanemab 之用藥規範者

\* 來自癌症醫學的臨床實證顯示，合併使用不同的單株抗體引發藥物交互作用相關的副作用之風險有限，不過療效可能會有所影響，因此合併使用單株抗體藥物前仍需充分評估<sup>137</sup>。

<sup>#</sup> 許多 AD 病人也會合併有心血管或腦血管疾病，因而須服用抗血小板藥物或新型口服抗凝血劑 ( novel oral anticoagulants, NOACs )<sup>138</sup>。Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗允許併用這兩類藥物<sup>33</sup>，且試驗結果次分析也顯示 CLARITY AD 試驗次分析顯示併用抗血小板藥物者發生 ARIA-E、微出血、或腦部皮質表面血鐵質沉積的比率低於未併用抗血小板藥物者<sup>72</sup>，因此美國 AUR<sup>7</sup> 認為可允許併用標準劑量之 aspirin 或抗血小板藥物，惟仍須留意 APOE ε4 帶原情形和其他 ARIA 風險因子。台灣 AUR 委員會也認為可允許併用標準劑量之 aspirin 和抗血小板藥物。而對於緊急情況之血栓溶解劑 ( 如 tPA、rT-PA )，美國哈佛醫學院的專家認為<sup>138</sup> 或許可施予動脈內血栓移除治療 (endovascular thrombectomy, EVT)，或是先以 MRI 確認病人沒有 ARIA 再給予 tPA。亦有建議在展開 lecanemab 治療前，應先與病人溝通發生緊急情況時所希望的處置<sup>139</sup>。日本仿單<sup>2</sup> 未禁止 rT-PA 等血栓溶解劑的併用，僅提醒醫師須留意併用可能造成腦出血增加的風險。台灣 AUR 委員會亦未禁止 tPA 的併用，但建議使用前應充分告知有腦出血副作用之極大風險。

對於抗凝血治療，美國 AUR<sup>7</sup> 採取較保守的看法，不建議使用 warfarin、NOACs、heparin、或急性抗栓藥物者接受 lecanemab 治療。而 CLARITY AD 試驗的主持人指出<sup>140</sup>，試驗次分析顯示併用抗凝血劑或 tPA 者，大出血發生率高於只使用 lecanemab 者（併用者：2/83, 2.4%；未併用者：4/815, 0.5%），但案例發生數太少而難以客觀比較。患有 CAA 者在未使用類澱粉蛋白單株抗體的情況下，併用抗凝血劑或 tPA 也會有較高的大出血風險。統計顯示有將近 50% 的 AD 病人患有 CAA<sup>141</sup>，而 CLARITY AD 試驗僅排除有嚴重小血管疾病者，並未排除所有 CAA 病人<sup>33</sup>，因此目前難以確認出血風險受到 CAA 或是類澱粉蛋白單株抗體影響的程度。日本仿單<sup>2</sup> 目前未限制抗凝血劑的使用，僅提醒醫師須留意併用可能造成出血副作用增加的風險，並要求用藥前應檢測血壓並於治療期間有效控制血壓，因為實證顯示改善高血壓（以降至收縮壓 120 mmHg/ 舒張壓 80 mmHg 以下為目標）是能降低 CAA 引起之腦出血風險的重要措施<sup>138,142</sup>。對於因非瓣膜性心房顫動 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 而需使用抗凝血劑者，美國哈佛醫學院的專家認為在開始 lecanemab 治療前，可考慮採用左心耳封堵術 (left atrial appendage closure, LAAC) 避免長期服用抗凝血劑的需求<sup>138</sup>。但若在 lecanemab 治療期間須開始使用抗凝血劑，應謹慎評估並和病人與其家屬和主要照顧者透過討論決定是否繼續或暫停治療<sup>138,139</sup>。

### 投予 lecanemab 前對於各項評估指標的時效建議

認知和生活功能診斷：

- 美國 AUR<sup>7</sup> 建議使用 CDR-SB、MMSE 作為認知評估工具。
- 日本用藥建議<sup>8</sup> 認為在投予 lecanemab 前一個月內進行評估，台灣和美國則未有明確時間建議。

Amyloid PET 影像學生物標記檢測：

- 日本用藥建議<sup>8</sup> 認為確認滿足 CDR-SB、MMSE、MRI 等使用條件規範後，再進行 amyloid PET 檢測。
- 台灣 AUR 的診療公式將 amyloid PET 放在認知功能評估和 APOE 基因型檢測之後，

且建議先和病人進行衛教對話並確認其用藥意願再進行 amyloid PET 檢測，因為檢測費用較昂貴且須自費。

MRI 臨床檢查：

- 美國 AUR<sup>7</sup> 和日本用藥建議<sup>8</sup> 均認為開始投予 lecanemab 前應取得 12 個月內之腦部 MRI 檢查影像，以評估用藥資格與相關風險，台灣 AUR 也建議可採用一年內取得之 MRI 檢查影像。

### Lecanemab 在真實世界的病人適用比率評估

根據 2023 年針對美國 Mayo Clinic 老化研究 (Mayo Clinic Study of Aging, MCSA) 一共 237 位患有 MCI 或輕度失智且 amyloid PET 陽性的受試者所進行之分析<sup>143</sup>，如果採用 CLARITY AD 試驗的納入條件，僅有 47.3% 的受試者適用於 lecanemab 治療。若加上排除條件，則僅有 8% (19 位) 適用於 lecanemab 治療。臨床試驗在篩選受試者時，本來就會採取較嚴格的條件以排除可能影響試驗評估之干擾因素，但在臨床實務上則難以排除絕大多數的病人族群使其無法受惠於新的治療<sup>144</sup>。近期一項國際專家委員會也指出屬於 AD 高風險族群的唐氏症病人雖然也有機會受惠於類澱粉蛋白單株抗體的治療，但可能會受限於上述用藥條件而被排除，因此也提出唐氏症病人專屬的用藥條件建議<sup>145</sup>。未來仍須根據臨床實證、真實世界研究、及專家實務經驗，依病人個人情況評估是否能受惠於 lecanemab 治療，並透過和病人與其家屬及主要照顧者的討論後，決定是否進行治療。

## 6-9 衛教對話

即使病人均已符合 lecanemab 之適用條件，仍應和病人與其家屬及主要照顧者充分說明用藥條件、須配合事項、以及治療的可能風險和效益，建議溝通事項整理於表 6-11<sup>146</sup>。這是為了確保病人與其家屬及主要照顧者能接受和配合治療的需求，並了解其中風險，也做好對療效的期待管理，以免因認知上的落差而引發日後糾紛。而健保或

醫療保險的給付條件雖不在於本 AUR 之討論範疇，但臨床上須留意病人會有自費用藥的可能性，因此衛教對話需要確實落實，讓病人與其家屬及主要照顧者參與決策並依自身狀況做出決定。用藥前也建議依主管機關和所屬醫療院所的規範，取得病人與其家屬及主要照顧者的知情同意和答應配合後，再展開 lecanemab 治療<sup>7,144,147</sup>。

**【表 6-11】建議衛教對話和病人與其家屬及主要照顧者溝通的事項**

<b>針對藥物作用機制和用藥目的進行說明：</b>
說明 lecanemab 可結合神經毒性較強之 A $\beta$ 原纖維而促進其清除，因而可能緩和 AD 的認知功能衰退速度。
<b>針對藥物的適用對象進行說明：</b>
說明哪些病人適用 lecanemab，哪些不適用，以及為什麼。
<b>說明 lecanemab 的給藥方式與監控需求：</b>
說明 lecanemab 的給藥方式、需要配合的檢查與用藥事項、以及需要定期檢查和追蹤的緣由。
<b>針對 lecanemab 可能的副作用及療效進行說明：</b>
說明 lecanemab 治療期間可能會遇到的副作用和處置方式，以及可能的療效。
<b>針對 lecanemab 藥價和其他相關費用進行說明：</b>
說明 lecanemab 的藥物價格、檢查費用、和其他可能的費用與負擔。
<b>提供心理諮商與協助：</b>
針對 AD 診斷結果及未來可能的病程發展，提供病人與其家屬必要的心理諮商與協助，以調適心情。
<b>針對 APOE 基因型檢測結果提供遺傳諮詢：</b>
針對 APOE 基因型檢測結果及臨床意義，提供病人與其直系親屬必要的遺傳諮詢。

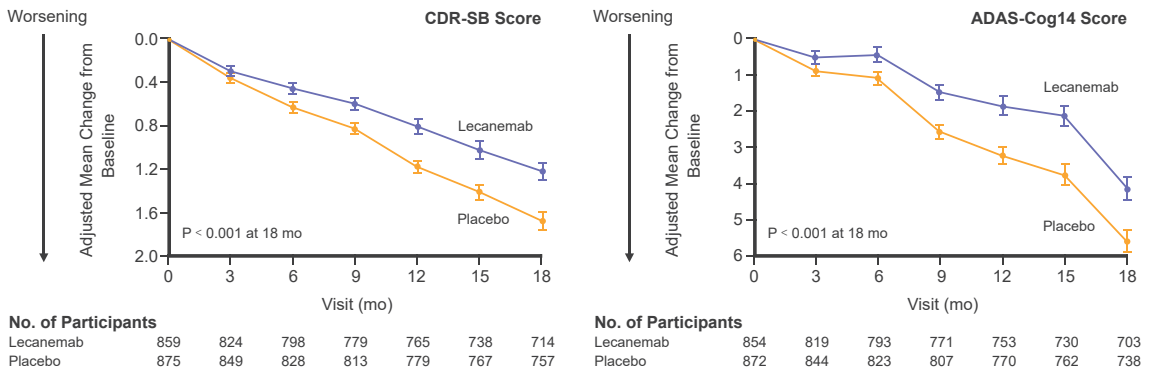
## 七、Lecanemab 治療期間之療效追蹤

Lecanemab 的用藥方式為每兩週給予每公斤體重 10 mg 劑量 (10 mg/kg, Q2W) · 並採用點滴靜脈輸注 (輸注時間約 1 小時) 方式給藥 18 個月<sup>1,2,5</sup>。US FDA 已核准在完成 18 個月的療程後，病人可考慮持續使用原本給藥劑量，或轉換為維持治療 (maintenance dosing)，每個月以點滴靜脈輸注方式給予每公斤體重 10 mg 劑量 (10 mg/kg, Q1M)，或是採用單劑預充填式注射器於每週皮下注射 360 mg 劑量 (360 mg, QW)<sup>1,148</sup>。不過台灣目前尚未核准維持治療或皮下注射劑型。在展開 lecanemab 治療後，如何追蹤療效、決定因治療成效不彰的停藥時機、或是治療反應良好的停藥，目前尚未有明確定論，僅能參考現有臨床實證、主管機關核准的適應症、以及後續真實世界研究和專家經驗進行評估。

美國 AUR<sup>7</sup> 不建議臨床上透過 amyloid PET、CDR-SB 等工具追蹤 lecanemab 的療效以做為繼續治療的依據，因為相較於 A $\beta$  沉積的清除或 CDR-SB 分數的變化，也許更重要的參考指標是病人或知情者有感受到生活功能退化或病情進展的緩和，或是病人或主要照顧者的生活品質得以維持。可參考的病人生活品質改善指標如歐洲健康生活品質測量問卷 EQ-5D-5L 和失智症生活品質量表 QOL-AD，照護者則有 Zarit 照護者負荷量表 ZBI，而品質調整存活人年 (quality-adjusted life-years, QALYs) 指標可同時用於病人及照護者<sup>149,150</sup>。

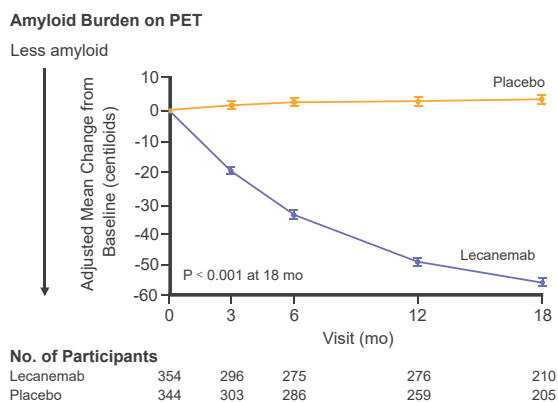
根據 US FDA 和 Japan PMDA 核准的適應症<sup>1,2</sup> 及 CLARITY AD 試驗的療效指標設定<sup>33</sup>，認知功能的變化是主要療效指標，而評估工具則以 CDR-SB 為主，這是經過臨床驗證並常用於 AD 臨床試驗的工具，可評估記憶、方向定位、判斷和解決問題能力、社區事務、居家和嗜好、以及自我照護等六大領域的表現，總分為 18 分。分數愈高則表示認知功能愈差，通常早期 AD 病人的分數介於 0.5 至 6 分之間。在 CLARITY AD 試驗，CDR-SB 的評估頻率為每 3 個月 (即回診時) 評估一次，而研究結果顯示在 lecanemab 治療 6 個月後即可看出 lecanemab 組和安慰劑組就 CDR-SB 分數開始有所差異，且曲線斜率 (即認知功能衰退速度) 在 lecanemab 組較為趨緩 (圖 7-1)<sup>33</sup>。

Lecanemab 組和安慰劑組的 CDR-SB 平均基線值為 3.2 分，而經過 18 個月的治療後，lecanemab 組平均只下降 1.21 分，而安慰劑組平均下降 1.66 分，差異具統計意義 (  $P < 0.001$  )。另外，試驗也以 ADAS-Cog14 ( 圖 7-1 )<sup>41</sup>、ADCOMS、及 ADCS-MCI-ADL 進行追蹤評估，其變化趨勢也均與 CDR-SB 類似，在 lecanemab 治療 6 個月後即可看出 lecanemab 組和安慰劑組出現差異，而經過 18 個月的治療後，其差異均具統計意義 (  $P < 0.001$  )。



【圖 7-1】Lecanemab 相較於安慰劑在 Phase 3 試驗的認知功能衰退速度緩和情形<sup>33</sup>

至於影像學指標 ( 如 amyloid PET ) 的角色，US FDA 和 Japan PMDA 認為是認知功能的替代指標 ( surrogate endpoint )，因此在 CDR-SB 等認知評估工具能順利執行的情況下，就不會以替代指標追蹤療效<sup>1,2</sup>。不過 CLARITY AD 試驗顯示 amyloid PET 在 lecanemab 治療 3 個月後，lecanemab 組與安慰劑組之間即有出現差異 ( 圖 7-2 )<sup>33</sup>，且在治療 18 個月後，lecanemab 組有高達三分之二的受試者出現 amyloid PET 陰性的情形<sup>33</sup>。儘管如此，lecanemab 的美國 AUR 不建議以 amyloid PET 做為臨床追蹤 lecanemab 療效的工具，因為 CLARITY AD 試驗的 amyloid PET 是採一致的標準進行集中判讀，而臨床實務上難以這樣執行，因此可能會有解讀上的差異<sup>7</sup>。



【圖 7-2】Lecanemab 相較於安慰劑在 Phase 3 試驗的 amyloid PET 變化情形<sup>33</sup>

根據 Phase 3 試驗結果進行的長期預後模擬，使用 lecanemab 預計可終生減少 7.5% 的 MCI 病人進展至輕度失智症 (表 7-1)，且將平均疾病進展時間從 2.35 年延遲至 5.06 年<sup>150</sup>。

【表 7-1】根據 lecanemab 在 Phase 3 試驗的療效結果所進行之 MCI 病人使用者的長期預後模擬

模型模擬結果	安慰劑組	Lecanemab 組	兩組差異
<b>終生病情進展</b>			
進展至輕度失智	71.4%	63.9%	-7.5%
進展至中度失智	56.5%	42.8%	-13.7%
進展至重度失智	30.0%	21.2%	-8.8%
<b>平均進展時間 (年)</b>			
進展至輕度失智	2.35	5.06	2.71
進展至中度失智	5.69	8.64	2.95
進展至重度失智	8.46	10.79	2.24

展開 lecanemab 治療後，目前可能有兩種情況：基於療效不彰而需要終止治療，或是基於療效顯著而持續用藥。對於療效不彰的情形，美國 AUR<sup>7</sup> 認為如果病人在用藥期間出現嚴重的副作用，或進展到中度（含）以上的失智，則建議終止治療。日本的仿單<sup>2</sup>和用藥建議<sup>8</sup> 則認為治療期間每 6 個月應為病人和知情者實施認知功能檢查，並進行臨床症狀的評估。如果這些評估的結果顯示持續用藥難以期待會有治療效果，則應終止治療。此外，若用藥期間出現嚴重副作用即應終止治療。若病人進展到中度（含）以上的失智，目前沒有證據可判斷繼續治療是否有效，因此當病人進展到中度（含）以上的失智或需入住長期照護機構，日本的健保即會停止給付用藥<sup>97</sup>。台灣 AUR 委員會建議治療期間每一年進行認知功能評估，若出現嚴重副作用或進展到中度（含）以上的失智，即應終止治療。

至於療效顯著而希望持續用藥的病人，美國<sup>1</sup> 目前已核准在完成 18 個月 lecanemab 療程後，病人可選擇持續使用原本給藥的劑量 (10mg/kg, Q2W)，或轉換為維持治療，每個月以點滴靜脈輸注方式給予每公斤體重 10 mg 劑量 (10 mg/kg, Q1M)，或是採用單劑預充填式注射器於每週皮下注射 360 mg 劑量 (360 mg, QW)。日本仿單<sup>2</sup>和用藥建議<sup>8</sup> 均無相關建議，而日本健保的給付條件<sup>97</sup> 說明若療程結束後，經主治醫師評估後認定繼續治療會有效益者則可繼續給付。臨床實證顯示在 18 個月療程後繼續用藥也持續有臨床效益<sup>52</sup>，而停藥後再開始用藥對於原本有療效反應的病人也仍有效<sup>85</sup>。台灣目前尚未核准維持治療或皮下注射劑型。在目前持續進行的 Phase 3 CLARITY AD 試驗之 OLE 中，lecanemab 組在原本 18 個月的試驗療程再加上 18 個月的開放式延長療程，結果仍持續有臨床效益，且與安慰劑組的平均 CDR-SB 差異擴增到 -0.95 分<sup>52</sup>。在 Phase 2b 試驗的 OLE 中，受試者平均有 24 個月（整體停藥時間範圍 9-59 個月）的停藥時間；在此期間，A $\beta$  會再開始累積，但再開始 lecanemab 用藥後，即使經過相當長的停藥時間，原本在 Phase 2b 試驗有療效反應的病人也還是觀察到類澱粉蛋白被清除的效果<sup>85</sup>。

## 八、Lecanemab 之副作用監控及劑量調整

在 lecanemab 的 Phase 2b ( NCT01767311 )<sup>84</sup> 和 Phase 3 CLARITY AD ( NCT03887455 )<sup>33</sup> 試驗中，lecanemab 組和安慰劑組的不良事件發生率、嚴重不良事件發生率、以及死亡率均相當 ( 表 8-1 )。不過因輸注反應、ARIA-H、及 ARIA-E 的發生率在 lecanemab 組高於安慰劑組，因此用藥時應對輸注反應和 ARIA 進行監控，若有發生則應視嚴重程度進行輸注速度調整、劑量調整、或停藥，並且依臨床需求給予適當的治療<sup>1,2,5,7,8</sup>。

【表 8-1】Lecanemab 在 Phase 3 試驗的不良事件發生率比較<sup>33</sup>

Phase 3 試驗 不良事件發生率	Lecanemab 組 ( n = 898 )	安慰劑組 ( n = 897 )
治療期間出現的不良事件	798 ( 88.9% )	735 ( 81.9% )
全因性死亡	6 ( 0.7% )	7 ( 0.8% )
嚴重不良事件	126 ( 14.0% )	101 ( 11.3% )
輸注反應	11 ( 1.2% )	0 ( 0.0% )
ARIA-E	7 ( 0.8% )	0 ( 0.0% )
心房顫動	6 ( 0.7% )	3 ( 0.3% )
昏厥	6 ( 0.7% )	1 ( 0.1% )
心絞痛	6 ( 0.7% )	0 ( 0.0% )
與治療相關的不良事件	401 ( 44.7% )	197 ( 22.0% )
輸注反應	237 ( 26.4% )	66 ( 7.4% )
ARIA-H	126 ( 14.0% )	69 ( 7.7% )
ARIA-E	113 ( 12.6% )	15 ( 1.7% )
頭痛	100 ( 11.1% )	73 ( 8.1% )
跌倒	93 ( 10.4% )	86 ( 9.6% )
因不良事件而須終止治療	62 ( 6.9% )	26 ( 2.9% )

根據 US FDA 不良事件回報系統 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 資料庫的研究，lecanemab 於真實世界中，以頭痛、畏寒、疲勞、與 ARIA-E 為最常通報的不良事件 (表 8-2)<sup>151</sup>；安全監測警訊則包含頭痛、ARIA-E、及輸注反應<sup>151-153</sup>。與非嚴重不良事件相比，發生嚴重不良事件的病人有更高比例合併使用 aspirin、胃酸抑制劑、statins、抗憂鬱劑等藥物<sup>152</sup>。

【表 8-2】Lecanemab 於真實世界發生的不良事件安全監測警訊<sup>151</sup>

FAERS 通報不良事件	通報患者數 (n=894)	通報勝算比 (ROR)
頭痛	201	11.27 (9.74 to 13.03)
畏寒	108	29.81 (24.55 to 36.21)
疲倦	97	3.40 (2.77 to 4.16)
ARIA-E	95	3905.08 (2940.9 to 5185.3)
ARIA-H	72	4104.42 (2952.0 to 5706.6)
發燒	69	5.97 (4.7 to 7.59)
輸注反應	66	21.48 (16.8 to 27.46)
暈眩	57	4.11 (3.16 to 5.35)
顫抖	39	9.44 (6.87 to 12.96)
腦出血	12	15.24 (8.63 to 26.91)
腦霧	9	5.77 (2.99 to 11.1)
憤怒	8	12.17 (6.07 to 24.4)
認知障礙	8	5.61 (2.8 to 11.24)
偏頭痛	8	2.70 (1.35 to 5.40)
胰臟癌	4	6.87 (2.57 to 18.33)

ROR, reporting odds ratio

美國諾頓神經科學研究所記憶中心於 2023 年進行半年回顧性觀察研究，共 71 名病人<sup>154</sup>；其中使用 lecanemab 治療時，若發生 ARIA 事件，將根據 Phase 3 試驗 33 及美國 AUR<sup>7</sup> 建議進行臨床評估及治療處置。研究顯示，在 50 名完成一次以上 MRI 檢查的病人中，有 12 名 (24%) 發生 ARIA，而 44% 為 APOE ε4 同合子帶原者<sup>154</sup>。此外，有 26 名 (37%) 病人首次使用 lecanemab 後出現輸注反應<sup>154</sup>。

【表 8-3】Lecanemab 在臨床試驗與真實世界的不良事件發生率比較

不良事件	Phase 3 試驗 <sup>72</sup>	美國單一中心真實世界數據 <sup>154</sup>
ARIA	21.3%	24%
ARIA 根據 APOE ε4 帶原情形的發生率 ( 案例數 / 病人數 (%) )		
非帶原者	37/278 (13.3%)	2/26 (7.6%)
帶原者	154/620 (24.8%)	10/45 (22.2%)
異合子	91/479 (19.0%)	6/36 (16.7%)
同合子	63/141 (44.7%)	4/9 (44.4%)
輸注反應	26.4%	37%
ARIA-E	12.6%	6%
ARIA-H	17.3%	10%

## 8-1 輸注反應的監控及劑量調整原則

輸注反應多在第一次輸注藥物後發生 ( Phase 2b: 88%; Phase 3: 75% )，且絕大多數屬於輕度到中度 ( Grade 1 或 Grade 2 ) 程度 ( Phase 2b: 90%; Phase 3: 96% )<sup>33,84</sup>。若在 lecanemab 輸注前給予預防性治療，如非類固醇抗發炎藥物 ( nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs )、乙醯胺酚 ( acetaminophen )、抗組織胺藥物 ( antihistamines )、或醣化皮質類固醇 ( glucocorticoids ) 等，則可減少輸注反應的發生<sup>7</sup>；臨床試驗顯示，在首次用藥以外的後續 lecanemab 輸注之前有使用預防性治療的受試者中，Phase 2b 試驗有超過 70% 而 Phase 3 試驗有 63% 未再發生輸注反應<sup>33,84</sup>。

輸注反應的常見症狀包含發燒、類流感症狀（如畏寒、全身痠痛、顫抖、關節疼痛）、噁心、嘔吐、低血壓、高血壓、及血氧濃度下降等<sup>1,2,33,84</sup>。輸注反應可能會在lecanemab輸注期間或輸注後數小時內發生，不過大多數情況會在24小時內自行緩解且僅需居家照護<sup>33,84</sup>。當輸注反應發生時，應視嚴重程度而調整輸注速度或中斷輸注，並給予適當的藥物治療；而對發生輸注反應的病人，下次輸注前可考慮給予預防性治療<sup>7</sup>。輸注反應的嚴重程度分級標準呈現於表8-4，這是根據美國國家癌症研究所之不良事件共同術語評估標準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）第5.0版<sup>155</sup>所制定，也是美國lecanemab AUR所採用的標準<sup>7</sup>。面對不同程度和情況的輸液反應，lecanemab的美國AUR建議的治療方式呈現於表8-5；而儘管lecanemab在臨床試驗中的嚴重輸注反應發生率極低，但美國AUR仍建議輸注場所應備支氣管擴張劑（bronchodilators）、氧氣、及腎上腺素（epinephrine）以因應不時之需<sup>7</sup>。

【表 8-4】輸注反應的嚴重程度分級<sup>7,155</sup>

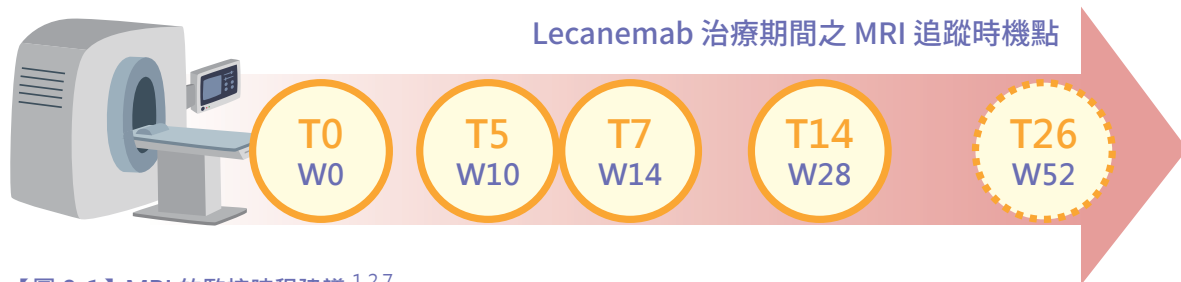
嚴重程度	主要特徵說明
Grade 1	輕度而短暫的反應；不需調整或中斷輸注過程；不需進行額外介入。
Grade 2	應中斷輸注，不過給予症狀治療（如抗組織胺藥物、NSAIDs、麻醉藥物、靜脈輸注）即可緩解；預防性治療藥物指示使用期間 ≤ 24 小時。
Grade 3	持久（即對於症狀治療和 / 或短暫中斷輸注並未迅速反應）；症狀初步改善後再復發；需住院處理相關併發症。
Grade 4	恐危及性命；需緊急介入。
Grade 5	死亡。

【表 8-5】不同類型的輸注反應之臨床治療建議<sup>7</sup>

臨床情境	治療建議
Grade 1 或 Grade 2 皮膚過敏反應	可考慮給予 diphenhydramine 或外用類固醇乳膏。
Grade 2 輸注反應	暫停輸注，較輕度的情況可用 diphenhydramine 或 acetaminophen 進行治療並每 4-6 小時重複投藥至症狀完全緩解，而有顯著的症狀則可給予口服 dexamethasone（給予 0.75 mg/day 劑量共 2-3 天）或口服 methylprednisolone（每日給予兩次各 80 mg 劑量共 2-3 天）。
Grade 3 以上輸注反應	終止輸注，並依症狀給予適當治療。
曾發生輸注反應後之預防性治療	在下次輸注前至少 30 分鐘給予口服 diphenhydramine 25-50 mg 和口服 acetaminophen 650-1,000 mg，而若前述兩種藥物無效則可考慮於輸注前 6 小時給予低劑量口服 dexamethasone（0.75 mg）或口服 methylprednisolone（80 mg），如果有高血壓則可加上降血壓藥物。預防性治療應持續至病人在 2-4 次輸注後均未出現輸注反應的症狀。
在接受預防性治療下仍發生輸注反應	給予口服 diphenhydramine 25-50 mg 和口服 acetaminophen 650-1,000 mg，並每 4-6 小時重複投藥至症狀完全緩解。

## 8-2 ARIA 的監控

ARIA 多在 lecanemab 治療的前 3 個月發生 ( Phase 2b: 60%; Phase 3: 71% )<sup>33,84</sup> , 且絕大多數屬輕度到中度程度 ; 以 ARIA-E 來說 , Phase 2b 試驗有 89% 屬於輕度到中度程度 , 且全數於 4-12 週內緩解<sup>84</sup> , 而 Phase 3 試驗則有 91% 屬於輕度到中度程度 , 更有 78% 無任何症狀 , 而有 81% 在發現後 4 個月內即緩解<sup>33</sup> 。 ARIA-H 在 Phase 2b 試驗中全數無症狀<sup>84</sup> , 在 Phase 3 試驗中則有 96% 無症狀<sup>33</sup> ; 而值得注意的是 , AD 病人有可能自發產生 ARIA-H , 不全然是藥物治療所引發<sup>7</sup> 。 有症狀的 ARIA 主要會有暈眩、頭痛、混亂、視覺變化、噁心、步態問題、或局部神經學症狀 ( focal neurological deficits ) 等表現 。 而有鑑於極少數的嚴重 ARIA 可能會有發作或癲癇重積狀態 ( status epilepticus ) 並需要住院觀察和治療 , 且用藥前的 MRI 結果若有微出血現象則會增加 ARIA 的風險<sup>1,2,33,84</sup> , 因此在 lecanemab 開始用藥前 , 應取得一年內的 MRI 影像進行評估 , 並於第 5 次、第 7 次、和第 14 次輸注前進行 MRI 檢查 ( 圖 8-1 )<sup>1,2</sup> 。 Lecanemab 的美國 AUR 建議於第 26 次輸注前 ( 即用藥第 52 週 ) 額外再進行一次 MRI 檢查 , 尤其是帶原 *APOE*  $\epsilon 4$  或過去 MRI 影像有發現 ARIA 的病人<sup>7</sup> 。 而由於 *APOE*  $\epsilon 4$  帶原者 ( 尤其是同合子帶原者 ) 在 lecanemab 的臨床試驗中有相對較高的 ARIA 風險 , 因此美國仿單<sup>1</sup> 和 AUR<sup>7</sup> 建議在開始用藥前先進行 *APOE* 基因型檢查 , 並針對 *APOE*  $\epsilon 4$  帶原者多加留意。



【圖 8-1】MRI 的監控時程建議<sup>1,2,7</sup>

註：建議於 lecanemab 開始用藥前，應取得一年內的 MRI 影像進行評估 ( T0 ; 第 0 週 · W0 ) ，並於第 5 次 ( T5 ; W10 ) 、第 7 次 ( T7 ; W14 ) 、和第 14 次 ( T14 ; W28 ) 輸注前進行 MRI 檢查；美國 AUR 額外建議於第 26 次輸注前 ( T26 ; W52 ) 再進行一次 MRI 檢查，尤其是帶原 *APOE*  $\epsilon 4$  或過去 MRI 影像有發現 ARIA 的病人。

### 8-3 發生 ARIA 後的劑量調整

台灣仿單<sup>5</sup>所提供的 ARIA 放射影像嚴重度分級如表 8-6，而依不同嚴重程度的劑量調整建議如表 8-7。若只是輕至中度 ARIA (無論是 ARIA-E 或 ARIA-H) 且臨床上無症狀，美國 AUR 建議只需每月追蹤一次 MRI<sup>7</sup>，密切觀察是否有加重；而日本仿單建議每 1-2 月考慮追蹤一次 MRI<sup>2</sup>。若有臨床症狀，則先停止注射，美國 AUR<sup>7</sup> 建議每個月追蹤一次 MRI，待 ARIA 消失或穩定後，若病人想繼續接受治療，則可繼續注射；而美國仿單<sup>1</sup>、日本仿單 2 則建議發現後 2-4 個月應進行 MRI 以確認是否緩解，若未緩解則須持續以 MRI 追蹤。症狀嚴重者可考慮用糖化皮質類固醇治療 (methylprednisolone 1 g/day 並給藥 5 天，之後可用口服類固醇，並逐漸減藥)<sup>7</sup>。

【表 8-6】ARIA 的嚴重程度分級標準<sup>1,2,5,6</sup>

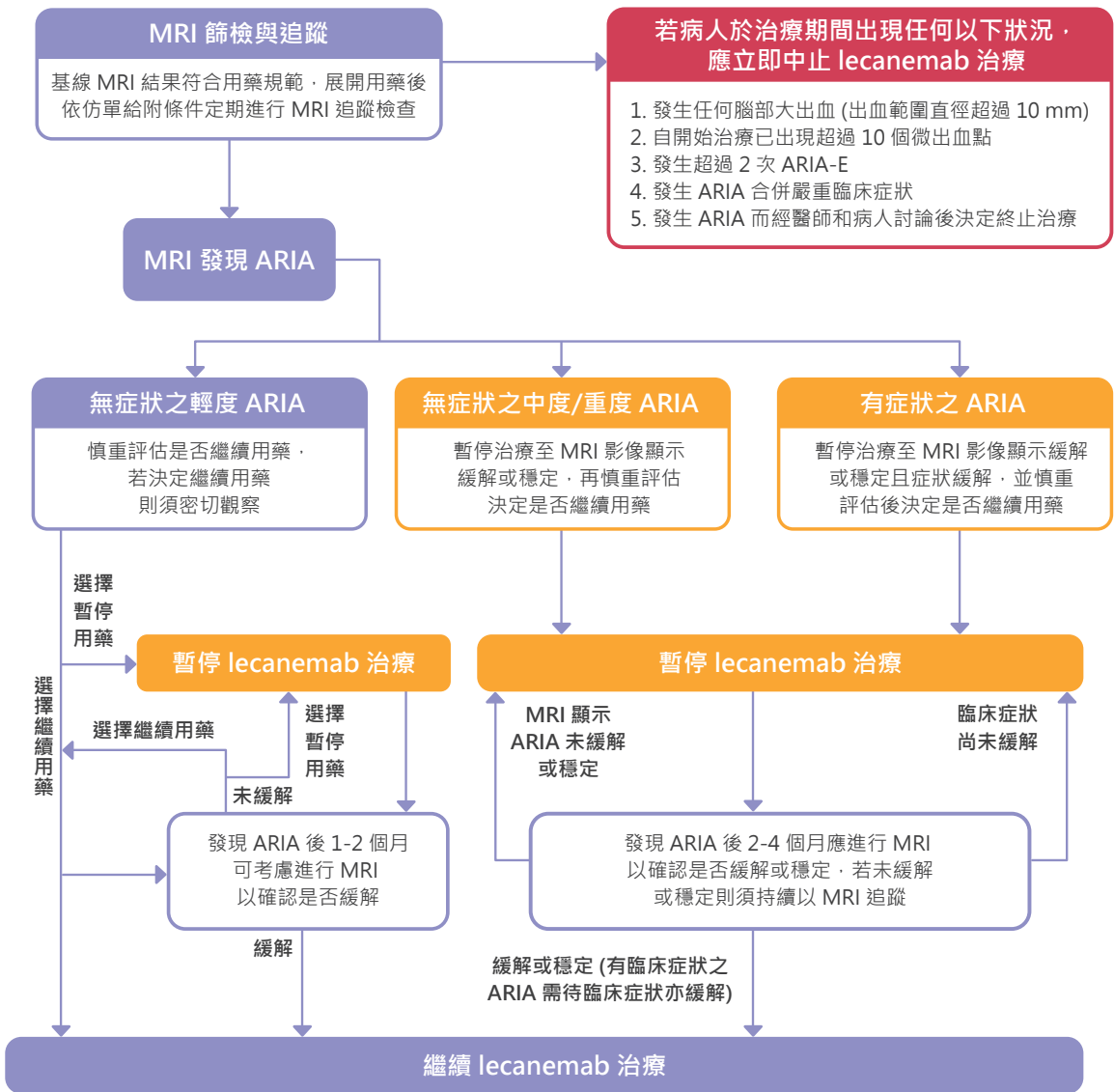
ARIA 類型	影像學嚴重程度分級		
	輕度	中度	嚴重
ARIA-E	FLAIR 高訊號侷限於腦溝和 / 或皮質 / 皮質下白質的一個位置，小於 5 cm	單個最大尺寸的 FLAIR 高訊號為 5 至 10 cm，或涉及部位不止 1 個，每個測量值均 <10 cm	FLAIR 高訊號 >10 cm，伴有腦迴腫脹和腦溝消失。可能會出現一個或多個單獨 / 獨立的涉及部位。
ARIA-H 微出血	≤ 4 次新的微出血事件	5-9 次新的微出血事件	10 次以上新的微出血事件
ARIA-H 表面血鐵質沉積	1 個表層鐵質沉積病灶區	2 個表層鐵質沉積病灶區	> 2 個表層鐵質沉積病灶區

【表 8-7】Lecanemab 依 ARIA 嚴重程度分級的用藥調整建議

臨床症狀 嚴重程度 <sup>a</sup>		MRI 上 ARIA-E 的嚴重度			MRI 上 ARIA-H 的嚴重度		
		輕度	中度	嚴重	輕度	中度	嚴重
無症狀		可繼續給藥	暫停給藥 <sup>b</sup>	暫停用藥 <sup>b</sup>	可繼續用藥	暫停用藥 <sup>c</sup>	暫停用藥 <sup>d</sup>
有症狀	輕度	可根據臨床判斷繼續給藥	暫停用藥 <sup>b</sup>	暫停用藥 <sup>b</sup>	暫停用藥 <sup>c</sup>	暫停用藥 <sup>c</sup>	暫停用藥 <sup>d</sup>
	中度	暫停用藥 <sup>b</sup>	暫停用藥 <sup>b</sup>	暫停用藥 <sup>b</sup>			
	嚴重	暫停用藥 <sup>b</sup>	暫停用藥 <sup>b</sup>	暫停用藥 <sup>b</sup>			

- 輕度：發覺不適，但不影響正常的日常活動；中度：不適足以減少或影響正常的日常活動；嚴重：失能，無法工作或進行正常的日常活動。
- 暫停給藥，直至 MRI 顯示放射影像異常緩解，且症狀（如果有）消失；考慮在初次確認後 2 至 4 個月進行一次 MRI 追蹤，以評估異常是否緩解。應根據臨床判斷恢復用藥。
- 暫停給藥，直至 MRI 顯示放射影像穩定，且症狀（如果有）緩解；應根據臨床判斷恢復用藥；考慮在初次確認後 2 至 4 個月進行一次 MRI 追蹤，以評估病情是否穩定。
- 暫停給藥，直至 MRI 顯示放射影像穩定，且症狀（如果有）緩解；根據臨床判斷考慮是否繼續治療或永久停用 lecanemab。

根據 lecanemab 的台灣仿單<sup>5</sup>所繪製，並參考美國仿單<sup>1</sup>和 AUR<sup>7</sup>與日本仿單<sup>2</sup>和用藥建議<sup>8</sup>的 ARIA 臨床處置流程如圖 8-2。其中建議有四種情況下應立即暫停 lecanemab 的治療，待緩解後評估是否繼續治療：任何腦部大出血（出血範圍直徑超過 1 cm）；治療開始後出現大於 10 個微出血點；出現兩次以上的 ARIA-E；發生 ARIA 合併嚴重臨床症狀等。



【圖 8-2】ARIA 的臨床處置流程



# 九、臨床實務流程建議、衛教對話、及總結

## 9-1 Lecanemab 治療的臨床實務流程建議

以下整理 lecanemab 在臨床治療上可能會遇到的關鍵實務問題，以最新實證和國際專家見解為依據提供臨床作法的參考：

關鍵實務問題	臨床作法參考
<b>關於 lecanemab 的藥物特性</b>	
Lecanemab 核准的適應症是什麼？	治療阿茲海默症引起的輕度認知障礙和輕度阿茲海默症（早期阿茲海默症）的病人，上述病人須與臨床試驗中所開始治療的族群相符，且限於帶有載脂蛋白 E ε4 對位基因異型合子者 (APOE ε4 heterozygous) 或未帶有載脂蛋白 E ε4 基因者 (non-carrier) <sup>5</sup> 。（詳見第 1 章、第 5-7 章、附錄二）
Lecanemab 的藥效作用是什麼？	Lecanemab 具有雙重作用，能夠與人類腦組織中的 Aβ 原纖維結合且促進 Aβ 斑塊的清除，進而緩和認知功能衰退速度以及因 Aβ 沉積所造成的 AD 病情進展 <sup>33</sup> 。不過臨床試驗顯示 lecanemab 並無法逆轉認知功能的衰退，僅能緩和衰退速度和病情進展 <sup>33</sup> 。（詳見第 5 章）
Lecanemab 在完成 18 個月療程的療效與目前標準治療相比如何？	臨床試驗顯示完成 18 個月的 lecanemab 治療後，對於認知功能衰退速度有明顯優於安慰劑的緩和效果，且有三分之二的使用者達到 Aβ 沉積完全清除的效果 <sup>33</sup> 。目前的標準治療無法對於 MCI 或輕度失智改變病程，只能改善症狀。（詳見第 7 章）
Lecanemab 與其他類澱粉單株抗體有什麼不同？	Lecanemab 主要鎖定人類腦組織中的 Aβ 原纖維進行結合，這與其他類澱粉蛋白單株抗體鎖定的型態和位點有所差異 <sup>51</sup> ；目前有初步研究顯示 lecanemab 對於來自 CAA 的 Aβ 纖維之結合能力低於其他類澱粉單株抗體 <sup>61</sup> ，這也許會有助於減少治療相關副作用。（詳見第 3-1 章）
<b>關於 lecanemab 適用性的確認</b>	
Lecanemab 用藥前需確認患有 AD 相關之 MCI 或輕度失智，因而須進行 amyloid PET 檢查；若病人已有相關檢查結果，多久之內的 amyloid PET 可用於評估？	由美國 AA 與核子醫學學會（Society for Nuclear Medicine）組成的工作小組所發表之 amyloid PET 適當使用建議認為 <sup>156</sup> ，amyloid PET 適用於有認知功能障礙或其他與 AD 相關之臨床症狀者的診斷確認，對於認知功能正常者並不適用。因此若病人先前有認知功能障礙的表現及 amyloid PET 陽性結果，且現在仍處於 MCI 或輕度失智階段，也許可參考先前的結果做為 lecanemab 適用性的評估參考；不過若先前有 amyloid PET 陰性結果，而後來才出現認知功能障礙的表現，則應再次進行 amyloid PET 以確認是否為 AD 所致，及是否符合 lecanemab 的用藥條件。（詳見第 6 章）

關鍵實務問題	臨床作法參考
使用抗血小板藥物的病人能否以 lecanemab 進行治療？	Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗允許併用抗血小板藥物，且試驗結果次分析也顯示併用抗血小板藥物者發生 ARIA-E、微出血、或腦部皮質表面血鐵質沉積的比率低於只有接受 lecanemab 治療者 <sup>33,72</sup> ，因此美國 AUR 認為可允許併用標準劑量之 aspirin 或抗血小板藥物，惟仍須留意 APOE ε4 帶原情形和其他 ARIA 風險因子 <sup>7</sup> ；台灣 AUR 委員會也認為可允許併用標準劑量之 aspirin 或抗血小板藥物。（詳見第 6-7 章）
使用抗凝血藥物的病人能否以 lecanemab 進行治療？	Lecanemab 的 Phase 3 CLARITY AD 試驗允許併用抗凝血藥物，其中試驗結果次分析顯示併用抗凝血劑或 tPA 者，大出血發生率高於只使用 lecanemab 者（併用者：2/83, 2.4%；未併用者：4/815, 0.5%），但案例發生數太少而難以客觀比較 <sup>140</sup> ，試驗主持人也認為患有 CAA 者在未使用類澱粉蛋白單株抗體的情況下，併用抗凝血劑或 tPA 也會有較高的大出血風險 <sup>138</sup> ，目前難以確認出血風險主要由 CAA 所驅動，抑或是類澱粉蛋白單株抗體也會有所影響。美國 AUR 不建議使用抗凝血治療者接受 lecanemab 治療 <sup>7</sup> ，而日本的用藥建議 <sup>8</sup> 目前未限制抗凝血劑的使用，僅提醒醫師須留意併用可能造成出血副作用增加的風險，並要求用藥前應檢測血壓並於治療期間有效控制血壓，因實證顯示改善高血壓（以降至收縮壓 120 mmHg/ 舒張壓 80 mmHg 以下為目標）是降低 CAA 引起之腦出血風險的重要措施 <sup>137,141</sup> 。台灣 AUR 委員會則認為對於有高出血風險或需要使用抗凝血劑者，需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。（詳見第 6-7 章）
<b>關於 lecanemab 的用藥與療效追蹤</b>	
Lecanemab 如何進行給藥？	Lecanemab 的用藥方式為每兩週給予每公斤體重 10 mg 劑量（10 mg/kg, Q2W），並採點滴靜脈輸注（輸注時間約 1 小時）方式給藥 <sup>5</sup> 。目前有臨床研究在探討以皮下注射方式給藥的 lecanemab 劑型之療效和安全性 <sup>148</sup> ，US FDA 也已核准供皮下注射之單劑預充填式注射器作為維持治療 <sup>1</sup> ，但台灣尚未核准。（詳見第 7 章）
治療期間可用什麼方式和頻率做為評估效果的指標？	台灣 AUR 委員會建議，lecanemab 治療期間可每 12 個月以 CDR-SB 進行認知功能評估；日本的仿單 <sup>2</sup> 和用藥建議 <sup>8</sup> 則規定治療期間每 6 個月應為病人和知情者實施認知功能檢查並進行臨床症狀評估。美國 AUR <sup>7</sup> 則不建議臨床上透過 amyloid PET、CDR-SB 等工具追蹤 lecanemab 的療效以做為繼續治療的依據，因為認為相較 Aβ 沉積的清除或 CDR-SB 分數的變化，更重要的參考指標是病人或知情者有感受到生活功能退化或病情進展的緩和，或病人或主要照顧者的生活品質得以維持 <sup>5</sup> 。（詳見第 7 章）

關鍵實務問題	臨床作法參考
若療效有限，停藥標準為何？	美國的仿單 <sup>1</sup> 和 AUR <sup>7</sup> 、日本的仿單 <sup>2</sup> 和用藥建議 <sup>8</sup> 、以及台灣 AUR 委員會均認定病人對於 lecanemab 有嚴重副作用即應終止治療；而美國 AUR <sup>7</sup> 以及台灣 AUR 委員會也建議如果病人進展至中度（含）以上的失智即應終止治療。日本的仿單 <sup>2</sup> 和用藥建議 <sup>8</sup> 則認為若進展到中度（含）以上的失智，目前無證據可判斷繼續治療是否有效，但沒有規定必須終止治療；不過一旦進展到中度（含）以上的失智或需入住長期照護機構，日本健保就會終止給付。（詳見第 7 章）
若效果符合預期，是否在 18 個月後就應該要停藥？	從臨床實證來看，在目前持續進行的 Phase 3 CLARITY AD 試驗之 OLE 中，lecanemab 組在 18 個月的試驗療程再加上 18 個月的開放式延長療程，結果仍持續有臨床效益，且已擴增到 -0.95 <sup>52</sup> 。US FDA 已核准在完成 18 個月的療程後，病人可考慮持續使用原本給藥劑量，或轉換為維持治療，每個月以點滴靜脈輸注方式給予每公斤體重 10 mg 劑量 (10 mg/kg, Q1M)，或是採用單劑預充填式注射器於每週皮下注射 360 mg 劑量 (360 mg, QW) <sup>1</sup> ；台灣目前尚未核准 lecanemab 的維持治療或皮下注射劑型。（詳見第 7 章）
Amyloid PET 陰性的 cutoff point 為何？	目前臨床實證顯示 centiloid (CL) < 12 是與解剖學結果吻合之 amyloid PET 陰性標準 <sup>127,128</sup> 。（詳見第 6-4 章）
能否用血漿生物標記檢測替代 amyloid PET 檢測得到陰性結果？	目前血漿生物標記檢測與 amyloid PET 的結果在不同程度的 A $\beta$ 沉積都有一些臨床研究證實具有相關性 <sup>119,132</sup> ，但對於陰性結果尚無經過確效的明確標準可供參考。（詳見第 6-4 章）
Amyloid PET 若顯示 A $\beta$ 沉積清除乾淨，如果因而停藥則多久之後應再進行檢查，以確認是否需要重啟治療？	US FDA 已核准在完成 18 個月的療程後，病人可考慮轉換為每個月給予每公斤體重 10 mg 劑量 (10 mg/kg, Q1M)，採用點滴靜脈輸注方式給予維持治療，亦可持續使用原本給藥劑量 <sup>1</sup> ；台灣目前尚未核准 lecanemab 的維持治療。Lecanemab 的美國 AUR <sup>7</sup> 與日本仿單 <sup>2</sup> 和用藥建議 <sup>8</sup> 均無相關建議。僅日本健保的給付條件表示若療程結束後，經過主治醫師評估後認定繼續治療會有效益者則可繼續給付 <sup>97</sup> 。 在 Phase 2b 試驗後的 OLE 中 <sup>85</sup> ，受試者平均有 24 個月（整體停藥時間範圍 9-59 個月）的停藥時間；在此期間，A $\beta$ 會再開始累積，但再開始 lecanemab 用藥後，即使經過相當長的停藥時間，原本在 Phase 2b 試驗有療效反應的病人也還是觀察到類澱粉蛋白被清除的效果。這些結果顯示停藥後再開始用藥對於原本有療效反應的病人也仍可觀察到效益 <sup>85</sup> 。（詳見第 7 章）

關鍵實務問題	臨床作法參考
<b>關於 lecanemab 的安全性</b>	
Lecanemab 有哪些副作用？	Lecanemab 的主要副作用為輸注反應和 ARIA，在臨床試驗中多屬於輕度的嚴重程度 <sup>33,84</sup> ；但為將副作用的風險和影響降到最低，因此在 lecanemab 開始用藥前，應取得一年內的 MRI 影像進行評估，並且於第 5 次、第 7 次、和第 14 次輸注前進行 MRI 檢查以了解腦部狀況。（詳見第 8 章）
Lecanemab 的 MRI 檢測頻率，是否可依照 APOE 基因型彈性調整？	目前 lecanemab 治療期間的 MRI 檢測頻率是根據美國 <sup>1</sup> 和日本 <sup>2</sup> 核准之仿單所設定，而影響 ARIA 發生風險不僅只有 APOE 基因型，因此不建議單依 APOE 基因型彈性調整檢測頻率，尚需更多臨床實證以評估是否有調整空間。（詳見第 8-2 章）
Lecanemab 若於治療期間因副作用必須中斷治療，是否能恢復用藥？	Lecanemab 的台灣仿單 <sup>5</sup> 針對 ARIA 副作用提供中斷治療的建議（表 8-7），也建議如果病人在用藥期間期間出現直徑大於 1 釐米 (cm) 的腦出血，應暫停給藥，直至 MRI 顯示放射影像穩定且症狀（如果有）緩解。台灣仿單 <sup>5</sup> 也建議根據臨床判斷考慮是在放射影像穩定和症狀緩解後繼續治療，還是永久停用 lecanemab。目前 lecanemab 的美國仿單 <sup>1</sup> 和 AUR <sup>7</sup> 與日本仿單 <sup>2</sup> 和用藥建議 <sup>8</sup> 均有建議發生副作用而停藥後，經慎重的臨床評估後可考慮重啟治療；惟若發生嚴重副作用則應終止治療，而美國 AUR 也認為發生任何腦部大出血（出血範圍直徑超過 10 mm）、治療開始後出現大於 10 個微出血點、出現兩次以上的 ARIA-E、或發生 ARIA 合併嚴重臨床症狀等，也應立即終止治療 <sup>7</sup> 。（詳見第 8 章）
Lecanemab 治療期間是否可接受 tPA 治療？	針對 lecanemab 治療期間若因緊急情況而須使用血栓溶解劑（如 tPA、rT-PA），美國哈佛醫學院的專家認為或許可採動脈內血栓移除治療（endovascular thrombectomy, EVT），或是先以 MRI 確認病人沒有 ARIA 再給予 tPA <sup>137</sup> ；亦有建議在展開 lecanemab 治療前，應先與病人溝通發生緊急情況時所希望的處置 <sup>142</sup> 。日本用藥建議 <sup>8</sup> 未禁止 rT-PA 等血栓溶解劑的併用，僅提醒醫師須留意併用可能造成腦出血增加的風險。台灣 AUR 委員會認為 tPA 使用前應充分告知有腦出血副作用之極大風險，以此保留臨床突發狀況的因應空間。（詳見第 6-7 章）

## 9-2 衛教對話的臨床目標

衛教對話目的是為了讓符合 lecanemab 之適用條件的病人及其家屬和主要照顧者，能夠充分了解用藥條件、治療過程須配合的事項、以及治療的風險和效益，並且能做好對療效的期待管理，以免因為認知上的落差而引發日後糾紛；尤其是 lecanemab 可能會有病人自費用藥的可能性，因此讓病人與其家屬及主要照顧者參與決策並依自身狀況做出決定很重要。衛教對話內容可參考表 6-11，用藥前也建議依主管機關和所屬醫療院所的規範，取得病人與其家屬及主要照顧者的知情同意和答應配合後，再展開 lecanemab 治療<sup>7,144,146,147</sup>。

## 9-3 總結

Lecanemab 的完全核准為 AD 治療開啟了新的契機，但也帶給醫師、病人、家屬、和照顧者許多新的挑戰，必須共同面對和克服方能帶給病人最大的效益。醫療院所對於評估病人是否適用治療也需要建立完善的機制，以確保有機會受惠的病人能順利展開治療並減少副作用的發生<sup>157,158</sup>。而隨著用藥經驗增加和臨床實證累積，本 AUR 手冊也會持續進行更新，提供臨床醫師在實務上可參考之最新臨床資訊和專家見解。



## 參考文獻

1. United States Food and Drug Administration. Lecanemab Label, August 2025. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2025/761375s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761375s000lbl.pdf).
2. Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Lecanemab Label, September 2023. [https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/11904A5A1025\\_1\\_01/](https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/11904A5A1025_1_01/).
3. UK MHRA, Lecanemab Label, March 2025. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/15908/smpc#gref>.
4. EMA. Lecanemab Label, May 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>.
5. Taiwan Food and Drug Administration. Lecanemab Label ( 樂意保® · 衛部菌疫輸字第 001273 號 ), March 2025. [https://mcp.fda.gov.tw/im\\_detail\\_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001273%E8%99%9F](https://mcp.fda.gov.tw/im_detail_1/%E8%A1%9B%E9%83%A8%E8%8F%8C%E7%96%AB%E8%BC%B8%E5%AD%97%E7%AC%AC001273%E8%99%9F).
6. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:885-90. doi: 10.1016/s0006-291x(84)80190-4.
7. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:362-77. doi: 10.14283/jpad.2023.30.
8. Japan Ministry of Health, Labour and Welfare. Lecanemab Appropriate Use Guideline. December 2023. <https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/material/2afed20a-6b27-48f3-8edb-b720e14b8dd4>.
9. Bhute S, Sarmah D, Datta A, et al. Molecular Pathogenesis and Interventional Strategies for Alzheimer's Disease: Promises and Pitfalls. *ACS Pharmacol Transl Sci* 2020;3:472-88. doi: 10.1021/acsptsci.9b00104.

10. Ayodele T, Rogaeva E, Kurup JT, et al. Early-Onset Alzheimer's Disease: What Is Missing in Research? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021;21:4. doi: 10.1007/s11910-020-01090-y.
11. Mendez MF. Early-onset Alzheimer Disease and Its Variants. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019; 25:34-51. doi: 10.1212/CON.0000000000000687.
12. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2023;19:1598-695. doi: 10.1002/alz.13016.
13. Liu CC, Li CY, Sun Y, et al. Gender and Age Differences and the Trend in the Incidence and Prevalence of Dementia and Alzheimer's Disease in Taiwan: A 7-Year National Population-Based Study. *Biomed Res Int* 2019;2019:5378540.
14. Perneczky R, Dom G, Chan A, et al. Anti-amyloid antibody treatments for Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2024;31:e16049. doi: 10.1111/ene.16049.
15. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
16. Mucke L, Selcoe DJ. Neurotoxicity of amyloid  $\beta$ -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006338. doi: 10.1101/cshperspect.a006338.
17. Congdon EE, Sigurdsson EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2018;14:399-415. doi: 10.1038/s41582-018-0013-z.
18. Samudra N, Lane-Donovan C, VandeVrede L, et al. Tau pathology in neurodegenerative disease: disease mechanisms and therapeutic avenues. *J Clin Invest* 2023;133:e168553. doi: 10.1172/JCI168553.
19. Imbimbo BP, Balducci C, Ippati S, et al. Initial failures of anti-tau antibodies in Alzheimer's disease are reminiscent of the amyloid- $\beta$  story. *Neural Regen Res* 2023;18:117-8. doi: 10.4103/1673-5374.340409.

20. Osborne OM, Naranjo O, Heckmann BL, et al. Anti-amyloid: An antibody to cure Alzheimer's or an attitude. *iScience* 2023;26:107461. doi: 10.1016/j.isci.2023.107461.
21. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608. doi: 10.15252/emmm.201606210.
22. Adolfsson O, Pihlgren M, Toni N, et al. An effector-reduced anti- $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) antibody with unique a $\beta$  binding properties promotes neuroprotection and glial engulfment of A $\beta$ . *J Neurosci* 2012;32:9677-89. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4742-11.2012.
23. Ostrowitzki S, Bittner T, Sink KM, et al. Evaluating the Safety and Efficacy of Crenezumab vs Placebo in Adults With Early Alzheimer Disease: Two Phase 3 Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA Neurol* 2022;79:1113-21. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2909.
24. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* 2023;20:195-206. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6.
25. Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, et al. Two Phase 3 Trials of Gantenerumab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;389:1862-1876. doi: 10.1056/NEJMoa2304430.
26. Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9:197-210. doi: 10.14283/jpad.2022.30.
27. Bouter Y, Noguerola JSL, Tucholla P, et al. A $\beta$  targets of the biosimilar antibodies of Bapineuzumab, Crenezumab, Solanezumab in comparison to an antibody against N-truncated A $\beta$  in sporadic Alzheimer disease cases and mouse models. *Acta Neuropathol* 2015;130:713-29. doi: 10.1007/s00401-015-1489-x.

28. Tayeb HO, Murray ED, Price BH, et al. Bapineuzumab and solanezumab for Alzheimer's disease: is the 'amyloid cascade hypothesis' still alive? *Expert Opin Biol Ther* 2013;13:1075-84. doi: 10.1517/14712598.2013.789856.
29. Huang LK, Kuan YC, Lin HW, et al. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease: a 2020-2023 update. *J Biomed Sci* 2023;30:83. doi: 10.1186/s12929-023-00976-6.
30. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330:512-27. doi: 10.1001/jama.2023.13239.
31. Chen ZL, Singh PK, Calvano M, et al. A possible mechanism for the enhanced toxicity of beta-amyloid protofibrils in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2023;120:e2309389120. doi: 10.1073/pnas.2309389120.
32. Mitsubori M, Takeda K, Nagashima S, et al. Identification of highest neurotoxic amyloid- $\beta$  plaque type showing reduced contact with astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;549:67-74. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.02.081.
33. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2023;388:9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.
34. Zhang Y, Chen H, Li R, et al. Amyloid  $\beta$ -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8:248. doi: 10.1038/s41392-023-01484-7.
35. Panza F, Lozupone M, Logroscino G, et al. A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2019;15:73-88. doi: 10.1038/s41582-018-0116-6.

36. Noble W, Hanger DP, Miller CCJ, et al. The Importance of Tau Phosphorylation for Neurodegenerative Diseases. *Front Neurol* 2013;4:83. doi: 10.3389/fneur.2013.00083.
37. Puzzo D, Argyrousi EK, Staniszewski A, et al. Tau is not necessary for amyloid- $\beta$ -induced synaptic and memory impairments. *J Clin Invest* 2020;130:4831-44. doi: 10.1172/JCI137040.
38. Bloom GS. Amyloid- $\beta$  and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol* 2014;71:505-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5847.
39. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12: 207-16. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70291-0.
40. Papaliagkas V, Kalinderi K, Vareltsis P, et al. CSF Biomarkers in the Early Diagnosis of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24:8976. doi: 10.3390/ijms24108976.
41. Ashton NJ, Janelidze S, Mattsson-Carlsson N, et al. Differential roles of A $\beta$ 42/40, p-tau231 and p-tau217 for Alzheimer's trial selection and disease monitoring. *Nat Med* 2022;28:2555-2562. doi: 10.1038/s41591-022-02074-w.
42. US FDA. News Release. May 16, 2025. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-blood-test-used-diagnosing-alzheimers-disease>.
43. Therriault J, Vermeiren M, Servaes S, et al. Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission Tomography vs Tau Positron Emission Tomography. *JAMA Neurol* 2023;80:188-99. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4485.

44. Horie K, Salvado G, Barthelemy NR, et al. CSF MTBR-tau243 is a specific biomarker of tau tangle pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med* 2023;29:1954-63. doi: 10.1038/s41591-023-02443-z.
45. Solomon B, Koppel R, Hanan E, et al. Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer  $\beta$ -amyloid peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:452-5. doi: 10.1073/pnas.93.1.452.
46. Solomon B, Koppel R, Frenkel D, et al. Disaggregation of Alzheimer  $\beta$ -amyloid by site-directed mAb. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4109-12. doi: 10.1073/pnas.94.8.4109.
47. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999;400:173-7. doi: 10.1038/22124.
48. Lemere CA, Masliah E. Can Alzheimer disease be prevented by amyloid- $\beta$  immunotherapy? *Nat Rev Neurol* 2010;6:108-19. doi: 10.1038/nrneurol.2009.219.
49. US FDA. Aducanumab Label, April 2022. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761178s005lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761178s005lbl.pdf).
50. van Dyck CH. Anti-Amyloid- $\beta$  Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise. *Biol Psychiatry* 2018;83:311-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.010.
51. Song C, Shi J, Zhang P, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting  $\beta$ -amyloid and beyond. *Transl Neurodegener* 2022;11:18. doi: 10.1186/s40035-022-00292-3.
52. van Dyck CH. AAIC 2024. Is There Evidence for a Continued Benefit for Long-Term Lecanemab Treatment? A Benefit/Risk Update from Long-Term Efficacy, Safety and Biomarker Data.

53. Salloway S, Farlow M, McDade E, et al. A trial of gantenerumab or solanezumab in dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med* 2021;27:1187-96. doi: 10.1038/s41591-021-01369-8.
54. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2018;378:321-30. doi: 10.1056/NEJMoa1705971.
55. Pradier L, Blanchard-Brégeon V, Bohme A, et al. SAR228810: an antibody for protofibrillar amyloid  $\beta$  peptide designed to reduce the risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA). *Alzheimers Res Ther* 2018;10:117. doi: 10.1186/s13195-018-0447-y.
56. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-33. doi: 10.1056/NEJMoa1304839.
57. Bateman RJ, Cummings J, Schobel S, et al. Gantenerumab: an anti-amyloid monoclonal antibody with potential disease-modifying effects in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2022;14:178. doi: 10.1186/s13195-022-01110-8.
58. Bayer TA. Pyroglutamate A $\beta$  cascade as drug target in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2022;27:1880-5. doi: 10.1038/s41380-021-01409-2.
59. Roher AE, Esh CL, Kokjohn TA, et al. A $\beta$  peptides in human plasma and tissues and their significance for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009;5:18-29. doi: 10.1016/j.jalz.2008.10.004.
60. Johannesson M, Söderberg L, Zachrisson O, et al. Lecanemab demonstrates highly selective binding to A $\beta$  protofibrils isolated from Alzheimer's disease brains. *Mol Cell Neurosci* 2024;130:103949. doi: 10.1016/j.mcn.2024.103949.

61. Söderberg L, Johannesson M, Gkanatsiou E, et al. Amyloid-beta antibody binding to cerebral amyloid angiopathy fibrils and risk for amyloid-related imaging abnormalities. *Sci Rep* 2024;14:10868. doi: 10.1038/s41598-024-61691-2.
62. Hampel H, Elhage A, Cho M, et al. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain* 2023;146:4414-24. doi: 10.1093/brain/awad188.
63. Withington CG, Turner RS. Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Anti-amyloid Antibodies for the Treatment of Dementia Due to Alzheimer's Disease. *Front Neurol* 2022;13:862369. doi: 10.3389/fneur.2022.862369.
64. Lefterov I, Fitz NF, Lu Y, et al. APOE $\epsilon$ 4 and risk of Alzheimer's disease - time to move forward. *Front Neurosci* 2023;17:1195724. doi: 10.3389/fnins.2023.1195724.
65. Belloy ME, Andrews SJ, Le Guen Y, et al. APOE Genotype and Alzheimer Disease Risk Across Age, Sex, and Population Ancestry. *JAMA Neurol* 2023;80:1284-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3599.
66. Wang PN, Hong CJ, Lin KN, et al. APOE e4 increases the risk of progression from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease among ethnic Chinese in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:165-9. doi: 10.1136/jnnp.2010.209122.
67. Huang LC, Lee MY, Chien CF, et al. Age and sex differences in the association Between APOE genotype and Alzheimer's disease in a Taiwan Chinese Population. *Front Aging Neurosci* 2023;15:1246592. doi: 10.3389/fnagi.2023.1246592.
68. Kobayashi S, Tateno M, Park TW, et al. Apolipoprotein E4 Frequencies in a Japanese Population with Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *PLoS One* 2011;6:e18569. doi: 10.1371/journal.pone.0018569.

69. Crean S, Ward A, Mercaldi CJ, et al. Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:20-30. doi: 10.1159/000321984.
70. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278:1349-56. doi: 10.1001/jama.1997.03550160069041.
71. Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detection and Management of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti-Amyloid Beta Therapy. *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9:211-20. doi: 10.14283/jpad.2022.21.
72. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2024;16:105. doi: 10.1186/s13195-024-01441-8.
73. Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities With Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: Secondary Analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol* 2025;82:461-469. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.0065.
74. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-Related Imaging Abnormalities in 2 Phase 3 Studies Evaluating Aducanumab in Patients With Early Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* 2022;79:13-21. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.4161.
75. Hefter D, Draguhn A. APP as a Protective Factor in Acute Neuronal Insults. *Front Mol Neurosci* 2017;10:22. doi: 10.3389/fnmol.2017.00022.

76. Agarwal A, Gupta V, Brahmabhatt P, et al. Amyloid-related Imaging Abnormalities in Alzheimer Disease Treated with Anti–Amyloid- $\beta$  Therapy. *Radiographics* 2023;43:e230009. doi: 10.1148/rg.230009.
77. Sperling RA, Jack Jr CR, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:367-85. doi: 10.1016/j.jalz.2011.05.2351.
78. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline and dementia: the Rotterdam Study. *JAMA Neurol* 2016;73:934-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1017.
79. Vazquez-Justes D, Aguirregoicoa I, Fernandez L, et al. Clinical impact of microbleeds in patients with Alzheimer's disease. *BMC Geriatr* 2022;22:774. doi: 10.1186/s12877-022-03456-y.
80. Vitek GE, Decourt B, Sabbagh MN. Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2023;32:89-94. doi: 10.1080/13543784.2023.2178414.
81. Nilsberth C, Westlind-Danielsson A, Eckman CB, et al. The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced A $\beta$  protofibril formation. *Nat Neurosci* 2001;4:887-93. doi: 10.1038/nn0901-887.
82. Tucker S, Möller C, Tegerstedt K, et al. The murine version of BAN2401 (mAb158) selectively reduces amyloid- $\beta$  protofibrils in brain and cerebrospinal fluid of tg-ArcSwe mice. *J Alzheimers Dis* 2015;43:575-88. doi: 10.3233/JAD-140741.
83. Logovinsky V, Satlin A, Lai R, et al. Safety and tolerability of BAN2401--a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody. *Alzheimers Res Ther* 2016;8:14. doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.

84. 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 $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther* 2021;13:80. doi: 10.1186/s13195-021-00813-8.
85. McDade E, Cummings JL, Dhadda S, et al. Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther* 2022;14:191. doi: 10.1186/s13195-022-01124-2.
86. Institute for Clinical and Economic Review. Aducanumab for Alzheimer's Disease: Effectiveness and Value, Draft Evidence Report. May 05, 2021. [https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER\\_ALZ\\_Draft\\_Evidence\\_Report\\_050521.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_ALZ_Draft_Evidence_Report_050521.pdf)
87. Charil A. Treatment with lecanemab disrupts tau accumulation across brain regions in early Alzheimer's disease (AD). International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and related neurological disorders (AD/PD), March 5-9, 2024; Session Presentation: Abeta targeting therapies in AD 01. <https://cslide.ctimeetingtech.com/adpd24/attendee/confcal/show/session/48>.
88. Evans CD, Sparks J, Andersen SW, et al. APOE  $\epsilon$ 4's impact on response to amyloid therapies in early symptomatic Alzheimer's disease: Analyses from multiple clinical trials. *Alzheimers Dement* 2023;19:5407-17. doi: 10.1002/alz.13128.
89. Abdelazim K, Allam AA, Afifi B, et al. The efficacy and safety of lecanemab 10 mg/kg biweekly compared to a placebo in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci* 2024;45:3583-3597. doi: 10.1007/s10072-024-07477-w.

90. Chen C, Katayama S, Lee JH, et al. Clarity AD: Asian regional analysis of a phase III trial of lecanemab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2025;12:100160. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100160.
91. Iwatsubo T. CTAD 2024. Lecanemab Use in Clinical Practice in Japan.
92. Moon J & Ferrer A. Lecanemab in Clinical Practice: Real-World Treatment Outcomes from a Retrospective Neurological Clinic Case Series Review in Early Alzheimer's Disease (P12-3.008). *Neurology* 2025;104 (7\_Supplement\_1):P12-3.008. doi: 10.1212/WNL.0000000000211951.
93. Paczynski M, Hofmann A, Posey Z, et al. Lecanemab Treatment in a Specialty Memory Clinic. *JAMA Neurol* 2025;82:655-65. doi:10.1001/jamaneurol.2025.1232.
94. US FDA. Lecanemab: Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee. June 9, 2023. <https://www.fda.gov/media/169263/download>.
95. Andrews D, Ducharme S, Chertkow H, et al. The higher benefit of lecanemab in males compared to females in CLARITY AD is probably due to a real sex effect. *Alzheimers Dement* 2025;21:e14467. doi: 10.1002/alz.14467.
96. Iwatsubo T. Clinical Implementation of Lecanemab: Challenges, Questions and Solutions. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:353-5. doi: 10.14283/jpad.2023.41.
97. Japan Ministry of Health, Labour and Welfare. Lecanemab Appropriate Use Guideline. December 2023. <https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/material/2afed20a-6b27-48f3-8edb-b720e14b8dd4>.
98. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, et al. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136.

99. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024;20:5143-69. doi: 10.1002/alz.13859.
100. US Food and Drug Administration. Early Alzheimer's Disease: Developing Drugs for Treatment, Draft Guidance for Industry. February 2018. <https://www.fda.gov/media/110903/download>.
101. Sun Y, Lee HJ, Yang SC, et al. A nationwide survey of mild cognitive impairment and dementia, including very mild dementia, in Taiwan. *PLoS ONE* 2014;9:e100303. doi: 10.1371/journal.pone.0100303.
102. 衛生福利部國民健康署。長者功能自評量表。2023年09月22日。 <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=4602&pid=15101>
103. Rafii MS, Sperling RA, Donohue MC, et al. The AHEAD 3-45 Study: Design of a prevention trial for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2022;19:1227-33. doi: 10.1002/alz.12748.
104. Tsai PH, Liu JL, Lin KN, et al. Development and validation of a dementia screening tool for primary care in Taiwan: Brain Health Test. *PLoS One* 2018;13:e0196214. doi: 10.1371/journal.pone.0196214.
105. Lin YT, Wang PN, Chen JJ, et al. Performance of the Brain Health Test-7, Mini-Mental State Examination, and Montreal Cognitive Assessment for detecting subjects with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2025 Apr 23;100077. doi: 10.1016/j.inpsyc.2025.100077. [Online ahead of print]
106. Yang YH, Galvin JE, Morris JC, et al. Application of AD8 questionnaire to screen very mild dementia in Taiwanese. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2011;26:134-8. doi: 10.1177/1533317510397330.

107. Chiu YC, Li CL, Lin KN, et al. Sensitivity and specificity of the Clock Drawing Test, incorporating Rouleau scoring system, as a screening instrument for questionable and mild dementia: scale development. *Int J Nurs Stud* 2008;45:75-84. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2006.09.005.
108. Huang Y, Pan FF, Huang L, et al. The Value of Clock Drawing Process Assessment in Screening for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Dementia. *Assessment* 2023;30:364-74. doi: 10.1177/107319112111053851.
109. Maruff P, Lim YY, Darby D, et al. Clinical utility of the cogstate brief battery in identifying cognitive impairment in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *BMC Psychol* 2013;1:30. doi: 10.1186/2050-7283-1-30.
110. Kuan YC, Jhang KM, Wang WF, et al. Cogstate Brief Battery performance in assessing cognitive impairment in Taiwan: A prospective, multi-center study. *J Formos Med Assoc* 2025 Feb 20:S0929-6646(25)00067-1. doi: 10.1016/j.jfma.2025.02.025. [Online ahead of print]
111. Chen CY, Leung KK, Chen CY. A quick dementia screening tool for primary care physicians. *Arch Gerontol Geriatr* 2011;53:100-3. doi: 10.1016/j.archger.2010.06.008.
112. Fuh JL, Teng EL, Lin KN, et al. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening tool for dementia for a predominantly illiterate Chinese population. *Neurology* 1995;45:92-6. doi: 10.1212/wnl.45.1.92.
113. Lor YCM, Tsou MT, Tsai LW, et al. The factors associated with cognitive Function among community-dwelling older adults in Taiwan. *BMC Geriatr* 2023;23:116. doi: 10.1186/s12877-023-03806-4.
114. Lorentz WJ, Scanlan JM, Borson S. Brief screening tests for dementia. *Can J Psychiatry* 2002;47:723-33. doi: 10.1177/070674370204700803.


115. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484-96. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.
116. Albert MS, DeKosky SC, Dickson D, 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;7:270-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
117. 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. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
118. 衛生福利部醫事司 ( 委託社團法人臺灣失智症協會編製，由台灣臨床失智症學會與社團法人台灣老年精神醫學會共同執行 ) 。失智症診療手冊 106 年版 (2017) 。 <https://www.mohw.gov.tw/dl-27189-8993c3ad-0f47-45e0-a602-6a4362faae9a.html>.
119. Angioni D, Delrieu J, Hansson O, et al. Blood Biomarkers from Research Use to Clinical Practice: What Must Be Done? A Report from the EU/US CTAD Task Force. *J Prev Alzheimers Dis* 2022;9:569-79. doi: 10.14283/jpad.2022.85.
120. Angioni D, Hansson O, Bateman RJ, et al. Can We Use Blood Biomarkers as Entry Criteria and for Monitoring Drug Treatment Effects in Clinical Trials? A Report from the EU/US CTAD Task Force. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:418-25. doi: 10.14283/jpad.2023.68.
121. Jia J, Ning Y, Chen M, et al. Biomarker Changes during 20 Years Preceding Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2024;390:712-22. doi: 10.1056/NEJMoa2310168.

122. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:669-78. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70142-4.
123. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [ $^{11}\text{C}$ ]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement* 2019;15:205-16. doi: 10.1016/j.jalz.2018.09.001.
124. 魏孝萍、林煥晴、陳可欣等人。國內醫院調製正子掃描造影藥物管理法規回顧與展望。 *食品藥物研究年報* 2016;7:301-6.
125. Chappelle M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, et al. The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. *J Nucl Med* 2022;63(Suppl 1):13S-19S. doi: 10.2967/jnumed.121.263195.
126. Suppiah S, Didier MA, Vinjamuri S. The Who, When, Why, and How of PET Amyloid Imaging in Management of Alzheimer's Disease—Review of Literature and Interesting Images. *Diagnostics (Basel)* 2019;9:65. doi: 10.3390/diagnostics9020065.
127. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: Standardizing Quantitative Amyloid Plaque Estimation by PET. *Alzheimers Dement* 2015;11:1-15. doi: 10.1016/j.jalz.2014.07.003
128. Salvado G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, et al. Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:27. doi: 10.1186/s13195-019-0478-z.
129. Farrar G, Weber CJ, Rabinovici GD. Expert opinion on Centiloid thresholds suitable for initiating anti-amyloid therapy. Summary of discussion at the 2024 spring Alzheimer's Association Research Roundtable. *J Prev Alzheimers Dis* 2025;12:100008. doi: 10.1016/j.tjpad.2024.100008.

130. Ossenkoppelle R, Salvado G, Janelidze S, et al. Plasma p-tau217 and tau-PET predict future cognitive decline among cognitively unimpaired individuals: implications for clinical trials. *Nat Aging* 2025;5:883-96. doi: 10.1038/s43587-025-00835-z.
131. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2022;18:2669-86. doi: 10.1002/alz.12756.
132. Cheng YW, Lin YJ, Lin YS, et al. Application of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: Recommendations from Taiwan Dementia Society. *J Formos Med Assoc* 2024;123:1210-7. doi: 10.1016/j.jfma.2024.01.018. [Online ahead of print.]
133. Pais MV, Forlenza OV, Diniz BS. Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease: A Review of Available Assays, Recent Developments, and Implications for Clinical Practice. *J Alzheimers Dis Rep* 2023;7:355-80. doi: 10.3233/ADR-230029.
134. Iaccarino L, Burnham SC, Dell'Agnello G, et al. Diagnostic Biomarkers of Amyloid and Tau Pathology in Alzheimer's Disease: An Overview of Tests for Clinical Practice in the United States and Europe. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:426-42. doi: 10.14283/jpad.2023.43.
135. Park KH, Kim GH, Kim CH, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations by Korean Dementia Association. *Dement Neurocogn Disord* 2024;23:165-87. doi: 10.12779/dnd.2024.23.4.165.
136. Villain N, Planche V, Lillamand M, et al. Lecanemab for early Alzheimer's disease: Appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics. *J Prev Alzheimers Dis* 2025;12:100094. doi: 10.1016/j.tjpad.2025.100094.

137. Henricks LM, Schellens JH, Huitema AD, et al. The use of combinations of monoclonal antibodies in clinical oncology. *Cancer Treat Rev* 2015;41:859-67. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.10.008.
138. Bilodeau PA, Dickson JR, Kozberg MG. The Impact of Anti-Amyloid Immunotherapies on Stroke Care. *J Clin Med* 2024;13:1245. doi: 10.3390/jcm13051245.
139. Ko D, Pascual-Leone A, Shah SJ. Use of Lecanemab for Patients With Cardiovascular Disease: The Challenge of Uncertainty. *JAMA* 2024;331:1089-90. doi: 10.1001/jama.2024.2991.
140. Sabbagh M, van Dyck CH. Response to: Multiple Cerebral Hemorrhages in a Patient Receiving Lecanemab and Treated with t-PA for Stroke. *N Engl J Med* 2023;388:480. doi: 10.1056/NEJMc2215907.
141. Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, et al. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2022;18:10-28. doi: 10.1002/alz.12366.
142. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, et al. A Practical Approach to the Management of Cerebral Amyloid Angiopathy. *Int J Stroke* 2021;16:356-69. doi: 10.1177/1747493020974464.
143. Pittcock RR, Aakre JA, Castillo JM, et al. Eligibility for Anti-Amyloid Treatment in a Population-Based Study of Cognitive Aging. *Neurology* 2023;101:e1837-e1849. doi: 10.1212/WNL.0000000000207770.
144. Rubin R. Who Should-and Can-Get Lecanemab, the New Alzheimer Disease Drug? *JAMA* 2023;330:1411-5. doi: 10.1001/jama.2023.14443.
145. Hillerstrom H, Fisher R, Janicki MP, et al. Adapting prescribing criteria for amyloid-targeted antibodies for adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement* 2024;20:3649-56. doi: 10.1002/alz.13778.

146. Fick DM. Lecanemab: Shared Decision Making. *J Gerontol Nurs* 2023;49:54-6. doi: 10.3928/00989134-20231011-03.
147. Greenberg BD, Lemere CA, Barnes LL, et al. Prescribing anti-amyloid immunotherapies to treat Alzheimer's disease: Fully informing patient decisions. *Alzheimers Dement (N Y)* 2023;9:e12426. doi: 10.1002/trc2.12426.
148. Hayato S, Rawal S, Takenaka O, et al. Subcutaneous Dose Selection of Lecanemab for Treatment of Subjects with Early Alzheimer's Disease (EAD). *Alzheimers Dement* 2022;18(S10):e069429. doi: 10.1002/alz.069429.
149. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2023;10:771-7. doi: 10.14283/jpad.2023.123.
150. Tahami Monfared AA, Ye W, Sardesai A, et al. A Path to Improved Alzheimer's Care: Simulating Long-Term Health Outcomes of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease from the CLARITY AD Trial. *Neurol Ther* 2023;12:863-81. doi: 10.1007/s40120-023-00473-w.
151. Li Z, Gu J, Du Z, et al. Characteristics of adverse events and clinical risks of Lecanemab based on FAERS data. *J Affect Disord* 2025;374:46-54. doi: 10.1016/j.jad.2025.01.022.
152. Xing X, Zhang X, Wang K, et al. Post-marketing safety concerns with lecanemab: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database. *Alzheimers Res Ther* 2025;17:15. doi: 10.1186/s13195-024-01669-4.
153. Ge W, Yan Y, Hu Y, et al. Unveiling the safety profile of lecanemab: A comprehensive analysis of adverse events using FDA adverse event reporting system data. *J Alzheimers Dis* 2025;103:844-55. doi: 10.1177/13872877241307246.

- 
154. Shields LBE, Hust H, Cooley SD, et al. Initial Experience with Lecanemab and Lessons Learned in 71 Patients in a Regional Medical Center. *J Prev Alzheimers Dis* 2024;11:1549-62. doi: 10.14283/jpad.2024.159.
  155. United States National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, November 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60).
  156. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. Amyloid Imaging Task Force of the Alzheimer's Association and Society for Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Alzheimers Dement* 2013;9:e106-9. doi: 10.1016/j.jalz.2013.06.001.
  157. Lee JH, Jia J, Ji Y, et al. A framework for best practices and institutional readiness in the advent of anti-amyloid therapy for early AD in Asia. *J Alzheimers Dis* 2024;101:1-12. doi: 10.3233/JAD-240684.
  158. O'Callaghan C, Michaelian JC, Aihara Y, et al. Dementia diagnostic and treatment services in the Western Pacific: challenges, preparedness and opportunities in the face of amyloid-targeting therapies. *Lancet Reg Health West Pac* 2024;50:101183. doi: 10.1016/j.lanwpc.2024.101183.

# 附錄

## 附錄一、AD 引起的 MCI 和失智症診斷標準

【附件一】2011 年 NIA-AA 發表之 AD 引起的 MCI 和失智症診斷標準<sup>116,117</sup>

病症	定義
AD 引起之 MCI (有中等的可能性)	• 病人、知情者、或醫師對於認知功能有疑慮。
	• 在記憶、執行功能、注意力、語言、或視覺空間技能等一項或多項認知功能領域出現可客觀認定之障礙。
	• 日常生活活動大致完好。
	• 無失智症。
	• AD 相關之生物標記檢測呈現陽性。
失智症	• 在記憶、執行功能、視覺空間功能、語言、或行為等至少兩項領域出現認知功能或行為障礙。
	• 經由 (1) 病人和知情者的病史追蹤及 (2) 客觀認知評估偵測和診斷有認知功能障礙。
	• 症狀會影響工作能力和進行日常活動的能力。
	• 生活功能相較以往下降。
	• 症狀並非由譫妄或重大精神疾病所致。
可能的 AD 相關失智症，並有證據顯示出現 AD 相關病生理過程	• 符合失智症的定義
	• 透過回報或觀察得知有認知功能惡化的病史。
	• 針對以下兩類症候群：(1) 失憶表現，或是 (2) 與類澱粉蛋白檢測陽性相關之非失憶表現，進行病史評估和檢查即可發現明顯而重大的認知功能缺陷。
	• AD 相關之生物標記檢測呈現陽性。
認知功能障礙的嚴重程度	• 採用 MMSE 22-30 分定義 MCI 和輕度失智。

## 附錄二、台灣 AUR 與 lecanemab 上市各國的 AUR 比較

	核准適應症	禁忌症 註：所有用藥者都必須能進行 MRI 檢查
台灣 AUR (2025)	治療 AD 引起的 MCI 和輕度 AD (早期 AD) 的病人，上述病人須與臨床試驗中所開始治療的族群相符，且限於帶有 APOE ε4 對位基因異型合子者或未帶有 APOE ε4 基因者 <sup>5</sup> 。	對 lecanemab 或 LEQEMBI 任何賦形劑產生嚴重過敏的病人 <sup>5</sup> 。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	治療 AD。MCI 或輕度失智階段的 AD 病人方能用藥，此即臨床試驗中開始用藥的病人族群 <sup>1</sup> 。	對 lecanemab-irmb 或任何賦形劑產生嚴重過敏的病人 <sup>1</sup> 。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	緩和 AD 引起之 MCI 或輕度失智的病情進展 <sup>2</sup> 。	對藥物或賦形劑產生嚴重過敏者；患有血管源性腦水腫者；用藥前經 MRI 顯示有 5 個以上的 CMB 或有表面血鐵素沉積、或有超過 1 cm 的腦出血者 <sup>2</sup> 。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	治療患有 AD 引起之 MCI 或輕度失智的成年病人。	對 lecanemab 產生嚴重過敏或無法進行 MRI 檢查者。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	治療經臨床診斷有 AD 引起之 MCI 或輕度失智 (早期 AD) 的成年病人，且需為未帶有 APOE ε4 基因或帶有 APOE ε4 對位基因異型合子者，並確認有類澱粉蛋白病變 <sup>4</sup> 。	對藥物活性成分或任何賦形劑產生過敏者；患有控制不佳之出血性疾病者；用藥前經 MRI 顯示過去曾有顱內出血情形、或是有超過 4 個 CMB、有表面血鐵素沉積或血管源性腦水腫、或其他意味有 CAA 之影像表現者；正在接受抗凝血治療者 <sup>4</sup> 。

	AD 引起之 MCI 或輕度 AD 的診斷	檢測腦部類澱粉蛋白病理之生物標記	基線之 MMSE 分數	病人年齡
台灣 AUR (2025)	根據認知評估工具和生物標記檢測的結果，依 2011 年 NIA-AA 發表之標準 (附錄一) 診斷有 AD 引起之 MCI 或輕度失智。	以核准用於腦部類澱粉蛋白病變檢驗的生物標記檢測 (包含影像學、CSF、或血漿) 後，結果呈現陽性。	MMSE 22-30 分或其他認知評估工具的檢驗結果顯示有 MCI 或早期失智。	於試驗年齡範圍 (50-90 歲) 以外的病人，由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	建議所有考慮用藥的病人需符合 AD 引起之 MCI 或輕度失智的診斷條件，且需有 AD 病理生理機制之生物標記證據 (amyloid PET 或 CSF)。	以核准用於腦部類澱粉蛋白病變檢驗的生物標記檢測 (包含影像學、CSF、或血漿) 後，結果呈現陽性。	MMSE 22-30 分或其他認知評估工具的檢驗結果顯示有 MCI 或早期失智。	於 50-90 歲年齡範圍以外的病人由醫師判斷是否可接受治療。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	投藥開始前一個月內確認： - MMSE 22 分以上； - CDR 0.5-1 分； 若難以評估 CDR 總分，須確認疾病嚴重程度才能投藥。	以核准用於腦部類澱粉蛋白病變檢驗的生物標記檢測 (包含影像學、CSF、或血漿) 後，結果呈現陽性。	MMSE 22 分以上； CDR 0.5 或 1 分。	於 50-90 歲年齡範圍以外的病人由醫師判斷是否可接受治療。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	建議用於符合 AD 引起之 MCI 或輕度失智的診斷條件，且 (經由 amyloid PET 或 CSF) 確認為類澱粉蛋白生物標記檢測陽性的病人。	以核准用於腦部類澱粉蛋白病變檢驗的生物標記檢測 (包含影像學、CSF、或血漿) 後，結果呈現陽性。	MMSE 22-30 分或其他評估工具的檢驗結果顯示有早期 AD；不過在 MMSE 未滿 22 分者，醫師可根據韓國標準人口對應的年齡層和教育程度之平均分數以極標準差進行決策。	於 50-90 歲年齡範圍以外的病人由醫師判斷是否可接受治療。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	臨床診斷患有 AD 引起之 MCI 或輕度失智且 MMSE $\geq$ 22 分且有失憶徵候群或少詞型原發性漸進性失語症或後腦皮質萎縮。	血漿檢測雙閾值陽性 (p-tau 217)；CSF A+/T+；或 amyloid PET 陽性 (若 CSF 生物標記檢測結果不明確或無法進行腰椎穿刺)。	MMSE $\geq$ 22 分，而在教育程度或語言能力較低者可再討論適當閾值；在這些特殊案例，可採用自主分數顯示有早期 AD 為依據。	不建議以年齡限制用藥；應考量影響風險效益比之共病或功能狀態。

	基線 BMI	正在使用抗 AChE 藥物 (donepezil、rivastigmine、galantamine) 或 memantine 之病人	其他非 AD 相關之併用藥物
台灣 AUR (2025)	於試驗 BMI 範圍 (17-35) 以外的病人，由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。	允許病人同時使用抗 AChE 藥物或 memantine。	允許病人可同時服用其他共病的藥物，並允許併用標準劑量之 aspirin 和抗血小板藥物；而有高出血風險或使用抗凝血劑者，需由醫師評估，並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	於試驗 BMI 範圍 (17-35) 以外的病人由醫師判斷是否可接受治療。	允許病人同時使用抗 AChE 藥物或 memantine；病人不能併用 aducanumab。	允許病人使用其他共病之標準治療，但使用抗凝血劑者 (warfarin、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban、apixaban、betrixaban、或 heparin) 不建議使用 lecanemab，且 lecanemab 使用者不得接受 tPA 治療。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	於試驗 BMI 範圍 (17-35) 以外的病人由醫師判斷是否可接受治療。	允許病人同時使用抗 AChE 藥物或 memantine。	允許病人使用其他共病之標準治療，但有高出血風險或使用抗凝血劑者需小心用藥，且須出示 lecanemab 治療卡讓醫療人員評估 <sup>2</sup> 。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	於試驗 BMI 範圍 (17-35) 以外的病人由醫師判斷是否可接受治療。	允許併用同時使用韓國核准之其他 AD 藥物 (donepezil、rivastigmine、galantamine、memantine)。	允許病人使用其他共病之標準治療，但使用抗凝血劑 (warfarin、heparin、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban、apixaban、和其他 NOACs) 者，用藥應小心。已在使用 lecanemab 者，給予 tPA、heparin、或抗凝血劑前應評估用藥之效益和風險。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	未有明確見解。	允許 lecanemab 治療期間可繼續或開始使用抗 AChE 藥物或 memantine。	允許病人使用其他共病之標準治療，但使用抗凝血劑者 (warfarin、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban、apixaban、betrixaban、或 heparin) 不建議使用 lecanemab。

	需有主要照顧者	需有書面知情同意書	患有促進認知障礙效果更甚於 AD 之神經系統共病者
台灣 AUR (2025)	建議有主要照顧者協助照護、副作用處置、及認知功能評估。	向病人及其家屬和主要照顧者說明 lecanemab 治療的條件、需注意事項、以及可能的風險和效益，並且依主管機關和所屬醫療院所的相關規範決定是否應簽署書面知情同意書。	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者，若有其他共病則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	需有家人或主要照顧者確保照護。	病人、家屬和主要照顧者應清楚理解 lecanemab 治療的條件、以及可能的風險和效益。	排除患有任何正在促進非 AD 相關之 MCI 或輕度失智的醫學性、神經性、或精神性共病者。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	未明確建議，但決定是否用藥、ARIA 的處置和追蹤、以及認知功能評估都需要主要照顧者參與。	病人、家屬和主要照顧者應清楚理解 lecanemab 治療的條件、以及可能的風險和效益。	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	建議要有照顧者於治療期間提供支持。	病人和照顧者應清楚理解 lecanemab 治療的條件、以及相關風險和效益。	患有任何非 AD 之醫學性、神經性、或精神性共病所引發之顯著認知功能障礙者，用藥應小心。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	未有明確見解，但建議應將完整的風險效益評估結果以適當的用語向病人與其照顧者進行溝通以促進共享決策。	未有明確見解，但建議應將完整的風險效益評估結果以適當的用語向病人與其照顧者進行溝通以促進共享決策。	建議召開跨科別會議評估共病和探討以下問題以衡量風險效益比： 1. 即使有陽性的生物標記檢測結果，是否有共病主要而顯著地影響認知和功能？ 2. 共病是否會干擾 lecanemab 預期的安全性、療效、和體內停留時間而影響風險效益比？ 3. 共病是否會影響治療的順從性和追蹤？

	腦部有超過 4 處微出血 (即出血範圍最大直徑在 10 mm 以下); 單處出血範圍的最大直徑 > 10 mm; 有表面血鐵質沉積; 有血管源性腦水腫的證據; 有涉及主要血管區域的多處腔隙性梗塞或中風; 嚴重的小血管疾病; 或其他重大顱內病變者
台灣 AUR (2025)	排除腦部有超過 4 處微出血 (出血範圍最大直徑 10 mm 以下); 單處出血範圍最大直徑 > 10 mm; 有表面血鐵質沉積; 有血管源性腦水腫的證據; 有涉及主要血管區域的中風或超過兩處腔隙性梗塞; 達 Fazekas 量表 3 分之嚴重皮質下高訊號病變; 有 ABRA 的證據; 有 CAA-ri; 有嚴重小血管疾病; 或有其他可能造成認知障礙的重大顱內病變者。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	排除腦部有超過 4 處微出血 (出血範圍最大直徑 10 mm 以下); 單處出血範圍最大直徑 > 10 mm; 有表面血鐵質沉積; 有血管源性腦水腫的證據; 有涉及主要血管區域的中風或超過 2 處腔隙性梗塞; 達 Fazekas 量表 3 分之嚴重皮質下高訊號病變; 有 ABRA 的證據; 有 CAA-ri; 有嚴重小血管疾病; 或有其他可能造成認知障礙的重大顱內病變者。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	排除用藥前確認有血管源性腦水腫; 用藥前 MRI 顯示有 5 個以上腦部微出血點; 有表面血鐵質沉積; 或有超過 1 cm 腦出血者。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	在腦部有超過 4 處微出血; 單處出血範圍最大直徑 > 10 mm; 有表面血鐵質沉積; 有血管源性腦水腫的證據; 有涉及主要血管區域的中風或超過 2 處腔隙性梗塞; 達 Fazekas 量表 3 分之嚴重皮質下高訊號病變; 有 ABRA 的證據; 有 CAA-ri; 有嚴重小血管疾病; 或有其他可能造成認知障礙的重大顱內病變者。用藥應小心。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	不建議下列病人使用 lecanemab: 腦部有超過 4 處微出血 (腦葉和 / 或深層); 超過 1 個腦葉微出血 (極可能為 CAA); 單處出血範圍最大直徑 > 10 mm; 有表面血鐵質沉積; 有血管源性腦水腫的證據; 多處腔隙性梗塞; 嚴重皮質下高訊號病變 (達 Fazekas 量表 3 分); 或有其他可能造成認知障礙的重大顱內病變者。有涉及主要血管區域的中風者應個別評估, 而有未破裂之顱內血管變形者應於跨科別會議討論和評估。

	用藥前的腦部 MRI 結果有其他具有臨床意義的病灶，並意味可能有 AD 以外的診斷者	用藥篩檢前 12 個月內曾發生 TIA、中風、或發作者
台灣 AUR (2025)	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者。	12 個月內曾發生 TIA、中風、或發作者宜暫緩用藥，而有更早期病史者則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者。	排除 12 個月內曾發生 TIA 或中風，或有發作病史者。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	排除非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者。	對於近期 (12 個月內) 曾發生 TIA 或中風，或有任何發作病史者，目前尚無用藥經驗，因此用藥前應充分評估風險和效益，再慎重決定是否用藥。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	在非 AD 引起之 MCI 或輕度失智者，用藥應小心。	在 12 個月內曾發生 TIA 或中風，或有發作病史者，用藥應小心。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	未有明確見解，但建議透過開誠布公之跨科別諮詢會議討論所患共病以及其對於 lecanemab 治療的風險、效益、順從性、和追蹤之影響。	未有明確見解，但建議透過開誠布公之跨科別諮詢會議討論所患共病以及其對於 lecanemab 治療的風險、效益、順從性、和追蹤之影響。

	有任何精神病症的診斷或症狀 (如幻覺、重鬱症、妄想)者	患有未充分控制的免疫性疾病，或在試驗期間需要接受免疫球蛋白、全身性單株抗體或單株抗體衍生物、全身性免疫抑制劑、或血漿置換治療的疾病者
台灣 AUR (2025)	排除患有會影響理解用藥條件和可能的風險/效益，以及配合用藥需求之精神疾病者，包含適用性檢查過程得知陽性結果會產生自殺意念者；而患有較輕度之精神疾病或已痊癒者則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。	可考慮確認病人是否患有會增加腦部出血風險之自體免疫或發炎性共病；而對接受單株抗體或單株抗體衍生物者，需考量合併用藥對療效的影響。患有免疫性疾病但病情控制良好或已痊癒者，則需由醫師評估並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	排除患有可能影響病人對用藥條件、可能效益、和可能危害之理解的精神疾病(如思覺失調)者，因為可能無法配合用藥需求；排除患有可能影響病人對用藥條件、可能效益、和可能危害之理解的重鬱症，或在得知生物標記檢測結果陽性後有自殺意念者；不過患有嚴重程度較低的憂鬱症或已痊癒者可考慮用藥。	排除有任何免疫性疾病病史(如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、克隆氏症)，或需要接受全身性免疫抑制劑、免疫球蛋白、單株抗體、或相關衍生物之治療者。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	未有明確見解。	未有明確見解。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	患有可能影響病人對用藥條件、可能效益、和可能危害之理解的精神疾病(如思覺失調)或重鬱症者，或在得知生物標記檢測結果陽性後有自殺意念者，用藥應小心。不過患有嚴重程度較低的憂鬱症或已痊癒者可考慮用藥。	有任何免疫性疾病病史(如紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、克隆氏症)，或需要接受全身性免疫抑制劑、免疫球蛋白、單株抗體、或相關衍生物之治療者，用藥應小心。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	未有明確見解，但建議透過開誠布公之跨科別諮詢會議討論所患共病以及其對於lecanemab治療的風險、效益、順從性、和追蹤之影響。	未有明確見解，但建議透過開誠布公之跨科別諮詢會議討論所患共病以及其對於lecanemab治療的風險、效益、順從性、和追蹤之影響。

	患有未充分控制的出血性疾病 (包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或 INR > 1.5) 者	接受抗凝血治療之受試者	患有其他病症且未達穩定和充分控制，而可能影響病人安全性或干擾治療者
台灣 AUR (2025)	排除患有未充分控制的出血性疾病或凝血功能異常 (包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或 INR > 1.5)，因而可能增加腦出血副作用風險者。	有高出血風險或使用抗凝血劑者，需由醫師評估，並和病人及其家屬和主要照顧者透過討論決定是否接受治療。	排除患有可能影響 lecanemab 治療或受 lecanemab 治療影響的不穩定醫療狀況；或是無法配合 lecanemab 之用藥規範者。
美國 AUR (2023) <sup>7</sup>	排除患有未充分控制的出血性疾病 (包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或 INR > 1.5) 者。	使用抗凝血劑者 (warfarin、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban、apixaban、betrixaban、或 heparin) 不建議使用 lecanemab，且 lecanemab 使用者不得接受 tPA 治療。	排除患有可能影響 lecanemab 治療或受 lecanemab 治療影響的不穩定醫療狀況者。
日本 AUR (2023) <sup>8</sup>	有高出血風險或使用抗凝血劑者需小心用藥，且須出示 lecanemab 治療卡讓醫療人員評估 <sup>2</sup> 。	有高出血風險或使用抗凝血劑者需小心用藥，且須出示 lecanemab 治療卡讓醫療人員評估 <sup>2</sup> 。	未有明確見解。
韓國 AUR (2024) <sup>135</sup>	在患有未充分控制的出血性疾病 (包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或 INR > 1.5) 者，用藥應小心。	使用抗凝血劑 (warfarin、heparin、dabigatran、edoxaban、rivaroxaban、apixaban、和其他 NOACs) 者，用藥應小心。已在使用 lecanemab 者，給予 tPA、heparin、或抗凝血劑前應評估用藥之效益和風險。	在患有可能影響 lecanemab 治療或受 lecanemab 治療影響的不穩定醫療狀況者，用藥應小心。
法國 AUR (2025) <sup>136</sup>	排除患有未充分控制的出血性疾病 (包括在未接受抗凝血治療下，血小板計數 < 50,000 或 INR > 1.5) 者。	不建議使用抗凝血劑者接受 lecanemab 治療。若有 lecanemab 使用者需接受抗凝血劑的治療，可能需要視抗凝血劑的適應症而暫停或終止 lecanemab 治療。	不建議有腦血管共病者使用 lecanemab；其他共病則建議透過開誠布公之跨科別諮詢會議討論所患共病以及其對於 lecanemab 治療的風險、效益、順從性、和追蹤之影響。



## 附錄三

完全核准時間	國家或地區	適用對象	APOE ε4 基因型核准情形			健保給付
			未帶原	異合子	同合子	
2023年7月	美國	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 黑框警示須留意 ARIA 風險較高	Medicare/ Medicaid
2023年9月	日本	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	有給付
2024年1月	中國	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	尚未納入醫保； 自2026年納入 商業保險創新 藥品目錄
2024年5月	南韓	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	
2024年7月	香港	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	
2024年7月	以色列	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	
2024年8月	阿拉伯聯合大公國	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	

完全核准時間	國家或地區	適用對象	APOE ε4 基因型核准情形			健保給付
			未帶原	異合子	同合子	
2024 年 8 月	英國	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	未核准使用	未給付
2024 年 12 月	墨西哥	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	
2025 年 1 月	澳門	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	
2025 年 2 月	阿曼	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	可使用； 警示須留意 ARIA 風險較高	
2025 年 3 月	台灣	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	未核准使用	申請中
2025 年 4 月	歐盟	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	未核准使用	
2025 年 9 月	澳洲	患有 MCI 或輕度 AD 者	可使用	可使用	未核准使用	尚未核准

完全核准 時間	國家或 地區	適用 對象	APOE ε4 基因型核准情形			健保給付
			未帶原	異合子	同合子	
2025年 10月	加拿大	患有 MCI 或 輕度 AD 者	可使用	可使用	未核准使用	魁北克省確認 不給付，其餘 省份審查中

