

出國報告（出國類別：開會）

探討 TRONTINEMAB 使用於早期症狀性
阿茲海默病患的療效和安全性試驗亞太區
主持人會議

服務機關：臺中榮民總醫院一般神經科

姓名職稱：李威儒科主任

派赴國家/地區：新加坡

出國期間：114年10月22日-114年10月24日

報告日期：114年11月14日

摘要

這次到新加坡參加探討 TRONTINEMAB 使用於早期症狀性阿茲海默病患的療效和安全性試驗 (Phase III TRONTIER study) 亞太區主持人會議，此藥物為新一代的抗類澱粉抗體 (Anti-Amyloid Antibody) 藥物，將要開始在亞太區的第三期臨床試驗。本次會議由我、呂宛靜心理師和楊惠智研究護理師一同參加。臺灣總共有 6 位試驗主持人出席，包括北榮的傅中玲主任、北醫的胡朝榮院長、臺大的陳達夫醫師、中國的陳冠妃醫師，以及長庚的何偉民醫師。一天半的會議中包含介紹此藥物在基礎開發的過程、目前二期臨床試驗看到的效果、第三期臨床試驗 protocol 跟評估的項目和流程、討論如何招募適合的受試者，另外也跟其他醫院的試驗主持人有很多時間的交流，互相討論目前最新的阿茲海默症治療大家的經驗。阿茲海默氏症未來的臨床試驗將延伸至無症狀但是腦部正子掃描甚至血中 biomarker 認為有類澱粉斑塊病理變化的臨床前期個案，將不會侷限在有症狀之初期病患，這將是一個在治療上非常重大的轉變，在失智症病人臨床治療追蹤的流程中需要做好系統性的準備。

關鍵字：早期症狀性阿茲海默氏症、TRONTINEMAB、臨床試驗

目次

一、 目的	1
二、 過程	1
三、 心得	2
四、 建議事項	2
(一) 固定的研究護理師協助阿茲海默症相關臨床試驗	
(二) 支持放射線和核醫科持續精進腦部影像流程	
(三) 限制失智症專長醫師門診人數，建立與受試者及家屬的長期信任機制	
(四) 鼓勵臨床心理師參加臨床試驗並將最新的臨床試驗內容內化為團隊教育與臨床應用	
五、 附錄	3

一、 目的

這次到新加坡參加探討 TRONTINEMAB 使用於早期症狀性阿茲海默病患的療效和安全性試驗 (Phase III TRONTIER study) 亞太區主持人會議，此藥物為新一代的抗類澱粉抗體 (Anti-Amyloid Antibody) 藥物，將要開始在亞太區的第三期臨床試驗。

二、 過程

(一) 本次到新加坡參加 (Phase III TRONTIER study) 臨床試驗的主持人會議，我們第一天由桃園機場出發飛往新加坡，歷經約 4.5 小時的飛行，到新加坡樟宜機場之後，前往本次會議的會場：Singapore Inter-Continental Hotel。本次會議由我、呂宛靜心理師和楊惠智研究護理師一同參加。臺灣總共有 6 位試驗主持人出席，包括北榮的傅中玲主任、北醫的胡朝榮院長、臺大的陳達夫醫師、中國的陳冠妃醫師，以及長庚的何偉民醫師。第一天下午到達會場之後，晚上參加歡迎的晚宴，也遇到了熟識的韓國醫師 Professor Kim。下圖左為臺灣的六位試驗主持人合照，下圖右為本人和呂宛靜心理師於會場合影。



(二) 第二天早上開始就是一整天的會議，本次臨床試驗的新藥為羅氏藥廠的 Trontinamab，早上的議程為介紹此藥物在基礎開發的過程及目前二期臨床試驗看到的效果，下午的議程就專注在介紹此藥物將要進行的第三期臨床試驗 protocol 跟評估的項目和流程。第一天的會議大概在下午四點多結束。趁着到晚餐前的空檔，也到新加坡有名的 Fullerton hotel 飯店附近走一走。晚餐大會安排到新加坡市郊的一家餐廳用餐。席間，跟臺灣其他醫院的試驗主持人有很多時間的交流，互相討論目前最新的阿茲海默症治療大家的經驗，非常充實。

(三) 第三天的會議只有早上半天，分成兩個區塊，一部分是試驗主持人和研究護理師，主要聚焦在如何招募適合的受試者，以及如何給予受試者支持，並能夠讓受試者在此臨床試驗中持續維持，同時，也請兩位資深的試驗主持人分享在招募適合的受試者中的一些訣竅。中午會議結束後，我們簡單用餐之後就前往樟宜機場飛回台灣。

三、心得

本次臨床試驗的新藥為羅氏藥廠的 Trontinamab，目前在二期臨床試驗中看到清除腦部類澱粉的效果和速度比目前的藥物來得更快更好，在治療六個月的清除效果，大概相當於目前藥物一年半清除的程度。而且，造成副作用(Amyloid-Related Imaging Abnormalities, ARIA)的機率看起來與現行的藥物相比低很多。以目前二期臨床試驗的結果，造成副作用的狀況只有大概 5%左右，和目前的藥物可能高達 20%以上相比風險低很多。此藥物 ARIA 副作用比較低的原因目前認為是因為它的結構和傳統的抗類澱粉抗體不同，在藥物結構上多了一個 brainshuttle module，可以和 BBB 上面的 Transferrin Receptor (TfR1)結合後，穿過腦部的血管，比較不會造成腦部微小血管的傷害，而且，藥物由血管進入腦部的濃度會比較高。這也是目前認為它能夠清除類澱粉的效率比較好的原因。在二期臨床試驗中比較可惜是，因為此藥物在二期臨床實驗中並沒有評估病人臨床認知功能的改變，目前只看到了類澱粉快速清除的效果，這部分就有待第三期試驗的結果來證實療效了。

在目前的阿茲海默氏症藥物研究，除了傳統的認知功能評估之外，Biomarker 的評估已經佔了一個非常重要的角色。腦部類澱粉正子掃描，已經是每個臨床試驗必要的一項檢查，我們也可以藉由這個檢查看到類澱粉清除的狀態。目前血液中的生物標記也快速發展中，在第一個第三期臨床試驗中，也會藉由血液中的生物標記來評估病人的狀況和療效。在整個會議過程中，除了可以用傳統的方式直接問問題之外，還可以藉由一個手機的 app，線上即時地輸入文字的問題來請 speaker 回答。整個會議的進行時間掌握非常有效率，可以讓大家的問題都得到很好的釐清。

在資深的試驗主持人分享在招募適合的受試者中的一些訣竅中，北榮的傅中玲主任分享了神經科醫師在照顧失智症的病患和家屬時需要花很多時間在維持醫病中間互信的關係，在之前沒有有效治療的情況下，我們陪着病人和家屬，順利地走過這段病程，維持最好的生活品質。在這樣互信的過程中，如果有新的臨床試驗，家屬和病人會比較有信心，相信我們可以很好地照顧他們，一起來克服這個疾病。另外一位來自澳洲的試驗主持人，分享了在澳洲的臨床試驗醫學中心和周邊地區診所的轉診合作聯絡網，可以有效率地增加臨床試驗受試者招募的速度。這個也是目前我們在臺灣比較缺乏的。我們也許可以邀請診所的醫師一起加入臨床試驗，擔任 sub-I 的角色，可以轉介病人到醫學中心來進行收案。另外一部分在臨床心理師評估的訓練中，宛靜心理師參加之後，也認為學習到很多不同的評估工具使用的時機。

最後，阿茲海默氏症未來的臨床試驗將延伸至無症狀但是腦部有類澱粉斑塊堆積的臨床前期個案，將不會侷限在有症狀之初期病患，這將是一個在治療上非常重大的轉變，本科目前已經有相關的試驗案在討論中。

四、建議事項

- (一) 固定的研究護理師協助阿茲海默症相關臨床試驗：阿茲海默症的臨床試驗和其他疾病的臨床試驗比較不一樣，涉及大量 biomarker 和評估問卷，研究護理師需要熟悉這個疾病的評估問卷和方式，除了影像上的評估之外，需要用很多問卷來評估受試者的認知功能和情緒等等，建議臨床試驗中心可和失智症中心合作訓練或指派特定幾位熟悉這個疾病的研究護理師協助未來阿茲海默症的臨床試驗。

- (二) 支持放射線和核醫科持續精進腦部影像流程：影像的評估在阿茲海默症的臨床試驗中佔有很重要的角色，希望持續支持放射線和核醫科能持續精進影像處理的流程和方式。
- (三) 限制失智症專長醫師門診人數，建立與受試者及家屬的長期信任機制：“醫病間的信任累積”是照顧失智症病人和未來成功招募的重要基礎，在失智症專長醫師的門診和追蹤中，需要有時間衛教對家屬提供額外支持，讓其感受團隊的陪伴與專業，目前常因為人數太多，無法滿足這些需求。
- (四) 鼓勵臨床心理師參加臨床試驗並將最新的臨床試驗內容內化為團隊教育與臨床應用：心理師參加臨床試驗可以學習到最新的評估工具使用的時機和方式，也能瞭解最新的阿茲海默症的治療方法，本次會議提供新世代抗類澱粉抗體的最新資訊可以提供給病人及家屬另一個可能的選項。

五、 附錄：無