

輔助診斷阿茲海默症之檢測試劑發展現況及上市法規考量

林奕萱¹

前言

依據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)在 2021 年公布的「公共衛生健康應對失智症之全球現況報告」(Global status report on the public health response to dementia)，2021 年時預估全球有將近 5 千 7 百萬名失智症(Dementia)患者，並且預計在 2050 年將成長至 1 億 3 千 9 百萬人，該報告亦指出隨著人口成長及高齡化社會影響，過去 20 年間因罹患失智症導致死亡的人數大幅上升，失智症已被統計為全球前十大主要死亡原因之一。^[1]失智症並非單一疾病，而是指病患表現某些症狀的一種症候群，像是記憶力衰退、影響到日常生活的認知功能下降、行為改變等，而在失智症患者中，大約有 60%至 80%案例是由阿茲海默症(Alzheimer's disease, AD)所引起。目前各界雖然對於阿茲海默症的確切成因，仍尚未定論，但臨床上普遍認為是患者腦內的異常蛋白質堆疊造成神經細胞損傷，進而衍變成進行性(progressive)且不可逆的神經退化性疾病。^[2]13 根據台灣衛福部 2024 年 3 月公告的「全國社區失智症流行病學調查」結果，全國社區 65 歲以上長者失智症盛行率約 7.99%，依據國家發展委員會的中華民國人口推估資料推估，未來可能的失智症人口數與盛行率皆有逐年攀升的趨勢。推估到民國 130 年時，65 歲以上失智症人口數可能趨近 68 萬人。調查結果亦顯示在造成失智症的類型分布之中，阿茲海默症病患將占超過一半(56.88%)以上的人口數^[3]，在面對未來急速增加的失智症人口壓力下，能夠及早確診病症並進行治療處置的需求，也相對增加。因此本文將以造成絕大多數失智症病患主要病灶-阿茲海默症為研析對象，探討用於輔助診斷阿茲海默症的檢測試劑發展現況以及上市法規考量。

¹財團法人醫藥品查驗中心 醫療器材組

阿茲海默症診斷標準的發展歷程

● 1984 年 NINCDS- ADRDA 診斷標準

在臨床上，阿茲海默症並非仰賴單一檢驗結果進行診斷，主要基於患者症狀表現、神經心理學測試、影像學檢查、實驗室檢測等結果，由醫師針對病史、症狀和測試結果進行綜合性評估。診斷標準最早可追溯至 1984 年，由美國神經疾病與中風研究院(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINCDS)和歐洲阿茲海默症及相關疾病學會(Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, ADRDA)共同制訂，主要透過神經心理測試確認記憶力衰退、認知功能障礙等症狀，同時須排除系統性或其他腦部疾病^[4]。此診斷方法是建立在患者出現失智症狀之後，才能夠進行評估，然而患者腦部通常在發病之前就已經開始發生病理變化。

● 2011 年 NIA-AA 診斷標準

2011 年美國國家老年研究院(National Institute on Aging, NIA)和阿茲海默症學會(Alzheimer's Association, AA)聯合發表新的診斷標準與建議，除了以神經心理學測試評估患者症狀之外，首次納入腦部影像學及生物標記表現做為輔助診斷之參考，主要以過去文獻中研究最廣泛的乙型類澱粉蛋白(amyloid beta protein, A β)斑塊沉積及腦部神經退化相關的生物標記為基礎，反映不同進程的阿茲海默症病理變化。在 A β 斑塊沉積方面，以定量檢測腦脊髓液(CSF)中 A β 42 濃度變化，以及正子攝影(PET)影像顯示腦內 A β 異常堆積現象作為指標；在腦部神經退化方面，則是分別透過定量檢測腦脊髓液(CSF)中與神經細胞損傷相關的 Tau 蛋白濃度變化、氟化去氧葡萄糖正子造影(FDG-PET)檢查腦部葡萄糖代謝，間接評估神經突觸功能狀態，以及功能性核磁造影(fMRI)觀察腦部萎縮影像，綜合評估患者腦部神經退化狀況。依照前述生物標記檢測結果，可以將阿茲海默症區分為臨床前階段(可細分第 1 至 3 期)、輕度認知障礙階段(MCI)及失智共三個階段。此版 NIA-AA 診斷標準仍以臨床症狀為主，以生物標記 (CSF 檢查、PET 影像、MRI 影像等) 輔助支持與提高臨床診斷結果之確定性，但非臨床診斷上之核心考量。^{[5][6]}

● 2018 年 NIA-AA 診斷標準

在 2011 年發布 NIA-AA 診斷標準之後，由於持續累積之科學證據及研究成果皆顯示，阿茲海默症患者之認知衰退為連續性變化的過程，因此所有生物標記的表現理應從症狀出現之前，即開始持續發生變化。另外，許多研究結果亦指出佐證腦部神經退化的 FDG-PET 或 fMRI 檢查之影像結果，實際上屬於腦部發生損傷的非特異性指標，理由是不單只有阿茲海默症患者的檢測結果會出現異常，其他病因(例如：腦血管損傷)亦可造成相同結果。因此 NIA-AA 工作小組於 2018 年再度更新診斷標準與建議，重新對阿茲海默症進行定義及分期，核心定義從原本臨床上症候群轉為生物學概念(biological construct)，也就是說病患是否罹患阿茲海默症主要由生物標記決定，而非等到臨床上觀察到失智或 3 認知障礙症狀出現才確認，提出一套以生物標記為核心的 AT(N)系統及 6 階段臨床分期。首先 AT(N)系統架構如表一所示，強調生物標記與認知狀態的獨立性。在生物標記分類部分，A 類別代表腦內具有 A β 堆積或相關病理狀態(Aggregated A β or associated pathologic state)，包含 CSF 中 A β 42 或 A β 42/A β 40 表現、類澱粉蛋白 PET 影像；T 類別代表腦內 Tau 蛋白堆積(神經纖維纏結)或相關病理狀態(Aggregated tau (neurofibrillary tangles) or associated pathologic state)，包含 CSF 中磷酸化 Tau 蛋白濃度、Tau 蛋白 PET；N 類別則代表腦神經退化或損傷(Neurodegeneration or neuronal injury)，包含 fMRI、FDG-PET、CSF 中 total Tau 蛋白濃度，只要該類別內其中一個生物標記呈現相關病理變化，則視為該類別呈現陽性(+)。根據此份診斷標準所提出建議，只要 A 分類(A β 堆積或相關病理狀態)呈現陽性，不論患者是否有臨床症狀都會被視為阿茲海默症連續體(Alzheimer's continuum)變化(表一)。在臨床症狀分期部分，雖然保留 2011 年診斷標準所提出三個認知症狀臨床分期(分別為認知正常、輕度認知障礙及失智階段)，但也重新定義此分期主要代表患者認知受損的嚴重程度，具有相同生物標記表現的患者，也可能分別處於不同認知症狀階段，同時也無法百分之百確定其認知障礙症狀是由阿茲海默症引起，保留可能是其他潛在共病(comorbidities)因素導致的可能性。除此之外，新版標準為了因應未來臨床試驗可能需要合適阿茲海默症受試者，因此針對阿茲海默症連續體患者(A 類別呈現陽性)

提出新的數字化臨床分期(Numeric Clinical Staging)·透過評估認知障礙症狀表現及症狀嚴重程度·再依照生物標記表現·將原本認知症狀臨床分期再細分為六階段(Stage1~2: 認知正常階段; Stage 3: 輕度認知障礙期; Stage 4~6: 失智階段)。此臨床分期階段之設計概念·乃有意與美國 FDA 所建議早期阿茲海默症治療藥物開發分期架構相近·希望亦可適用於介入性臨床試驗之試驗設計·有助疾病早期臨床試驗之規劃與執行·惟此份標準也明確說明僅做為研究用途 (Research Framework)·目標是讓未來在進行阿茲海默症相關研究時·受試者的納入與疾病分級條件能更為一致。^[7]

表一、2018 年 NIA-AA 診斷標準中，生物標記表現與認知症狀分期的對應性

生物標記表現		認知正常	輕度認知障礙	失智
正常	A-T-(N)-	生物標記及認知正常	生物標記正常·有輕度認知障礙表現	生物標記正常·表現失智症狀
阿茲海默症連續體 (Alzheimer's continuum)	A+T-(N)-	臨床前阿茲海默症病理變化	阿茲海默症病理變化·有輕微認知障礙表現	阿茲海默症病理變化·表現失智症狀
	A+T+(N)-	臨床前阿茲海默症	阿茲海默症·有輕度認知障礙表現	阿茲海默症·表現失智症狀
	A+T+(N)+			
	A+T-(N)+	阿茲海默症及伴隨疑似非阿茲海默症病理變化	阿茲海默症及伴隨疑似非阿茲海默症病理變化·有輕微認知障礙表現	阿茲海默症及伴隨疑似非阿茲海默症病理變化·表現失智症狀
疑似非阿茲海默症病理 (Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology, SNAP)	A-T+(N)-	非阿茲海默病理變化	非阿茲海默病理變化·有輕度認知障礙表現	非阿茲海默病理變化·表現失智症狀
	A-T-(N)+			
	A-T+(N)+			

註: A 代表腦內具有 A β 堆積或相關病理狀態; T 代表腦內 Tau 蛋白堆積或相關病理狀態; N 代表腦神經退化或損傷。

● 2024 年 NIA-AA 診斷標準

在更多臨床實證結果的累積之下，NIA-AA 工作小組延續 2018 年版本的阿茲海默症診斷標準，在 2024 年重新發布改版的診斷標準。此次改版的主要原因源自於以下三點：(1)利用血液中生物標記輔助疾病診斷的準確性已被部分研究證實、(2)第一個宣稱可減緩阿茲海默症病程的標靶治療藥物取得美國 FDA 上市許可、(3)原本 AT(N)系統中的影像學及 CSF 檢測在某些情況下和血液生物標記具可換性。基於前述原因，2024 年版本的診斷標準將血液學生物標記的表現納入 AT(N)系統，把原本的 AT 分類視為核心生物標記(core biomarker)，並分為兩個類別(核心 1 和核心 2)，同時在 N 類別中新增 CSF 或血漿中神經纖維輕鏈(Neurofilament light chain, NfL)濃度變化，作為可用於反映腦神經退化或損傷的生物標記，並新增發炎/免疫機制(I)、 α -突觸核蛋白病(S)和血管性腦損傷(V)等三個類別，分別代表阿茲海默症發病機制相關或患有共病症狀時可能出現的非特異性標記，若患者表現核心 1 生物標記(類澱粉蛋白 PET 影像、CSF A β 42/A β 40、CSF pTau 181/A β 42、CSF t-Tau/A β 42 或血漿檢測)將被視為阿茲海默症患者，而核心 2 生物標記的表現(Tau 蛋白病變相關的 Tau 片段，如：p-Tau205、非磷酸化中區 Tau 片段、Tau 蛋白 PET)以及新版標準中新增的生物標記類別(I、S、V)雖然不能作為阿茲海默症的單獨診斷依據，但可以用於輔助評估疾病嚴重程度及病程進展速度，更能夠呈現阿茲海默症中腦內出現發炎反應、血管損傷或突觸功能異常的病理狀態，以作為疾病預後及治療決策的參考依據之一。^[8]綜合而言，此份 2024 年公告的新版標準與過去公告標準建議最大不同之處在於：隨著研究成果的積累，阿茲海默症病理特徵以及症狀表現相關的生物標記日漸多樣化，更能夠反映患者的真實病理狀態，且血液檢測結果之準確性經確認與已核准腦脊髓液檢測具等同性，可以做為單獨輔助診斷阿茲海默症之參考依據，考量與以往的腦部影像學檢查和腦脊髓液檢測相較，血液檢測相對屬於一種較低侵入性且更快速的檢測方法，因此，國內外學研業界也在近年間致力發展用於檢測阿茲海默症患者血液中相關生物標記的體外診斷檢測，幫助患者在發病初期可及早被診斷，並及時獲得有效的治療處置。

阿茲海默症檢測試劑的目前上市現況

從前文可知，隨著阿茲海默症相關生物標記的開發與檢測技術的進步，目前普遍將阿茲海默症視為一種在臨床症狀出現前就已開始發展的「生物學疾病」，其中乙型類澱粉蛋白(A β)，為前驅蛋白(amyloid precursor protein, APP)經酵素切割後的產物 A β 40 及 A β 42，而 A β 42 特別容易異常堆積在腦部形成類澱粉沉積，又稱斑塊(plaque)，可能干擾神經突觸傳遞與可塑性，進而影響記憶形成，因此被認定疾病發展的早期關鍵事件，然而隨著累積更多研究結果，顯示類澱粉沉積並不足以解釋所有臨床症狀，可能只是其中致病機轉之一。除了腦內類澱粉蛋白斑塊之外，研究亦發現與臨床病狀嚴重度更密切相關的是 Tau 蛋白異常變化，在正常生理情況下，Tau 蛋白原本負責結合與穩定神經元軸突之微管結構，維持軸突傳遞神經訊號功能，而阿茲海默症患者腦內神經細胞中 Tau 蛋白有過度磷酸化情況，導致其從微管上脫離並聚集成神經纖維纏結(neurofibrillary tangles)，這些病理變化首先出現在內側顳葉與海馬迴區域，隨著疾病進展向大腦皮質擴散，與類澱粉蛋白堆積相比，異常 Tau 蛋白分布與神經元死亡、腦部萎縮及認知功能惡化之間更具相關性^[9]，目前針對阿茲海默症的相關研究與臨床檢測仍主要著重於偵測這兩種蛋白質之異常變化。

由於阿茲海默症患者腦部病理變化特徵與疾病的治療處置和臨床診斷息息相關，近年來已逐漸將阿茲海默症病理相關生物標記整合至臨床實務中，用以輔助醫師進行診斷與治療決策。目前临床上普遍仍將類澱粉蛋白 PET 影像結果視為可以驗證其它生物標記表現的黃金標準，然而 PET 影像學檢查成本費用較高昂，且使患者暴露於輻射環境，因此使用上仍有所限制^[9,11]。美國 FDA 在 2012 年核准可檢測腦部類澱粉蛋白分布的 PET 影像顯影劑(Amyvid)，用於輔助評估認知異常病患是否罹患阿茲海默症，並於 2025 年 6 月核准 Amyvid 用於輔助選擇適用於類澱粉蛋白標靶藥品(amyloid beta-directed therapy)的患者。另外亦於 2020 年核准用於評估認知障礙成人患者是否患有阿茲海默症的 PET 影像顯影劑(Tauvid)，檢測腦內 Tau 蛋白神經纖維纏結的密度及分布，輔助醫師評估疑似患有阿茲海默症患者，但不適用於評估慢性創傷性腦病變(Chronic traumatic encephalopathy, CTE) 患者。台灣衛福部食藥署也在 2018 年時核准吉晟生

技的腦立晰注射劑(部藥製 R00036 號)，做為腦部 PET 影像顯影劑，以估計乙型類澱粉蛋白斑塊的密度。

臨床上也可透過檢測患者體液中生物標記表現，反映大腦之生物指標變化，最早源自於美國 FDA 在 2022 年核准 Fujirebio 公司的 Lumipulse G β -Amyloid Ratio (1-42/1-40) 化學冷光免疫檢測試劑(DEN200072)，可用於定量檢測並計算 55 歲以上出現認知障礙患者腦脊髓液中的 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值，其檢測結果與類澱粉蛋白 PET 影像結果具一致性，若為陰性結果，則顯示患者的認知障礙症狀之起因於阿茲海默症的可能性較低；若為陽性結果，則不代表患者確診為阿茲海默症，因此不適用於篩檢或獨立診斷使用。^[12]。近期美國 FDA 分別在 2022 及 2023 年，核准 Roche Diagnostics 的 Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II, Elecsys Phospho-Tau 181P CSF (K221842) 以及 Elecsys β -Amyloid (1-42) CSF II, Elecsys Total-Tau CSF (K231348)，利用電化學冷光免疫方法分別定量 $A\beta_{42}/p\text{Tau}181$ 和 $A\beta_{42}/\text{total Tau}$ 的比值，其預期用途及適用病患族群與前述產品皆相同^{[13][14]}，其中 Roche Diagnostics 的 Elecsys assay 亦分別於 2023 及 2024 年取得我國醫療器材許可證。值得注意的是，現行已核准檢測患者 CSF 中 $A\beta$ 及 Tau 蛋白之檢測方法，皆未宣稱可作為阿茲海默症的獨立診斷依據，仍須要合併其他臨床資訊進行綜合評估，此類產品上市目的在於增加臨床醫師選擇評估工具選項。

取病人 CSF 作檢測雖然可以同時檢測多種生物標記，且成本費用相較於 PET 影像檢查低，但患者必須經由腰椎穿刺才能取得檢體，侵入性的檢測流程可能導致病患接受檢查的意願降低，因此低成本且低侵入式的體外檢測是目前學研業界發展的目標，加上 2024 年 NIA-AA 診斷標準，將血液生物標記納入阿茲海默症診斷依據之一，美國 FDA 已於 2025 年 5 月核准第一個檢測阿茲海默症之血液生物標記的化學冷光免疫檢測試劑，為 Fujirebio 公司的 Lumipulse G pTau217/ β -Amyloid 1-42 Plasma Ratio (K242706)，檢測 50 歲以上表現認知衰退症狀患者血漿中 pTau217/ $A\beta_{42}$ 比值，輔助醫師評估患者是否可能具有類澱粉蛋白病理特徵，但檢測結果仍須搭配病患臨床資訊進行綜合評估，並不可作為疾病篩檢或獨立診斷工具^[15]。美國 FDA 在同年 10 月核准可用於定量檢測 55 歲以上具有認知衰退病症患者血液中 pTau181 含量的檢測試劑組

(K252163)·輔助醫師評估患者是否可能有類澱粉蛋白的病理變化^[16]。相較於美國 FDA 直至 2025 年才核准這類血液檢測阿茲海默症診斷試劑產品，我國則於 2020 年時已核准 3 個由磁量生技開發的 Tau 蛋白、乙型澱粉樣蛋白 1-42 (A β 1-42)及乙型澱粉樣蛋白 1-40 (A β 1-40)免疫磁減量檢測試劑組(衛部醫器製字第 006748 006749、006750 號)，利用表面帶有抗體的奈米磁珠，捕捉血漿中目標蛋白質(生物標記)，當與目標蛋白質結合磁珠數量增加時，將導致磁導率下降，進而推估目標蛋白質(生物標記)表現量，預期可做為臨床診斷阿茲海默症的參考資料之一。

除了目前已取得醫療器材上市許可的產品之外，在美國亦有許多公司開發的血液檢測是先以實驗室自行開發檢測(LDTs)提供服務(如表二所示)，例如：C2N Diagnostics 的 PrecivityAD2 blood test，以液相層析質譜儀(LC-MS)定量輕度失智患者血漿中 A β 42/A β 40 比值及 p-tau217/np-tau217 比值，搭配其他檢查結果評估患者是否罹患阿茲海默症之可能性。Quanterix Corporation 的 Simoa® phospho-Tau 217 (p-Tau 217) blood test，利用高靈敏性的單分子分析方法(single-molecule assay)檢測血漿中 p-Tau217 濃度，幫助醫師評估患者是否需要再進一步進行診斷或確認有阿茲海默症病理表現，此項檢測亦於 2024 年取得美國突破性醫療器材(Breakthrough Device)資格。另外，Lucent Diagnostics 開發的 LucentAD Complete 除了利用高靈敏性單分子分析方法檢測血漿中 A β 42/A β 40 比值、p-tau217 濃度之外，同時也定量神經損傷相關生物指標，包含神經纖維輕鏈(Neurofilament light chain, NfL)以及膠狀纖維酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein, GFAP)。綜合前述所有生物指標結果經計算分析，得到可能有阿茲海默症病理變化之風險數值，輔助醫師評估患者罹患阿茲海默症之可能性。^{[17][18]}由此可見，隨著研究成果的累積，與阿茲海默症罹患風險相關的血液生物標記持續增加，預期未來透過同時檢測多種生物標記表現，提升檢測結果之準確度及可靠性。

表二、美國以實驗室自行開發檢測方法提供服務的阿茲海默症血液學生物標記

研發單位	檢測方法	技術原理	生物標記
ARUP Laboratories	Phosphorylated tau 217	化學冷光免疫學法	pTau217
Neurocode	Plasma Phosphorylated Tau 217 (p-Tau 217)	單分子分析方法 (single-molecule assay)	pTau217
C2N Diagnostics	PrecivityAD®	Liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS)	Aβ42/Aβ40 及 ApoE isoform · 計算 Amyloid Probability Score (APS)
	PrecivityAD2™ blood test	LC-MS	Aβ42/Aβ40 及 p-Tau217/np-Tau217 (%pTau217) · 計算 Amyloid Probability Score 2 (APS2)
Quest Diagnostics	AD-Detect®	LC-MS、LC-MS/MS、Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA)	Aβ42/Aβ40、ApoE isoform、p-Tau217
Lucent Diagnostics	LucentAD Complete	單分子分析方法	p-Tau 217、Aβ42/Aβ40、NfL 和 GFAP，並計算風險分數

阿茲海默症檢測試劑的上市法規考量

一、醫療器材風險等級

目前美國 FDA 已核准用於檢測患者 CSF 或血液檢體中阿茲海默症相關生物標記的體外診斷醫療器材，分別歸類為「21CFR 866.5840 Alzheimer's Disease Pathology Assessment Test」，產品代碼(product code)為 QSE 和 SET (如表三所示)，風險等級皆屬於 Class 2 device(中風險)，因此若欲上市產品之預期用途宣稱

符合前述 product code 的定義，未來向美國 FDA 申請上市許可時應遵循 510(k) 上市途徑，須符合特殊控制(special control)規範並與已上市比對品(predicate device)進行實質等同性比對(substantial equivalence)。與美國不同的是，我國衛福部食藥署目前尚未針對輔助診斷阿茲海默症的檢測試劑公告相應分類品項，現行已核准的產品皆歸類為「C.9999 其他」，並以最高風險第三等級醫療器材進行列管。綜上而言，若產品預期用於檢測患者 CSF 或血液檢體中的生物標記，並宣稱可作為輔助診斷具認知障礙症狀患者是否為阿茲海默症的參考依據之一，不做為預測失智症病程、監控藥物治療效果或獨立診斷工具用途，目前在美國及台灣被歸類為中高風險等級醫療器材，向主管機關申請上市許可時皆須提供相關確效資料以佐證產品的安全性及有效性。

表三、21CFR 866.5840 Alzheimer's Disease Pathology Assessment Test

法規代碼	866.5840 Alzheimer's disease pathology assessment test.	
鑑別	一種體外檢測 (In vitro diagnostic device) · 適用於已出現認知障礙，且正評估其原因是否為阿茲海默症(AD)或其他疾病的患者。用以決定患者是否會經由正子斷層掃描 (PET) 發現 - 類澱粉斑塊 (Amyloid plaques) 或神經原纖維纏結 (Neurofibrillary tangles) 的陽性結果。	
產品代碼	QSE	SET
測試方法	ELISA assay	Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) 或 chemiluminescent enzyme immunoassays (CLEIA)
檢體類型	CSF · 或其他檢體類型	人類血液檢體
風險等級	2	2
上市途徑	510(k)	510(k)

二、產品安全有效性考量

由於這類型產品在宣稱使用情境下對於使用者及患者可能造成的風險危害，主要是無法正確判讀檢測結果，或試劑組提供的檢測結果有誤時所造成的偽陽性或偽陰性結果，可能因此導致患者不必要的焦慮或延誤後續治療處置，因此美國 FDA 針

對「21CFR 866.5840 Alzheimer's Disease Pathology Assessment Test」公開特殊控制要求，建議須評估下列項目以降低前述產品可能造成的風險危害^[19]：

(一) 設計驗證與確效

應驗證並詳細說明產品的分析性能表現(analytical performance)，包含準確性、精密度、線性、干擾因子、交叉反應、偵測極限、樣本與試劑安定性、鉤狀反應(若適用)等，若產品宣稱可以同時檢測多個分析物，則應針對所有待測目標物執行前述驗證。

(二) 臨床效能表現

應評估產品用於宣稱適用病患族群的臨床效能，在規劃臨床研究時須制定合適的受試者納入和排除條件，如：取得檢體進行檢測與接受 PET 影像檢查所間隔的時間、神經心理學評估狀況、罹患阿茲海默症風險相關的載脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 基因型、教育程度等，若是選擇使用庫存檢體(banked specimen)進行評估，則亦應有檢體儲存環境條件與儲存時間的相關紀錄，並應有相應的科學證據來支持庫存檢體的安定性，而在執行臨床研究的過程中，應選擇已核准上市的 PET 放射顯影劑來取得患者腦部 PET 影像，且使用者必須在操作過程與判讀檢測結果時，對於病患疾病狀態及 PET 影像結果保持盲性，方能確保臨床研究結果足以驗證產品欲宣稱的效能表現。

(三) 標籤標示(Labeling)

標籤標示內容應該敘明待測分析物(如：阿茲海默症病理變化相關生物標記)、適用的檢體類型、輸出結果所代表臨床意義、預期用途及適用病患族群、安全有效性驗證總結摘要等，並清楚說明產品使用上的限制，包含：(1)產品所提供結果須搭配其他檢測工具或臨床資訊進行評估，不可宣稱做為獨立診斷工具；(2)現有的安全有效性資料無法支持產品用於預測失智症或其他神經疾病的發展期程，亦不能做為患者進行治療時的療效監控工具；(3)陽性結果僅能代表患者的腦部可能有類澱粉斑塊或神經纖維繞結的表現，但不代表確診阿茲海默症。

綜合討論與建議

在高齡化人口加速成長與失智症盛行率持續攀升的趨勢下，由於阿茲海默症作為失智症最主要成因之一，能夠即早偵測患者病理特徵並開始治療的臨床需求提升，特別是血液生物標記的崛起，將原本高成本的放射影像學檢查走向低侵入性且患者可及性高的體液檢測。而快速推動檢測方法改變之幕後推動者，實為將血液生物標記納入為診斷參考依據之 2024 年阿茲海默症診斷標準。而阿茲海默症之診斷核心變化亦可在診斷標準歷年改版中顯現，由原本 1984 年以臨床症狀與神經心理評估患者，稱為「臨床症狀出現後的鑑別」，於 2011 年納入生物標記作為「支持性證據」，於 2018 年轉變為以 AT(N) 架構對阿茲海默症患者進行「腦部病理變化的識別」，最後於 2024 年將血液生物標記納入為診斷參考依據。由此可見，經由數年不斷積累的科學證據、臨床實證與新興治療藥物共同促成以生物標記為導向的臨床處置流程。

就產品與市場面而言，雖然目前臨床上仍普遍將類澱粉蛋白 PET 影像作為驗證其他生物標記的黃金標準，但考量成本與可近性的條件情況下，讓 CSF 檢測成為兼顧準確度與低成本的替代方案，然而其侵入性腰椎穿刺的檢測方式仍然限制其普及性，凸顯血液檢測的價值。依據現階段已核准產品，美國 FDA 目前將輔助診斷阿茲海默症的體外檢測試劑組歸類為 Class 2 device，須遵循 510(k) 上市途徑並符合特殊控制的要求；反觀台灣目前則尚未建立相對應的法規分類分級，現行已上市產品皆歸類為「C.9999 其他」分類品項，但以最高風險等級醫療器材進行列管。因此，業者在面對未來申請上市許可時建議可規劃評估下列事項：

- 由於不同宣稱用途可能造成的臨床使用情境風險不同，應優先確定產品的宣稱用途及適用病患族群，以規劃合適的上市途徑。
- 若產品的檢測定位為輔助評估阿茲海默症的病理變化，且不可做為單獨確診、病程預測與藥物療效監控的用途，則其產品開發時的風險控管重點在於降低偽陽性或偽陰性結果所致的錯誤分流與延誤治療。
- 在產品設計開發的驗證與確效內容中應涵蓋臨床前分析性能(如：準確性、精密度、

線性、干擾/交叉反應、偵測極限、安定性等)、臨床效能(如：受試者納入和排除條件、對照組選擇、盲性設計、庫存檢體安定性證據等)與標籤標示(如：適用族群、檢體類型、臨床意義與使用限制等)。

綜上而言，隨著血液生物標記納入最新版的診斷標準中，阿茲海默症輔助診斷檢測試劑的技術成熟度與法規管理模式正逐步進展，因此主管機關、臨床端與產業端應即早在血液檢測與既有 CSF 檢測及 PET 影像結果之間的可互換性取得共識，業者也應明確界定檢測方法的適用族群(如：有認知衰退症狀患者而非一般人群篩檢)，以及將檢測結果應用融入真實世界的臨床流程中，才能提升早期診療效率並降低社會照護負擔，亦同時回應高齡化社會下迫切的公共衛生需求。

參考文獻

1. Alzheimer's Association, What is Alzheimer's Disease? 取自阿茲海默症協會分享：<https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers>
2. World Health Organization (WHO), Global status report on the public health response to dementia, issued on Sep.1 2021
3. 衛福部長期照顧司，臺灣社區失智症流行病學調查結果，2024 年 3 月 21 日，擷取自衛福部焦點新聞：<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-78102-1.html>
4. McKhann G, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 34(7):939-44, 1984
5. Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 7(3):280-92, 2011
6. Croisile B, et al. The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for

- Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia. *Rev Neurol (Paris)*. 168(6-7):471-82, 2012
7. Jack CR Jr, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 14(4):535-562. 2018
 8. Jack CR Jr, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement*. 20(8):5143-5169. 2024
 9. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*. 179(2):312-339, 2019
 10. Tanner JA, Schindler SE. Selection and interpretation of biomarker tests for Alzheimer disease. *Practical Neurology (US)* 24(5):24-27, 2025
 11. 迎戰阿茲海默症?台灣療法/檢測勇闖創新賽道 · 環球生技月刊 Vol.125 · 2025-04
 12. DEN200072 Decision summary, US FDA, Decision date: 2022/05/04
 13. K221842 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2022/12/07
 14. K231348 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2023/06/05
 15. K242706 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2025/05/16
 16. K252163 510(k) summary, US FDA, Decision date: 2025/10/08
 17. Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease, The Alzheimer's Blood Test Performance Database, from: <https://alzdiagnostichub.org/about-us/>
 18. Quanterix Granted Breakthrough Device Designation from U.S. FDA for Blood-Based p-Tau 217 Test for Alzheimer's Disease, posted on March 4, 2024, from: https://www.quanterix.com/news-media-center/press-releases/quanterix-granted-breakthrough-device-designation-from-u-s-fda-for-blood-based-p-tau-217-test-for-alzheimers-disease/?utm_source=chatgpt.com
 19. DEN200072 Classification order, US FDA, Decision date: 2022/05/04