

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：邱仲峯

總編輯：陳必立

執行編輯：石丹萍

電話：27372181-8136


地址：台北市吳興街 252 號


中華民國一百一十年十月一日 出刊

第 94 期

本期內容： Metformin 的多效作用 (Pleiotropic Effects of Metformin)/

王莉萱 藥師

 臺灣現有 COVID-19 疫苗介紹 (2021.10.05 更新)/ 蔡佳珊 藥師

 骨質疏鬆症新藥介紹 - Evenity® 益穩挺注射液 (Romosozumab) /

黃靖蓉 藥師



Metformin 的多效作用 (Pleiotropic Effects of Metformin)

王莉萱 藥師

前言

Metformin (MTF) 是屬於 1,1-dimethylbiguanide 成分，其源自豆科植物 *Galega officinalis*，自 1957 年開始作為一種抗糖尿病藥物 [1]。MTF 是一種親水性化合物，在一般生理條件下主要以帶正電荷的形式存在。MTF 是治療第 2 型糖尿病 (T2DM) 的一線抗高血糖藥物，佔確診糖尿病的 90% 以上 [2,3]。T2DM 的病因是肝臟、肌肉、脂肪組織及其他具胰島素抗性組織出現胰島素阻抗性，而導致高血糖及續發性高胰島素血症 [4]。MTF 對糖尿病患者的主要作用是降低血液中葡萄糖濃度，而使體內胰島素量下降。MTF 在肝臟中的主要作

用之一是降低糖質新生（gluconeogenesis）和減少肝糖釋出 [5-7]。與其他抗糖尿病藥物相比，MTF 僅有一些較罕見的副作用，例如低血糖、高胰島素血症、維生素 B12 缺乏、周圍神經病變或極少數情況下的乳酸酸中毒，並且與肥胖患者的糖尿病相關危險因子的相關性較小 [8-11]。胰島素與某些條件下的細胞生長促進作用有關 [12]。美國食品和藥物管理局 (FDA) 於 1994 年批准 MTF 用於 T2DM 治療。英國前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 是一項多中心、隨機、前瞻性研究，中位隨訪 (a median follow-up) 時間為 10.7 年，它在慢性高血糖管理中的重要作用及其結果得到了最好的證明。這項具有里程碑意義的臨床試驗表明，在 342 名超重/肥胖之新診斷 T2DM 的病人中，僅使用 Metformin，其結果與降血糖作用無關，顯著降低了糖尿病相關死亡、心肌梗塞、任何糖尿病相關結果 (endpoints) 和全因死亡率 (all-cause mortality)。心血管 (CV) 風險 [13]。相比之下，徹底血糖控制 (intensive glucose control) 使用 sulfonylureas 和胰島素對主要不良心血管事件 (MACE) 沒有顯著影響。最新的 ADA 2020 照護指引重申了 Metformin 在 T2DM 開始治療 (initiation of therapy) 的定位，指出病患若對 Metformin 長期耐受性佳及非禁忌者，應將 Metformin 與生活型態介入 (lifestyle intervention) 相結合繼續執行 [14]。各種其他國際和國家指南也推薦使用這種藥物來控制新診斷的 T2DM 患者的高血糖。

Metformin 對葡萄糖代謝的影響

儘管進行了深入研究，但 Metformin 作用的分子機制尚未完全了解。儘管如此，迄今為止積累的知識表明它們是獨特的，並且它們的臨床和代謝作用對 T2DM 患者非常有益。簡而言之，鑑於現有證據，Metformin 與不同細胞內的多個靶點和信號通路相互作用，從而影響許多生理和病理過程，特別是與胰島素抵抗 (IR) 相關的 [15-19]。Metformin 最經典的作用是降低高血糖和減輕其臨床症狀。該藥物的作用主要是由於抑制肝糖新生 (hepatic gluconeogenesis) 導致肝葡萄糖輸出減少。Metformin 的第二個重要作用是改善胰島素信號，導致隨後骨骼肌細胞葡萄糖攝取增加 [20, 21]。目前已確定，AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 是細胞的關鍵能量傳感器以及葡萄糖、脂質和蛋白質代謝的細胞調節劑 [22]。多項研究表明，Metformin 抑制肝糖產生的作用很可能是通過 AMPK 依賴性機制和 AMPK 非依賴性機制 [23, 24] 胰島素抵抗

是 T2DM 的主要致病機制之一，Metformin 的作用旨在改善胰島素敏感性，尤其是在肝臟和肌肉中 [16, 23, 25, 26]。IR 的降低可能是由於兩種不同的機制。藥物對肝細胞胰島素敏感性的直接作用是通過激活 AMPK 發生的，導致胰島素受體表達和酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 活性增加，隨後抑製糖質新生，增加肝中糖原合成和 FFA 的 β 氧化 [16, 25, 26]。Metformin 對 IR 的間接影響可能是由於降低的糖毒性 (glucotoxicity) 和脂毒性 (lipotoxicity) [27, 28]。

Metformin 的多效作用超出葡萄糖控制

Metformin 不僅作為一種降糖藥物，而且還表現出額外的好處，包括適度的抗炎和抗氧化作用 [29-31]。高血糖相關的炎症和氧化壓力與 IR 密切相關，所有這些異常都會影響 β 細胞，導致其分泌功能障礙和細胞凋亡增加，從而導致 T2DM 的發展和進展 [20,30, 31]。此外，研究表明，Metformin 可以輕微降低超重和肥胖人群的體重和動脈血壓 [31, 32]。它還可以改善脂質分佈以及纖溶因子 (profibrinolytic factor) 和抗血栓形成因子 (anti-thrombotic factor) 之間的平衡 [15, 33]。然而，最近顯示 Metformin 潛在抗腫瘤和抗衰老作用的研究結果引起了科學家和臨床醫生的特別關注 [17, 18, 34]。Metformin 多效作用如圖 1 所示 [35]。

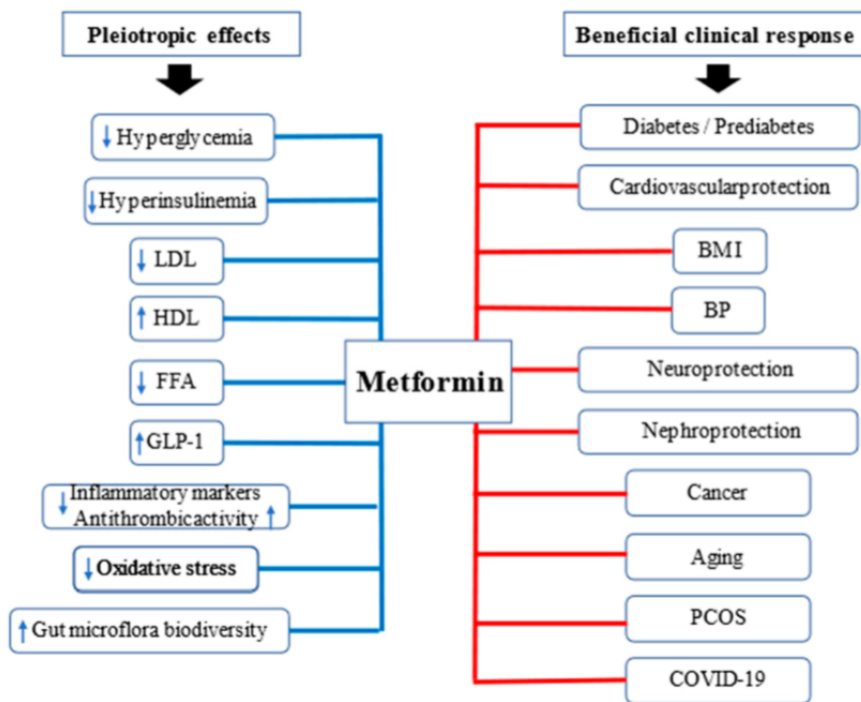


Figure 1. Clinical benefits of pleiotropic effects of metformin. Arrow-up—increase, arrow-down—decrease.

Metformin 的臨床作用

上述 Metformin 的多效活性證明了其在 T2DM 治療中的領先地位，並為使用這種特殊藥物預防和管理各種疾病開闢了新的可能性（表 1）[35]。

Table 1. The old recommendations and new possibilities for the use of metformin.

Approved to Treat	No Formal Indication (Used Off-Label)	Investigated for New Applications
T2DM	Prediabetes/obesity	Cardioprotection
	T1DM	Nephroprotection
	GDM	Cancer
	PCOS	Anti-aging
	NAFLD	COVID-19

Prediabetes

Metformin 延緩或預防糖尿病前期轉化為糖尿病的功效已在具有里程碑意義的研究 - 糖尿病預防計劃 (DPP) 中得到證實，該研究是檢驗 Metformin 用於預防糖尿病的最大隨機臨床試驗。此研究的目的是評估強化生活方式介入和服用 Metformin 二者是否可以預防或延緩糖尿病高危人群 T2DM 的發生。該試驗的結果顯示，在 2.8 年的隨訪後，與安慰劑組相比，生活方式介入組的糖尿病發病率降低了 58%，Metformin 降低了 31% [36]。

Type 1 Diabetes

Metformin 經常在 off-label 使用在 T1DM 病患，Metformin 與胰島素併用，因為已經觀察到它可以改善年輕肥胖糖尿病患者的全身和周邊 (peripheral) IR [37, 38]。因此，直到最近，使用它的基本原理主要基於在一些臨床研究中觀察到的胰島素劑量需求減少 [38]。2013/2014 年在美國進行的一項多中心臨床試驗其目的在評估將 2000 毫克/天劑量的 Metformin 加到 140 名控制不佳的 T1DM 的超重/肥胖青少年的基礎胰島素治療中，而後評估其的效果。在 6 個月的胰島素加 Metformin 治療結束時，血糖控制沒有改善，但與安慰劑相比，胰島素劑量需

求和 BMI 都有顯著降低。然而，Metformin 的使用與胃腸道不良反應的發生率顯著升高 [39]。

妊娠糖尿病 (GDM)

Metformin 與新型降糖藥相比的另一個優勢是其越來越多地用於治療妊娠期葡萄糖代謝紊亂 [40]。這是因為大量臨床研究的結果表明，Metformin 是妊娠期糖尿病和 T2DM 婦女的有效、安全和廉價的選擇，並可能改善孕產婦和圍產期的結果 (perinatal outcome) [40-42]。Metformin 被歸類為妊娠 B 類藥物，如果有臨床需要，它被認為是安全的。

多囊性卵巢症候群(PCOS)

Metformin 是唯一一種用於 PCOS 女性治療代謝紊亂的抗糖尿病藥物。該症候群通常與肥胖、IR 和高胰島素血症以及其他生殖和代謝紊亂有關 [151,152]。Metformin 可增加標的器官 (target organs) 的胰島素敏感性，可以在一定程度上調整這些異常，降低葡萄糖耐受不良的風險，降低雄激素水平，控制 PCOS 女性的月經週期。

非酒精性脂肪肝 (NAFLD)

很大比例的 T2DM 患者也患有 NAFLD，因為這兩種疾病都與肥胖密切相關，並且都是心血管重大事件的獨立經典危險因素。在臨床前研究中，Metformin 已被證明可以改善 NASH 並減少肝細胞脂質合成，隨後減少甘油三酯的積累 [45]。Metformin 經常被處方外給患有這種疾病的患者，因為人們認為 AMPK 的激活與多種有益作用有關，包括減少氧化壓力和肝臟炎症 [46]。

心血管保護作用

Metformin 心臟保護作用的機制是複雜和多向的 [47]。分子研究表明，Metformin 對心血管系統具有 AMPK 依賴性和非 AMPK 依賴性作用 [47]。通過恢復心肌細胞對葡萄糖的攝取

並將其代謝從脂質利用轉變為葡萄糖利用，Metformin 顯著促進了衰竭心臟中細胞線粒體呼吸和 ATP 合成的改善，並決定了心臟收縮和舒張功能的有效性 [48]。內皮細胞中由 Metformin 活化的 AMPK 可促進其完整性，刺激一氧化氮的產生並減少氧化壓力 [48, 49]。一些臨床研究表明，降低 IR 的 Metformin 可降低糖尿病慢性血管並發症的風險，並顯著降低可改變的心血管危險因素，包括高血糖和高血糖相關的炎症和氧化壓力、血小板聚集 PAI、HbA1c、血脂異常、IR、內臟肥胖和血壓 [50-52]。

腎保護作用

Metformin 腎臟保護作用的分子機制複雜且尚未完全闡明。然而，多項數據表明，AMPK 的激活和隨後線粒體生物合成的改善以及該酶在腎細胞中誘導的一系列有益作用發揮了關鍵作用 [53, 54]。這一假設得到了觀察結果的支持，表明糖尿病大鼠腎臟中 AMPK 的活性降低，Metformin 可以透過抑制氧化損傷來修復這種異常 [54]。大量臨床研究表明，Metformin 可降低胰島素抵抗並改善胰島素的細胞內信號傳導，降低糖毒性和脂毒性。因此，可以合理預期 Metformin—透過將平均 HbA1c 降低約 1.0-1.3% 並改善血脂狀況，並在 T2DM 診斷後立即實施—將降低慢性糖尿病並發症的風險，包括腎功能損害 [55]。

抗癌

目前提出了至少兩種 Metformin 可能有助於其抗癌的作用途徑。對腫瘤細胞的間接作用有 Metformin 降糖作用、減少高胰島素血症、胰島素樣生長因子-1 (IGF-1) 和 IR 相關 [56, 57]。這些變化可能透過限制癌細胞的能量（葡萄糖）補充來抑制癌細胞增殖。這種途徑，Metformin 還可以降低促炎性細胞因子的水平，並增加對癌細胞的免疫反應，兩者都可能在腫瘤發生中發揮作用 [44, 58]。目前已經提出了幾種 Metformin 直接抗癌活性的分子機制。它們包括激活腫瘤細胞中的 AMPK 或抑制：哺乳動物雷帕黴素靶標 (mTOR)、絲裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、蛋白激酶 B (Akt)、胰島素/IGF-1 軸、NFκB 通路和抑制線粒體電子傳遞鏈的複合物 1 [17, 59] 此外，據報導，Metformin 抑制上皮向間充質轉化並直接殺死幹細胞 [60]。

結論

實驗和臨床證據表明，Metformin 具有多效作用機制，因此，該藥物可降低糖尿病前期和糖尿病患者升高的血糖水平，而不會增加低血糖和體重增加的風險。此外，Metformin 可能會減少某些類型心血管疾病的發展和進展，並抑制糖尿病患者腎臟損害的進展。Metformin 也被用於治療多囊卵巢症候群，並以藥品仿單標示外使用（Off-Label Use）於 T1DM、GDM 和 NAFLD 的治療。也越來越多地嘗試使用 Metformin 預防和治療癌症以及降低糖尿病患者的死亡率。

參考文獻

1. Bailey CJ. Metformin: Historical overview. *Diabetologia* 2017; 60: 1566-1576.
2. Maruthur NM, Tseng E, Hutless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2016; 164: 740-751.
3. Garcia-Jimenez C, Gutierrez-Salmeron M, Chocarro-Calvo A, et al. From obesity to diabetes and cancer: Epidemiological links and role of therapies. *Br. J. Cancer* 2016; 114: 716-722.
4. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: The end of the beginning. *Cancer Discov.* 2012; 2: 778-790.
5. Sliwinska A, Drzewoski J. Molecular action of metformin in hepatocytes: An updated insight. *Curr. Diabetes Rev.* 2015; 11: 175-181.
6. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014; 20: 953-966.
7. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 550-554.
8. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018; 12: 51-58.
9. Lohmann AE, Liebman MF, Brien W, et al. Effects of metformin versus placebo on vitamin B12 metabolism in non-diabetic breast cancer patients in CCTG MA. 32. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017; 164: 371-378.
10. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, et al. Metformin pathways: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet. Genomics* 2012; 22: 820-827.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*

1998; 352: 854-865.

12. Landim BC, de Jesus MM, Bosque BP, et al. Stimulating effect of palmitate and insulin on cell migration and proliferation in PNT1A and PC3 prostate cells: Counteracting role of metformin. *Prostate* 2018; 78: 731-742.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of Intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
14. American Diabetes Association 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43: S98-S110.
15. Solymár M, Ivic I, Póto L, et al. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly—A meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13: e0207947.
16. Markowicz-Piasecka M, Huttunen KM, Mateusiak L, et al. Is metformin a perfect drug? Updates in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23: 2532-2550.
17. Pernicova I, Korbonits M. Metformin-Mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 143-156.
18. Piskovatska V, Stefanyshyn N, Storey KB, et al. Metformin as a geroprotector: experimental and clinical evidence. *Biogerontology* 2019; 20: 33-48.
19. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60: 1577-1585.
20. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, et al. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Investig.* 2013; 123: 2764-2772.
21. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4059-4067.
22. Lage R, Diéguez C, Vidal-Puig A, et al. AMPK: A metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends Mol. Med.* 2008; 14: 539-549.
23. An H, He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J. Endocrinol.* 2016; 228: R97-R106.
24. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. *J. Clin. Investig.* 2010; 120: 2355-2369.
25. Goldstein BJ. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90: 3G-10G.
26. Gunton JE, Delhanty PJD, Takahashi S-I, et al. Metformin rapidly increases insulin receptor activation in human liver and signals preferentially through insulin-receptor substrate-2. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 1323-1332.
27. Yazici D, Sezer H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 277-304.

28. Bergman RN, Mittelman SD. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 1998; 9: 205-221.
29. Zhao M, Li XW, Chen DZ, et al. Neuro-protective role of metformin in patients with acute stroke and type 2 diabetes mellitus via AMPK/mammalian target of rapamycin (MTOR) signaling pathway and oxidative stress. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2019; 25: 2186-2194.
30. Saisho Y. Metformin and Inflammation: Its potential beyond glucose-lowering effect. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2015; 15: 196-205.
31. Kurylowicz A, Koz'niowski K. Anti-Inflammatory strategies targeting metaflammation in type 2 diabetes. *Molecules* 2020; 25: 2224.
32. Pu R, Shi D, Gan T, et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: A meta-analysis. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020; 11: 2042018820926000.
33. Randriamboavonjy V, MannWA, Elgheznawy A, et al. Metformin reduces hyper-reactivity of platelets from patients with polycystic ovary syndrome by improving mitochondrial integrity. *Thromb. Haemost.* 2015; 114: 569-578.
34. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, et al. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2016; 27: 2184-2195.
35. **Drzewoski J**, Hanefeld M. The current and potential therapeutic use of metformin-The good old drug. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 122.
36. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes prevention program research group reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N.Engl. J. Med.* 2002; 346: 393-403.
37. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, et al. Metformin improves peripheral insulin sensitivity in youth with type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104: 3265-3278.
38. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 138-143.
39. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2241-2250.
40. Ainuddin JA, Karim N, Zaheer S, et al. Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: An active controlled, parallel-group, randomized, open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy. *J. Diabetes Res.* 2015; 2015: 325851.
41. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. MiG trial investigators metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2003-2015.
42. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): Body composition and metabolic outcomes at 7-9 Years of Age. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 2018; 6: e000456.
43. Sam S, Ehrmann DA. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of

- polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2017; 60: 1656-1661.
44. Zhao J, Liu X, Zhang W. The effect of metformin therapy for preventing gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes Off. J. Ger. Soc. Endocrinol. Ger. Diabetes Assoc.* 2020; 128: 199-205.
 45. Zhu X, Yan H, Xia M, et al. Metformin attenuates triglyceride accumulation in HepG2 cells through decreasing stearyl-coenzyme a desaturase 1 expression. *Lipids Health Dis.* 2018; 17: 114.
 46. Smith BK, Marcinko K, Desjardins EM, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Role of AMPK. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016; 311: E730-E740.
 47. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: An old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem. J.* 2015; 471: 307-322.
 48. Dziubak A, Wójcicka G, Wojtak A, et al. Metabolic effects of metformin in the failing heart. *Int. J.Mol. Sci.* 2018; 19: 2869.
 49. Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N, et al. Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 2014; 232: 156-164.
 50. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 597-609.
 51. Wulffélé MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *J. Intern. Med.* 2004; 256: 1-14.
 52. Bassols J, Martínez-Calcerrada JM, Osiniri I, et al. Effects of metformin administration on endocrine-metabolic parameters, visceral adiposity and cardiovascular risk factors in children with obesity and risk markers for metabolic syndrome: A pilot study. *PLoS ONE* 2019; 14: e0226303.
 53. De Broe ME, Kajbaf F, Lalau J-D. Renoprotective effects of metformin. *Nephron* 2018; 138: 261-274.
 54. Nasri H, Baradaran A, Ardalan MR, et al. Bright renoprotective properties of metformin: Beyond blood glucose regulatory effects. *Iran. J. Kidney Dis.* 2013; 7: 423-428.
 55. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017; 60: 1586-1593.
 56. Han Y, Li Y, He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online* 2019; 39: 332-342.
 57. Öztürk B, Gürbüz AS, Durak ZE, et al. Dipeptidyl peptidase-4 and adenosine deaminase enzyme levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35: 138-141.
 58. Abudawood, M. Diabetes and cancer: A comprehensive review. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* 2019; 24: 94.

59. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674-1685.
60. Valaee S, Yaghoobi MM, Shamsara M. Metformin inhibits gastric cancer cells metastatic traits through suppression of epithelial-mesenchymal transition in a glucose-independent manner. *PLoS ONE* 2017; 12: e0174486.



前言

COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) 疫情自去年截至今年十月五日，全球累計約兩億三千五百多例確診，已奪走約四百八十多萬人的生命¹，臺灣至今累積 16,271 確診案例、844 例死亡，而世界衛生組織(world health organization, WHO)表示疫情熱區仍分布全球，因此落實公共衛生措施與提高 COVID-19 疫苗接種率依舊是全球重要的課題。目前已經過 WHO 緊急授權使用的 COVID-19 疫苗有病毒載體(non replicating viral vector)的 Oxford/AstraZeneca, AZD1222 (以下簡稱：AZ 疫苗)、印度血清研究所的 Covishield 疫苗與嬌生疫苗；採用 mRNA 平台的有 Pfizer/BioNTech, BNT162b2(以下簡稱：輝瑞/BNT 疫苗)與 Moderna, mRNA-1273(以下簡稱：莫德納疫苗)；滅活疫苗則有國藥(Sinopharm)與科興(Sinovac)²，共計有七項。本文將就臺灣現有 COVID-19 疫苗，包含：AZ 疫苗、輝瑞/BNT 疫苗、莫德納疫苗與國產蛋白質次單元的高端疫苗做進一步更新介紹 (表一)。

表一、臺灣現有 COVID-19 疫苗

類型	病毒載體	COVID-19 mRNA Vaccines		蛋白質次單元
疫苗	AstraZeneca (AZ)	莫德納	輝瑞/BNT	高端 (under TFDA EUA)
年齡	≥ 18 歲	≥ 18 歲	≥ 12 歲	≥ 20 歲
劑次	2 劑/ 至少 8 週，間隔 10-12 週保護力較佳。	2 劑/ 至少 4 週。	2 劑/ 至少 4 週。	2 劑/ 至少 4 週。

臨床試驗中 COVID-19 疫苗效力 (vaccine efficacy)

AZ 疫苗目前約有 122 個國家緊急授權使用於 18 歲以上成人，建議接種 2 劑，2 劑至少間隔 8 週，在完整接種後可預防約 63% 有症狀之感染。研究顯示若兩劑接種間隔 10 至 12 週保護力較佳，在間隔 12 週接種第 2 劑效力約 81% (60- 91%)、預防重症的效力約 100%^{3,4}。另一個正在美國等地進行的第三期研究，受試者完成第二劑後約 63 天，顯示整體對 COVID-19 的效力約 74% (表二)⁵。

莫德納疫苗目前約有 76 個國家緊急授權使用，主要在美國、加拿大與瑞士進行第三期臨床試驗，適用年齡為 18 歲以上成人，接種 2 劑、間隔至少 4 週。研究顯示接種 2 劑後 14 天可預防約 94% 有症狀之感染，65 歲以下保護力約 95.6 %、65 歲以上長者保護力約 86.4%、預防重症比率約 100%⁶；持續追蹤約 5.3 個月，結果顯示可預防有症狀感染的效力約 93.2%、預防重症的效力約 98.2%，在完成第二劑接種後 14 天預防無症狀感染率約 63%⁷。(表二)

輝瑞/BNT 疫苗目前約有 100 個國家緊急授權使用，在多個國家進行臨床試驗，適用年齡為 12 歲以上，為目前可接種年齡層最低的疫苗。依臨床試驗設計，輝瑞/BNT 疫苗仿單建議接種間隔為 21 天，目前臺灣依衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組(ACIP)建議接種間隔至少為 4 週。根據臨床試驗追蹤 6 個月的結果，接種 2 劑輝瑞/BNT 疫苗後 7 天，在 16 歲以上族群可預防約 90-96% 有症狀之感染；12 至 15 歲青少年在試驗中疫苗組則無發生 SARS-CoV-2 感染案例。(表二)

高端新冠肺炎疫苗(MVC COVID-19 vaccine)為臺灣研發含 SARS-CoV-2 重組棘蛋白之蛋白質次單元疫苗，已通過臺灣食品藥物管理署緊急授權使用，適用年齡為 20 歲以上。第二期臨床試驗結果顯示在接種第 2 劑後第 28 天，中和抗體幾何平均效價為 662.3 (408 IU/mL), 中和抗體幾何平均效價比為 163.2, 血清反應比為 99.8%⁸；其中和抗體幾何平均效價比 95%CI(confidence interval)下限為 AZ 疫苗 3.4 倍、血清反應比 95%CI 下限 95.5%¹，未來亦將規畫進行多國多中心第三期臨床試驗。

表二、COVID-19 疫苗主要大型臨床試驗

疫苗	AstraZeneca (AZ)	莫德納	輝瑞/BNT
臨床試驗	第三期 ⁵ NCT04516746	第三期 ⁷ NCT04470427	第二/三期 ^{9,10} NCT04368728
地點	阿根廷、智利、哥倫比亞、秘魯、美國	美國	阿根廷、巴西、德國、南非、土耳其、美國
人數	32,459	30,415	16 歲以上: 44,165 ; 12-15 歲: 2264
設計	隨機 (2:1)	隨機 (1:1)	隨機 (1:1)
收入條件	18-130 歲成人 排除: 免疫不全者、有重大疾病者、已接受 COVID-19 疫苗者	18 歲以上成人 先前無 SARS-CoV-2 感染	16 歲以上/12-15 歲 先前無 SARS-CoV-2 感染
收案時間	2020/8/28-2021/1/15	2020/7/27-10/23	2020/10/15-2021/1/12
追蹤	預計追蹤 1 年	預計追蹤 2 年	6 個月
疫苗效力	<p>初步結果: 第 2 劑接種後至少 14 天(中位數約 63 天):</p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ 疫苗組 73 例感染(0.4%) vs. 對照組 130 例感染(1.5%)-經 PCR 確診 ◇ 整體疫苗效力為 74.0% (95% CI: 65.3-80.5) ◇ 預防有症狀感染為 73.7% (95% CI:65.1-80.1) ◇ 無發生重症案例 	<p>初步結果: 第 2 劑接種後約至少 14 天(中位數 183 天):</p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ 疫苗組:55 例感染(0.4%)vs. 對照組 744 例感染(5.3%) ◇ 預防有症狀感染 93.2% (95% CI: 91.0-94.8) ◇ 預防重症 98.2% (95% CI · 92.8-99.6) ◇ 預防無症狀感染 63.0% (95% CI · 56.6 -68.5) 	<p>第 2 劑接種後約至少 7 天:</p> <p>16 歲以上:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◇ 整體疫苗保護力約 91.3% (95% CI: 89.0- 93.2) ◇ 7 天至 2 個月:96.2% (95% CI, 93.3 - 98.1) ◇ 2 個月至 4 個月: 90.1% (95% CI, 86.6 - 92.9) ◇ 4 個月至 6 個月: 83.7% (95% CI, 74.7- 89.9) ◇ 預防重症為 96.7% (95% CI, 80.3-99.9) <p>12-15 歲: 疫苗組(1005 人)中 0 例感染(0%) vs.對照組(978 人)16 例感染(1.6%)</p>

真實世界的疫苗效果(vaccine effectiveness)

根據 Wesley 等人 case-control 的研究，在 2021 年 3 月 11 日至 8 月 15 日期間，收入美國 21 間醫院無免疫不全之成人，case 組為有 COVID-19 症狀而入院且 SARS-CoV-2 RT-PCR 或抗原檢測結果陽性，對照組為入院 SARS-CoV-2 RT-PCR 檢測結果陰性，分析部分接種與完

整疫苗接種後 14- 120 天與大於 120 天接種 COVID-19 疫苗預防住院的效果，結果顯示在接種 1 劑莫德納疫苗或輝瑞/BNT 疫苗後的效果分別約為 88.9%與 77.6%，若是完整接種兩劑後至少 14 天，整體預防住院效果則可提高至分別約為 93%與 88%^{11,12}(表三)。

表三、mRNA 疫苗真實世界之保護力

Vaccine/Period	有接種疫苗病人數/所有住院病人數 (%)		疫苗預防住院的效力 (95% CI)
	Case	Control	
完整接種莫德納的效力			
整個研究區間 (3/11-8/15)	54/1,517 (3.6)	422/1,321 (31.9)	93 (91-95)
完整接種後 14-120 天	36/1,499 (2.4)	345/1,244 (27.7)	93 (90-95)
完整接種後 >120 days	18/1,481 (1.2)	77/976 (7.9)	92 (87-96)
完整接種輝瑞/BNT 的效力			
整個研究區間 (3/11-8/15)	128/1,591 (8.0)	610/1,509 (40.4)	88 (85-91)
完整接種後 14-120 天	65/1,528 (4.3)	495/1,394 (35.5)	91 (88-93)
完整接種後 >120 days	63/1,526 (4.1)	115/1,014 (11.3)	77 (67-84)

根據 Bernal 等人的 case-control 研究，在英格蘭收入 2020 年 10 月至 2021 年 5 月大於 16 歲以上有接受 COVID-19 疫苗者預防有症狀感染的效果。研究發現：接種一劑疫苗，不管是輝瑞/BNT 或 AZ 疫苗，在 delta 變異株的效果約 30.7%，低於 alpha 變異株的 48.7%。接種 2 劑疫苗後對 alpha 與 delta 變異株的效果：BNT/輝瑞疫苗分別為 93.7% (95% CI, 91.6-95.3)與 88.0% (95% CI, 85.3 -90.1)、AZ 疫苗則為 74.5% (95% CI, 68.4 -79.4) 和 67.0% (95% CI, 61.3 -71.8)¹³，顯示只要完整接種，對於變異株仍有良好保護力。

疫苗安全性與禁忌

COVID-19 疫苗常見之不良反應如下表四，在臨床試驗中顯示 COVID-19 疫苗的不良反應多為注射部位疼痛、疲倦、頭痛、肌肉骨痛痠痛、畏寒與發燒，通常在數天後可獲得緩解。其中 mRNA 疫苗在接種第二劑之不良反應發生率高於第一劑，AZ 疫苗則在接種第一劑之不良反應發生率高於第二劑。

上市後監測資料發現極罕見、未知機轉的不良反應。更早之前，病毒載體疫苗觀察到血栓併血小板低下症候群(thrombosis with thrombocytopenia syndrome, TTS)似乎在 40-60 歲以下

族群發生比率較高，不過歐盟在 2021 年 9 月更新 AZ 疫苗(VAXZEVRIA)安全性報告，由於研究中存在年齡與性別的偏差，因此仿單將 TTS 中「較常發生於 60 歲以下」的文字移除；新增 Guillain-Barré syndromem 不良反應於仿單中(5.92 億劑 AZ 接種中有 833 件案例報告)；腦靜脈竇栓塞(Cerebral venous sinus thrombosis, CVST) without thrombocytopenia, Multisystem inflammatory syndrome (MIS)則持續監測評估；微血管滲漏症候群(Capillary leak syndrome, CLS)之建議不變，曾有 CLS 病史者應避免接種¹⁴。目前臺灣亦建議過去曾發生血栓合併血小板低下症候群與微血管滲漏症候群者不予接種 AZ 疫苗¹。

極少數案例在接種 mRNA 疫苗後發生心肌炎(myocarditis)或心包膜炎(pericarditis)，美國疾病管制署 VAERS(Vaccine Adverse Event Reporting System)資料顯示至 2021 年 8 月 18 日，通報案件中共 742 件案例符合心疫苗接種後心肌炎或心包膜炎(pericarditis)診斷之定義，觀察風險較高的族群為青少年、男性，在接種後 14 天內(少數個案發生於接種後 2-4 週間)、接種第二劑之後發生比率較高，短期追蹤多數個案經治療後症狀已緩解¹⁵。根據英國的藥物安全研究部門(Drug Safety Research Unit, DSRU)公布的資料，綜合美國 FDA、歐盟 PRAC 與英國 MHRA 與以色列的疫苗不良反應主動通報案件中，不管輝瑞/BNT 莫德納疫苗皆有心肌炎或心包膜炎通報案例，現階段資料亦觀察到在年輕族群與男性的比率較高，在以色列未發表的報告發現，每 100,000 人接種第二劑大約發生一次事件，但在 16-30 歲事件增加到每 20,000 人發生一次。所有通報案件中共有 15 件死亡案例，但並無證實與接種 COVID-19 疫苗相關。目前 DSRU 評估接種 COVID-19 疫苗可預防住院、重症甚至死亡的益處仍大於疫苗通報的極罕見不良事件的風險¹⁶。

其他禁忌為對疫苗成分有嚴重過敏反應史者。AZ 疫苗含 polysorbate 80、輝瑞/BNT 與莫德納疫苗含有 PEG2000；含 PEG 成分藥品: 如 GI Klean powder, Micera, Neulasta, Cimzia , Forlax, Niflec, Adynovate。有少數案例 polysorbate 80 與 PEG 2000 可能有交互過敏(cross-reactivity)，可詢問病人過敏史排除對賦形劑過敏，如:流感疫苗含 polysorbate 80。此外莫德納疫苗中含有 tromethamine /trometamol，應注意顯影劑如：GBCA(gadolinium-based contrast agents): Primovist、Gadovist；IOM(iodinated contrast medium): Iopamiro、Visipaque、Isovue、Omnipaque, Xenetix、Optiray、Ultravist 中含有此成分，若病人曾對其過敏，可能增加接種莫

德納疫苗過敏之風險¹⁷。高端疫苗則含 CpG 1018，與新型 B 肝疫苗 HEPLISAV-B 相同佐劑。(表五)

表四、COVID-19 疫苗第三期臨床試驗結果及上市後監測可能之反應及頻率

類型	病毒載體	COVID-19 mRNA Vaccines			蛋白質次單元
		AstraZeneca (AZ)	莫德納	輝瑞/BNT	
極常見 (<1/10)	頭痛、噁心、肌痛、關節痛、疲倦、發熱、發冷、注射部位(觸痛、疼痛、發熱、搔癢、瘀青)	淋巴腺腫大、頭痛、噁心/嘔吐、肌痛、關節痛、疲倦、畏寒、發熱、注射部位疼痛/腫脹	頭痛、腹瀉、關節痛、肌痛、疲倦、畏寒/發燒、注射部位疼痛/腫脹	頭痛、腹瀉、全身無力、注射部位疼痛/硬結	
常見 (1/10~1/100)	嘔吐、腹瀉、肢體疼痛、接種部位腫脹、紅斑、發燒、類流感症狀、虛弱、暫時性輕度血小板低下症	接種部位紅斑、蕁麻疹、注射部位皮疹、延遲性注射部位反應	噁心、嘔吐	頭暈、嗜睡、嘔吐、肌肉痛、注射部位泛紅	
不常見 (1/100~1/1000)	淋巴結腫大、食慾下降、頭暈、腹痛、多汗、搔癢、皮疹、蕁麻疹	頭暈、搔癢、接種部位搔癢	淋巴結腫大、過敏反應、失眠、肢體疼痛、身體不適、注射部位搔癢	接種部位搔癢、寒顫、皮疹、鼻咽炎、口咽疼痛、心悸	
罕見 (<1/1000)		顏面神經麻痺、臉部腫脹、感覺遲鈍	顏面神經麻痺	顏面神經麻痺(1位受試者在接種第2劑後13天發生)、眼壓過高	
極罕見 (<1/10,000)	TTS。CLS: 在超過78百萬劑中有6例CLS事件，其中3例曾有CLS病史、Guillain-Barré syndrome: 5.92億劑AZ接種中有833件案例(歐盟)。	極少數在接種 mRNA 疫苗後發生心肌炎/心包膜炎，主要發生在接種後14天內(少數個案發生於接種後2-4週間)，較常發生在接種第二劑之後。目前觀察風險較高為12至17歲青少年，短期追蹤多數個案經治療後症狀已緩解。			

表五、疫苗接種禁忌¹

疫苗	AstraZeneca (AZ)	莫德納	輝瑞/BNT	高端 (under TFDA EUA)
禁忌	對於疫苗成分有嚴重過敏反應史。(含 polysorbate 80)	對於疫苗成分有嚴重過敏反應史。(含 PEG 2000、tromethamine/ trometamol)	對於疫苗成分有嚴重過敏反應史。(含 PEG 2000、Pfizer-BioNTech <u>不</u> 含 tromethamine/trometamol)	對疫苗成分有嚴重過敏(含 CpG 1018，與新型 B 肝疫苗 HEPLISAV-B 相同佐劑)
	過去曾發生 TTS, HIT, CLS 者應避免接種。	接種 mRNA 疫苗後發生心肌炎/心包膜炎者，經評估若疑似與疫苗相關，待症狀改善後考慮以其他平台之疫苗進行第二劑的接種。 沒有資料顯示有心血管病史者發生心肌炎或心包膜炎的風險高於一般族群。特殊心臟疾病史 ^註 接種前應先轉介心臟科醫師評估。		

註：發炎性心臟疾病，例如心肌炎、心包膜炎、心內膜炎、急性風濕熱(急性型)、12-29 歲擴張型心肌病變患者、複雜或嚴重的先天性心臟病，包括單心室 (Fontan) 循環、急性失代償性心臟衰竭、心臟移植患者¹。

不良反應處理

TTS: 可參考院內 COVID-19 疫苗接種血小板低下及血栓症之處置。疑似心肌炎或心包膜炎請參考疾病管制署 mRNA 疫苗接種後心肌炎/心包膜炎指引指引。建議若接種 mRNA 疫苗後發生心肌炎或心包膜炎，經評估疑似與疫苗相關，待症狀改善後應考慮以其他平台之疫苗進行第二劑的接種。因接種疫苗產生不良反應而就醫，請通報院內：COVID-19 疫苗接種後嚴重疫苗不良事件通報單送至藥品管理組與線上藥物不良反應通報。

臺灣疫苗接種現狀

根據疾病管制署公布的資料，至 10 月 8 日臺灣 COVID-19 疫苗累計接種 17,887,465 劑，其中 AZ 疫苗接種 9,941,380 劑、莫德納：4,867,954 劑、輝瑞/BNT：1,804,026 劑、高端：1,274,105 劑，人口涵蓋率 58.52%¹⁸。

2021/3/22 至 2021/10/3 期間，本土突破性感染((第二劑接種後≥14 天，PCR 確診個案)共 9 例，皆為輕症，其中 AZ 疫苗有 8 例(推估已接種兩劑 AZ 疫苗且滿 14 天者有 1,316,664 人、

莫德納疫苗 1 例 (推估已接種兩劑莫德納疫苗且滿 14 天者有 367,602 人)；4 例有定序資訊，皆為 alpha 變異株¹⁹。

截至 9 月 29 日，施打 COVID-19 疫苗 15,469,585 劑中過敏性反應(anaphylaxis)每百萬劑 2.1 件，其中 1 例通報為死亡不良事件且亦為疑似嚴重過敏反應。疑似 TTS 共通報 71 件，其中 67 案為接種 AZ 疫苗(通報率約每百萬劑 7.2 件)、4 件為接種莫德納疫苗。目前已經專家會議審議確認有 17 件，其餘 54 件符合個案定義納入原則將待專家會議審議^{20,21}。另外為了降低青少年族群感染風險，輝瑞/BNT 疫苗在 9 月下旬開始提供年滿 12 歲至未滿 18 歲青少年接種，後續是否有疫苗相關的嚴重不良事件發生待密切追蹤。

疫苗接種時間間隔建議更新

臺灣更新建議與其他疫苗間隔天一律為 7 天。此外接種 mRNA、病毒載體或蛋白質次單元 COVID19 疫苗者不需暫緩捐血。其他間隔時間建議如下表整理：

疫苗 ¹	目前建議
接種TFDA尚未核准使用之COVID-19疫苗	【經WHO緊急授權】 已完成接種劑次：不需再追加接種。 未完成接種：依我國核准使用之其他疫苗接種時程、間隔，完成後續劑次。 【尚未經WHO緊急授權】 依我國核准使用疫苗之接種時程完成接種。與最後1劑COVID-19疫苗至少間隔28天後再接種。
曾經感染SARS-CoV-2者 ^{註1}	建議自發病日起至至少間隔3個月後。若於確診前已完成一劑COVID-19疫苗接種，第二劑疫苗建議自發病日或確診日(無症狀感染者)起至少間隔3個月後再接種。如確診前已接種兩劑，無需再接種。
與其他疫苗(含活性減毒疫苗) ^{註2}	台灣CDC建議需間隔7天(接種前或完整接種後)。如小於上述間隔，則各該疫苗亦無需再補接種。
其他疾病狀況	目前建議
腎移植病人 ²	至少術後1個月(高風險感染者)至3個月(建議)。
人類免疫缺乏病毒感染者 ³	理論上並沒有CD4的限制。發燒或正患有急性中重疾病者，宜待病情穩定後再接種。
抗HIV病毒藥物	不需停藥。
腦中風病人 ⁴	非禁忌症。中風急性期(大約1~2週)過後經評估穩定再施打。
Antiplatelets	不需停藥。加壓接種處至少2分鐘以上。
Dual antiplatelets ^{註3}	不需停藥。加壓接種處至少5~10分鐘。
Warfarin ^{註3}	接種前確認INR；INR<3：直接接種、INR>3：先與主治醫師討論。加壓接種處至少5~10分鐘。
NOAC ^{註3}	不需停藥。加壓接種處至少5~10分鐘。

註1: 目前美國CDC無建議最短需間隔接種時間。但若曾發生inflammatory syndrome in children (MIS-C) or adults (MIS-A)，建議需康復且確診的90天之後再接種；接受過單株抗體或convalescent plasma治療者，至少需間隔90天再接種；接種時間仍需考量其他因素如：個人潛在疾病、再次感染風險等。

註2: 美國CDC針對不同疫苗接種沒有時間間隔的限制，但需施打於不同部位。

註3: 若接種時間與服藥時間非常接近，可考慮先暫緩服藥，待接種完成後確認無血腫擴大後，再服用當天藥物。

參考文獻：¹台灣衛生福利部疾病管制署；²台灣腎臟醫學會對腎臟移植受贈者的COVID-19疫苗注射建議20210626；³台灣愛滋病學會 台灣愛滋病護理學會 給你(帕斯提)的COVID-19Q&A 20210612；⁴台灣腦中風學會COVID-19疫情中的腦中風防治20210620

其他疾病狀況	目前建議
出血性疾病病人(如血友病、血小板低下患者)	
中/重度	先接受一次預防性凝血因子再接種疫苗。
類血友病 (Willebrand disease)第一型、第二型/ 第三型	建議諮詢血液科醫師。/ 建議在接種前給予預防性含類血友病因子製劑的輸注。
PLT > 50,000 / μ L PLT: 20,000~50,000 / μ L	可直接接種。 急性: 建議待PLT回升後再接種。慢性: 建議請血液科醫師先行評估; 若無禁忌症可考慮1~2小時前口服 tranexamic acid 500 mg 再行接種。
再生不良性貧血, 接受免疫抑制療法或造血幹細胞移植者	於使用抗胸腺細胞球蛋白6個月後接種 (若cyclosporine維持治療>6個月可考慮接種)。
血液癌症病人*	
自體/異體骨髓移植或細胞治療(如CAR-T)	至少在結束治療後3個月再接種。
接受密集性化學治療 (如 Ara-C/anthracycline-based induction regimens)	待嗜中性白血球(ANC)恢復後再接種。
Anti-CD20單株抗體 (如rituximab)	預計開始治療: 與疫苗前後間隔1個月。 正在接受標準R-CHOP治療: 可將療程間隔設為四週, 在療程中間施打疫苗。
長期之維持性治療 (如CML或骨髓增生性腫瘤等)	無需間隔。
因疾病或治療造成有限度或無法恢復之骨髓衰竭	有疫苗可用時。
其他固態癌症病人*	目前台灣其他相關癌症學會尚無共識版本,目前NCCN針對solid tumor建議如下
化學治療 ※目前並無文獻指出最佳之施打時間, 如情況不允許, 也可在任何時間接種。	預計開始治療: 如果病情允許, 建議先接種疫苗2週後再開始治療。 正在接受治療: 理想的施打時間為化療後一週並避開血球低點(nadir), 並於PLT > 30,000/ μ L再接種, 以避免肌肉注射造成出血。
標靶藥物	無需間隔。
免疫檢查點抑制劑	無需間隔。
放射治療	無需間隔。
重大手術	與手術間隔1-2週主要為區分手術或疫苗之副作用(如發燒)。 複雜性手術(如脾臟切除等會導致免疫抑制之手術)建議於術前2週或術後2週接種。

建議不要施打腺病毒類疫苗(ex. AZ): 對於含polysorbate 80之藥物(ex. filgrastim、rituximab、paclitaxel、docetaxel)曾發生嚴重過敏(ex. anaphylactic)者。
參考文獻: 中華民國血液病學會血液移植與細胞治療病患COVID-19疫苗注射參考20210712, 台灣肺癌學會 肺癌病患新冠肺炎疫苗接種建議共識20210712, NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 3.0 06/09/2021; *與血液腫瘤科共識

藥品註1	目前建議
免疫調節藥品^{1,2}	在疾病控制穩定下, 為避免藥品影響疫苗接種後的免疫反應, 可做如下調整
Hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, apremilast, IVIG, azathioprine, cyclophosphamide (oral), TNF α , IL-6R, IL-1Ra, IL-17, IL-12/IL-23, IL-23, belimumab, oral calcineurin inhibitors, GCs (prednisone-equivalent dose <20 mg/day* or \geq 20mg/ mg/day **)	不需調整。 *專家共識程度為「強-中」; **專家共識程度為「中」
Mycophenolate mofetil Mycophenolate sodium	每次疫苗接種後停藥1週。
Methotrexate (MTX) ^{註2}	每次mRNA疫苗(ex. 莫德納, 輝瑞-BNT)接種後停藥1週。
JAK inhibitors (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Peficitinib)	每次疫苗接種後停藥1週。
Abatacept SC	第一劑疫苗接種前後停藥1週 (2-week gap in total); 第二劑接種不需調整。
Abatacept IV	第一劑疫苗接種需和abatacept間隔4週, 並在疫苗接種1週後再施打(5-week gap in total); 第二劑疫苗接種不需調整。
Cyclophosphamide (CYC) IV	疫苗接種後1週再施打。(可先預計CYC施打時間, 彈性調整疫苗接種時程)
Rituximab (如果病人得新冠肺炎 COVID-19 的風險低, 或可經預防性衛生措施(如自我隔離)減低風險)	疫苗可安排在預計施打rituximab日的前4週接種, 並在第二劑疫苗接種後2-4週再施打rituximab (若疾病狀況許可)。
Acetaminophen, NSAIDs	疫苗接種前24小時停藥 (若有疫苗接種後之不適不限制使用)。

註1:目前不建議常規於COVID-19疫苗接種前使用acetaminophen或NSAIDs預防疫苗接種後之不適。註2: 根據文獻, 使用MTX可能會降低接種mRNA疫苗後的免疫反應(文獻為輝瑞-BNT疫苗)³; 腺病毒載體疫苗則尚待更多文獻支持; 風濕免疫學會建議single-dose vaccine, ex. J&J 接種後應停藥兩週。
參考文獻: ¹Curtis JR et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases- Version 2. Arthritis Rheumatol 2021.; ²中華民國風濕病醫學會 新冠肺炎疫苗與風濕病 110年6月25日修訂3版; ³Ann Rheum Dis. 2021 May 25; annrheumdis-2021-220597.

藥品註1	目前建議
骨質疏鬆藥品1,2	
Raloxifene 口服 每天1次 Alendronate 口服 每週1次 Risedronate 口服 每月1次 Teriparatide 皮下注射 每天1次	不需停藥。
Romozosumab 皮下注射 每月1次	間隔4至7天。 若需同時給予，可以在接種疫苗的對側手臂或替代部位。
Denosumab 皮下注射 每半年1次	間隔4至7天。(不可超過預定時間1個月) 若需同時給予，可以在接種疫苗的對側手臂或替代部位。
Ibandronate 靜脈注射 每3個月1次 Zoledronic acid 靜脈注射 每年1次	間隔7天。(以區分靜脈注射雙磷酸鹽或疫苗引起的急性反應，特別是第一次注射)
其他	
捐血³	
接種mRNA, 病毒載體, 蛋白質次單元COVID19疫苗	無需暫緩捐血。

註1:目前不建議常規於COVID-19疫苗接種前使用acetaminophen或NSAID預防疫苗接種後之不適。

參考文獻: ¹中華民國骨質疏鬆症學會「COVID-19 疫苗接種和骨質疏鬆症治療聯合指引20210609」; ²中華民國風濕病醫學會 新冠肺炎疫苗與風濕病 110年6月25日修訂3版; ³台北捐血中心 疫苗暫緩捐血說明 110.07.23

總結

COVID-19 疫苗的快速發展，提供我們多一項對抗疫情的武器。目前國際間 COVID-19 疫苗效力或效果，追蹤時間約兩個月至半年不等的資料顯示仍能有效預防有症狀感染、住院或是重症死亡。雖然長期的保護力與安全性仍需更多時間與數據來證明，然而現階段的資料經專家分析仍是益處多於風險，因此若無相關禁忌、符合接種條件者，鼓勵盡早完成兩劑接種，保護自己也保護身邊的人。

參考文獻

1. 衛生福利部疾病管制署 2021.10.01.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 7 Vaccines Approved for Use by WHO. Last Updated 1 October 2021.
3. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
4. Hung IFN, Poland GA. Single-dose Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine followed by a

- 12-week booster. *Lancet*. 2021;397(10277):854-855.
5. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
 6. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416.
 7. El Sahly HM, Baden LR, Essink B, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *N Engl J Med*. 2021.
 8. Hsieh Szu-Min M-CL, Yen-Hsu Chen, Wen-Sen Lee, Shinn-Jang Hwang, Shu-Hsing Cheng, Wen-Chien Ko, Kao-Pin Hwang, Ning-Chi Wang, Yu-Lin Lee, Yi-Ling Lin, Shin-Ru Shih, Chung-Guei Huang, Chun-Che Liao, Jian-Jong Liang, Chih-Shin Chang, Charles Chen, Chia En Lien, I-Chen Tai, Tzou-Yien Lin. Safety and Immunogenicity of CpG 1018 and Aluminium Hydroxide-Adjuvanted SARS-CoV-2 S-2P Protein Vaccine MVC-COV1901: A Large-Scale Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021080521261532>*.
 9. Thomas SJ, Moreira ED, Jr., Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med*. 2021.
 10. Frenck RW, Jr., Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239-250.
 11. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1337–1343. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7038e1external>.
 12. Pilishvili T, Gierke R, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel. *N Engl J Med*. 2021.
 13. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the

B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* 2021;385(7):585-594.

14. EMA (8 September 2021): COVID-19 vaccine safety update (VAXZEVRIA, AstraZeneca AB), available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-8-september-2021_en.pdf.
15. Su J. (2021, August 30) Myopericarditis following COVID-19 vaccination: Updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/03-COVID-Su-508.pdf>.
16. Samantha Lane and Saad Shakir (15 July 2021) Myocarditis and Pericarditis following Pfizer/BioNTech and Moderna COVID-19 Vaccines: An Update on Spontaneously Reported Data from Multiple Countries. available at: <https://www.dsru.org/myocarditis-and-pericarditis-following-pfizer-biontech-and-moderna-covid-19-vaccines-an-update-on-spontaneously-reported-data-from-multiple-countries/>.
17. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int.* 2021;70(3):313-318.
18. 衛生福利部疾病管制署 COVID-19 疫苗統計資料 available at: <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/PTsC438dxdKUQtcaafpVA>.
19. 衛生福利部疾病管制署 COVID-19 疫苗統計資料 Breakthrough infection_20211003 available at: <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/5zov8q1go1A9le5nsjRAwg>.
20. 衛生福利部疾病管制署 COVID-19 疫苗接種後不良事件通報 COVID-19 疫苗安全性監測機制 available at: <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/YHJLpRzSLmYpKN5KtzZb6A>.
21. 衛生福利部疾病管制署 110/10/7 COVID-19 疫苗接種後不良事件通報 available at: <https://www.cdc.gov.tw/File/Get/fYeIuZLIgN7QW7Jw3uZSVg>.

衷心感謝中央流行疫情指揮中心、防疫第一線的醫療人員及默默堅守崗位做好防疫工作的所有人！



前言

骨質疏鬆症 (Osteoporosis) 是一種因骨密度減少及骨組織結構破壞，導致骨骼脆弱，進而提高骨折風險的常見老化疾病。此類骨折常發生於脊椎、髖骨及前臂骨（如腕骨）等部位，可能引起失能，造成生活品質降低，甚至增加死亡率，對停經後之女性及年長者更是一大隱憂。

臨床上會用骨質密度測試 (Bone Mass Measurement, BMD) 來評估骨質健康狀況，將 BMD 檢查結果與健康年輕人的骨質密度進行比較，得到一個比較值稱為 T-score。若 T-score 負數值越大，表示骨質密度越低，未來發生骨折的風險也越高。（表一）

表一、BMD 之 T-score

T-score	骨質狀況
0	與健康年輕人相似
$-1 \leq T < +1$	正常或健康 (Normal)
$-2.5 \leq T < -1$	骨質不足 (Osteopenia)
$T < -2.5$	骨質疏鬆 (Osteoporosis)
$T < -2.5$ 且有一次以上的骨折	嚴重骨質疏鬆 (Severe Osteoporosis)

一直以來，治療骨質疏鬆症的藥物主要以抑制蝕骨細胞 (osteoclast) 的骨吸收作用或刺激造骨細胞 (osteoblast) 的骨生成作用為主，而本文所要介紹的藥品－Evenity®益穩挺注射液 (Romosozumab)，是一種同時具有抑制骨質流失及促進骨質生長雙重作用的新藥。Evenity 已於 2019 年 4 月 9 日通過美國 FDA 核准上市，2020 年 7 月亦取得台灣 TFDA 藥證，正式在台灣上市，提供給具有高骨折風險之停經後婦女一種治療新選擇。

藥品基本資料

- 商品名：Evenity® 益穩挺注射液
- 學名：Romosozumab
- 包裝規格與使用劑量：
 - Evenity 注射液為無菌、無防腐劑、透明至半透明狀、無色至淡黃色的皮下注射溶液，裝於單次使用的預充針筒內。
 - 每支單次使用預充針筒的注射量為 1.17 mL，含有 105 mg Romosozumab。一個包裝盒內含兩支預充針筒。
 - 單次使用需連續施打兩支 105 mg/1.17 mL 的 Evenity 預充針筒，以達到建議完整劑量 210 mg。
- 貯存方式：
 - 使用原包裝盒，將 Evenity 冷藏於 2 - 8°C，並應避光。切勿冷凍、切勿搖晃。
 - 若從冰箱取出後，Evenity 可裝在原本包裝盒內儲存於室溫 25°C，但必須在 30 天內使用，否則請丟棄。
 - 請勿曝露於高於 25°C 的溫度。

適應症

- FDA：治療有高風險骨折之停經後婦女的骨質疏鬆症，所謂高風險骨折包括：曾有骨鬆性骨折病史、有多項骨折危險因子、對其他骨質疏鬆症治療失敗或無法耐受之患者。
- TFDA：適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。

藥理機轉

Romosozumab 是一種人類 IgG₂ 單株抗體，屬硬化蛋白抑制劑（sclerostin inhibitor）。硬化蛋白（sclerostin, SOST）是一種骨細胞所產生的蛋白質，為骨質代謝的負調控因子，會減少骨質生成。而 Romosozumab 會與硬化蛋白結合，抑制其活性，進而降低蝕骨細胞的活動及

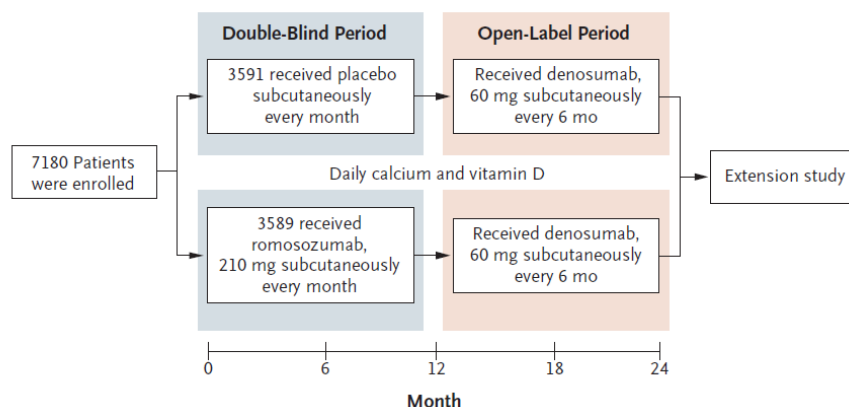
減少骨質吸收作用。此外，Romosozumab 也能刺激造骨細胞的活性、增加骨質生成作用，是一種具有雙重作用的骨質疏鬆症藥品。

臨床療效

以下為一項針對年齡 55 至 90 歲（平均年齡 71 歲）之停經後女性，進行的隨機分配、雙盲、有安慰劑對照的臨床試驗。

【Methods】

圖一、Methods



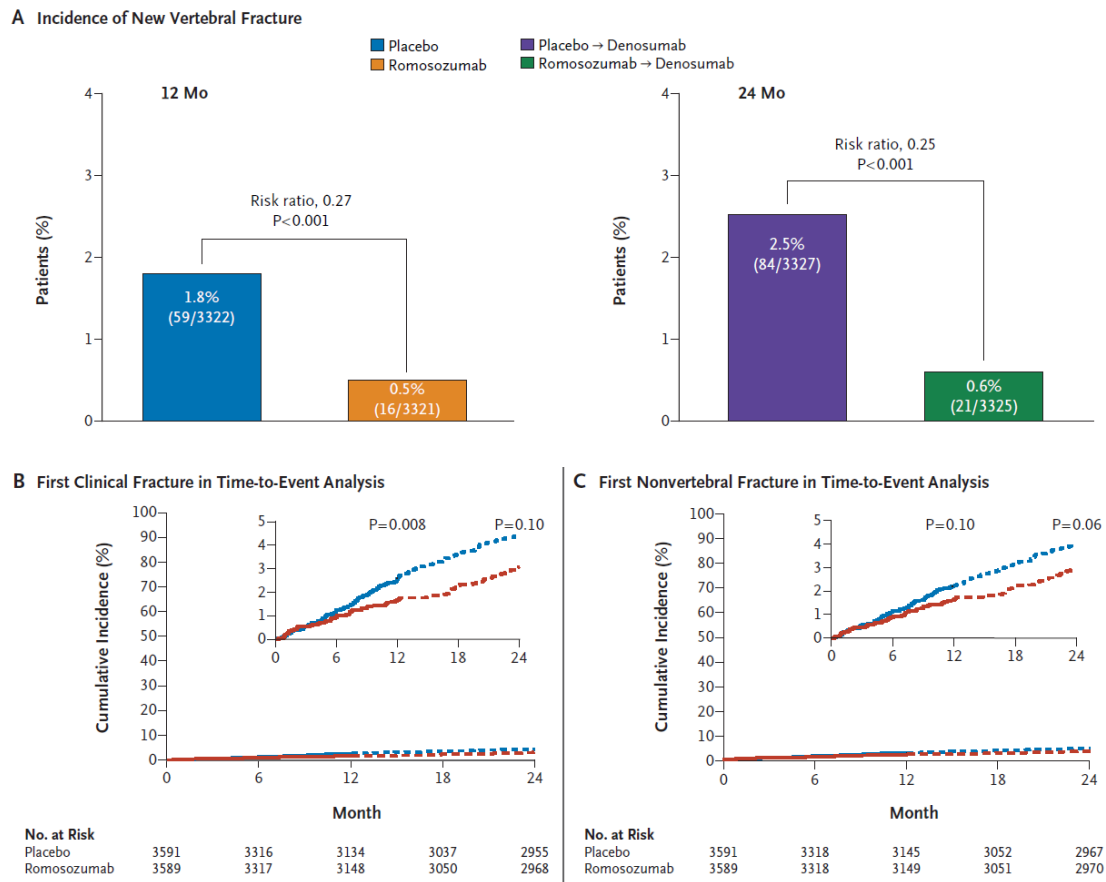
受試者為年齡 55 至 90 歲（平均年齡 71 歲）之停經後女性，全髖關節和股骨頸骨質密度（Bone Mass Measurement, BMD）T-score 介於-2.5 與-3.5 之間。此試驗共計收納了 7180 位受試者。

受試婦女經隨機分成兩組後，分別接受每個月皮下注射 Evenity[®]（Romosozumab）210mg（N = 3589），或安慰劑（N = 3591）的治療，共計 12 個月。在接受 Evenity 或安慰劑治療的 12 個月後，兩組受試婦女皆會轉換成接受每 6 個月皮下注射 Prolia[®]（Denosumab）60mg 的治療，同樣共計 12 個月（初始治療仍維持雙盲）。另外，所有受試婦女在受試期間每日皆補充 500 - 1000mg 的鈣質及 600 - 800 IU 的維生素 D。（圖一）

此試驗主要評估指標為第 12 個月及第 24 個月的新椎骨骨折（New vertebral fractures）發生率。

【Results】

圖二 (A、B、C)、對骨折的影響



- 圖二 A：第 12 個月時，新椎骨骨折 (New vertebral fractures) 的發生率，在 Evenity 組為 0.5% (16/3321)，在安慰劑組為 1.8% (59/3322)。相較於安慰劑組，Evenity 顯著降低新椎骨骨折的風險。(73% lower risk with Romosozumab ; $P < 0.001$)
- 圖二 B：第 12 個月時，臨床上骨折 (Clinical fractures) (包含有症狀的椎骨骨折及非椎骨骨折) 的發生率，在 Evenity 組為 1.6% (58/3589)，在安慰劑組為 2.5% (90/3591)。兩組間並無顯著差異 ($P = 0.008$)。
- 圖二 C：第 12 個月時，非椎骨骨折 (Nonvertebral fractures) 的發生率，在 Evenity 組為 1.6% (56/3589)，在安慰劑組為 2.1% (75/3591)。兩組間並無顯著差異 ($P = 0.10$)
不論第一年是哪一組，所有的受試者在第一年治療結束後的第二年，都會轉換成接受 Denosumab 的治療。

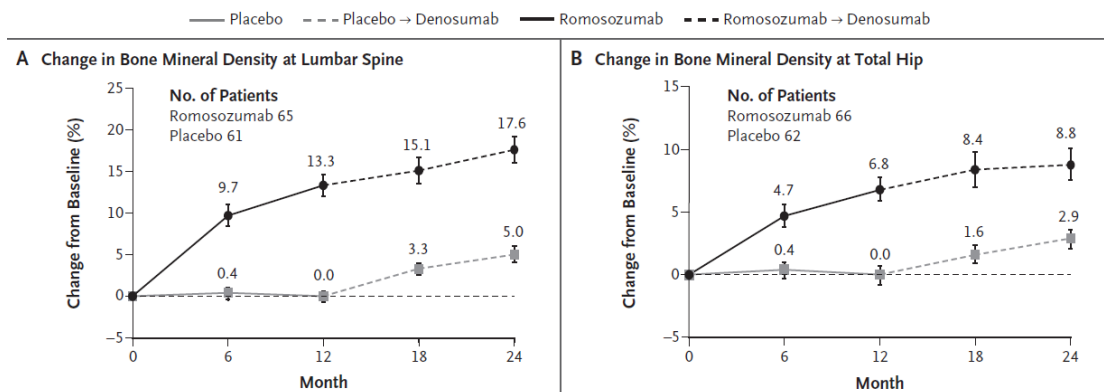
- 圖二 A：在 12-24 個月之間，Evenity 組有 5 位受試者發生新椎骨骨折，安慰劑組則有 25 位受試者發生新椎骨骨折。第 24 個月時，新椎骨骨折的累積發生率，在由 Evenity 轉換為 Denosumab 的組別為 0.6% (21/3325)，在由安慰劑轉換為 Denosumab 的組別為 2.5% (84/3327)。相較於由安慰劑轉換為 Denosumab 的組別，第一年接受 Evenity 並轉換為 Denosumab 的組別，新椎骨骨折的發生率顯著降低。(75% lower risk with Romosozumab ; P < 0.001)
- 圖二 C：第 24 個月時，非椎骨骨折的累積發生率，在由 Evenity 轉換為 Denosumab 的組別為 2.7% (96/3589)，在由安慰劑轉換為 Denosumab 的組別為 3.6% (129/3591)。兩組間並無顯著差異 (P = 0.06)

➤ 小結：

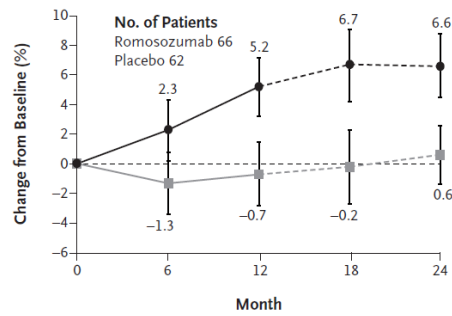
第 12 個月時，相較於安慰劑組，Evenity 顯著降低新椎骨骨折的發生率。此外，相較於由安慰劑轉換為 Denosumab 的組別，第一年接受 Evenity 並轉換為 Denosumab 的組別，在第二年可持續顯著降低骨折風險。

第 12 個月時，Evenity 顯著降低臨床上骨折（包含有症狀的脊椎骨折及非脊椎骨折）的發生率。然而，這些臨床上的骨折，88%為非椎骨骨折。在 Evenity 組和安慰劑組治療的受試婦女中，第 12 個月或第 24 個月的非脊椎骨折發生率並無統計上的顯著差異。

圖三（A、B、C）、對 BMD 的影響



C Change in Bone Mineral Density at Femoral Neck



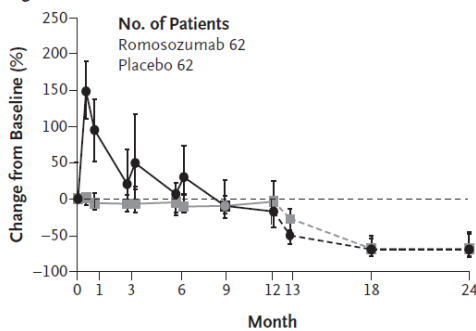
• 圖三 (A、B、C)：

第 12 個月時，相較於安慰劑組，Evenity 組的腰椎 (lumbar spine)、全髖關節 (total hip) 及股骨頸 (femoral neck) 的 BMD 皆顯著增加。

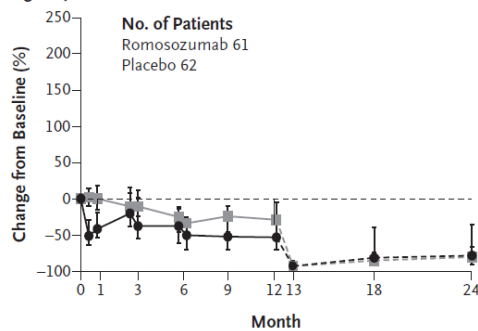
第 24 個月時，無論是由 Evenity 轉換為 Denosumab 的組別或是由安慰劑轉換為 Denosumab 的組別，12 - 24 個月之間的 BMD 皆仍持續增加，且在第 12 個月時達到的 BMD 差異，皆可維持至第 24 個月。

圖四 (D、E)、對骨生成／吸收指標的影響

D Change in P1NP Level



E Change in β -CTX Level



• 圖四 (D、E)：

骨生成指標 (bone-formation marker) P1NP (第一型前膠原蛋白氮端前勝鏈, type 1 procollagen amino-terminal – propeptide) 在 Evenity 組快速增加 (最大 peak 為第 14 天)，但之後漸漸減少，在第 9 個月時回到基準線。

骨吸收指標 (bone-resorption mark) β -CTX (骨膠原蛋白碳末端肽鏈, C-telopeptide of type I collagen) 在 Evenity 組快速降低 (最大 decline 為第 14 天)，但之後漸漸增加，在第 12 個月回到將近基準線。

在 Evenity 或安慰劑給藥 14 天後測量，觀察到 Evenity 組中 P1NP 短暫升高和 β -CTX 短暫降低。而轉換成 Denosumab 治療後，Denosumab 在兩組中都降低了 P1NP 和 β -CTX。

【Conclusions】

由此試驗可知，與安慰劑相比，使用 Evenity 的骨質疏鬆症之停經後婦女，在第 12 個月時和在轉換到 Denosumab 後的第 24 個月時，皆具有較低的新椎骨骨折發生率，尤其是在第一年使用 Evenity 時更為明顯。

另外，與安慰劑組相比，Evenity 組在第二年發生的新椎骨骨折的案例較少（Evenity 組 5 人；安慰劑組 25 人），類似的情況也可在其他骨折類型中觀察到，顯示即使在轉換到 Denosumab 之後，Evenity 也與較低的骨折風險相關。

與安慰劑相比，使用 Evenity 顯著提高椎骨和髖部的骨礦物質密度(BMD)，也為繼續使用 Denosumab 進行接續治療奠定了基礎。而骨骼重塑標誌物（bone-turnover markers）P1NP 與 β -CTX 之數值的改變，亦證實 Romosozumab 是一種具有雙重作用的骨質疏鬆症藥物，可同時增加骨形成和減少骨吸收。

綜上所述，Evenity 的確可以降低椎骨骨折的發生風險、提高 BMD、同時增加骨形成作用及減少骨吸收作用，為骨質疏鬆症之停經後婦女帶來益處。

副作用、不良反應與注意事項

常見副作用：關節痛、頭痛、注射部位紅腫疼痛、周邊水腫、失眠、肌肉痙攣、無力、頸部疼痛、皮疹等。

嚴重副作用：（使用 Evenity 治療之前若有以下情況，應謹慎評估）

➤ 心臟嚴重不良事件 Major Adverse Cardiac Event (MACE)

- MACE 為心血管事件死亡、非致命心肌梗塞和非致命中風的綜合評估指標。接受 Evenity 治療的患者發生 MACE 的機率可能會增加，故不建議使用在過去一年內曾

發生心肌梗塞或中風的病人。

- 若使用在具有其他心血管危險因子的患者，應考量其接受 Evenity 治療的效益是否大於風險。

➤ 過敏反應 Hypersensitivity

曾對 Romosozumab 或本藥品組成中任何成分發生全身性過敏反應，或接受 Evenity 治療期間出現血管性水腫、多形性紅斑、皮膚炎、皮疹及蕁麻疹等的過敏反應，或其他臨床上明顯過敏反應，應立刻採取適當的治療並停止使用 Evenity。

➤ 低血鈣症 Hypocalcemia

- Evenity 禁用於低血鈣症患者，在開始使用 Evenity 治療之前，應先治療既有的低血鈣症。
- 使用 Evenity 治療期間，患者應適量補充鈣質及維生素 D，並監測血鈣濃度及是否出現低血鈣症的症狀，尤其是易有低鈣血症的患者（如嚴重腎功能不全或接受透析治療者）。

➤ 顎骨壞死 Osteonecrosis of the Jaw (ONJ)

- 在開始使用 Evenity 治療之前，應由處方醫師進行常規的口腔檢查，治療期間也應保持良好口腔衛生習慣。
- 若併用其他具有顎骨壞死風險的藥物（如：化療、雙磷酸鹽類、Denosumab、血管新生抑制劑、皮質類固醇等），或具有其他顎骨壞死的危險因子（如：癌症、放射線治療、口腔衛生不佳、牙周病或感染、貧血和凝血病變等），可能會增加顎骨壞死發生的風險。
- 使用 Evenity 治療期間，若患者疑似發生顎骨壞死，應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護，評估是否停止使用 Evenity。

➤ 非典型股骨轉子下與骨幹骨折 Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

- 非典型股骨骨折通常都是在患部只有輕微創傷或無任何創傷的情況下發生。這類骨折可能為雙側骨折，且許多患者都表示患部有前驅性的疼痛，通常是在完全骨折前的數週至數月即有大腿隱隱酸痛的現象。

- 使用 Evenity 治療期間，應囑咐病人若大腿、髌部或腹股溝出現新的或異常的疼痛，應立即向醫師反應，評估是否為非典型股骨骨折，並考慮停止使用 Evenity。

使用劑量與使用限制

➤ 使用劑量

- 建議劑量：皮下注射 210 mg 於腹部、大腿或上臂。
- 治療期間：每個月施打一次，共計 12 個月。
- 每次使用需連續施打兩支 Romosozumab 105mg/1.17ml/syringe 的 Evenity 預充針筒，以達到建議完整劑量 210 mg。
- 應由專業醫護人員施打

➤ 使用限制

- 連續使用 Evenity 12 個月後，增加骨質生成的作用會減弱，因此 Evenity 治療時間不應超過 12 個月。
- 停藥後若仍需繼續治療骨質疏鬆症，可考慮使用其他抗骨質吸收劑。
- 對於腎功能損傷的患者無需調整劑量，但嚴重腎功能不全（eGFR = 15-29 ml/min/1.73m²）或接受透析治療的患者發生低血鈣的風險較高，應密切監測相關數值及症狀。

健保限制

- Evenity 在 2020 年 7 月取得台灣 TFDA 藥證，正式在台灣上市，為一新成分新藥。
- 健保給付之適應症：（同上）適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女骨質疏鬆症，其定義為發生過骨質疏鬆性骨折，或具有多重骨折風險因子。
- 健保給付條件：(110/5/1)
 1. 限用於停經後骨質疏鬆婦女
 2. 需符合下列條件：
 - (1) 引起脊椎或髌部多於 2（含）處骨折，經評估（須於病歷載明）無法耐受副作

用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少連續 12 個月的情況下仍發生至少 1 處新的骨折之病患。

- (2) 骨質疏鬆之程度，須經 DXA 檢測 BMD 之 T-score 小於或等於 3.0。
3. 使用不得超過 24 支並於一年內使用完畢。
4. 使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。
5. 與 teriparatide (Forteo[®]) 僅得擇一使用，除因耐受性不良，不得互換。

結論

骨質疏鬆症患者應補充足夠的鈣質、維生素 D，戒除生活中不良習慣（如戒菸、戒酒），維持體重、保持運動習慣，防止跌倒以避免骨折的發生。另外也需依病情使用適合的藥物，並定期追蹤骨質狀況及是否出現相關副作用。

在藥物治療方面，2020 年 7 月取得台灣藥證的 Evenity 益穩挺注射液（Romosozumab）提供了一項新的治療選擇，適用於治療有高度骨折風險之停經後婦女的骨質疏鬆症，是一種同時具有減少骨質吸收及增加骨質生成雙重作用的新藥。單次使用需連續施打兩支預充針筒，以達到建議完整劑量 210 mg，每個月皮下注射一次，共計 12 個月，停藥後可考慮使用其他骨質疏鬆症藥品。較嚴重副作用如心臟嚴重不良事件、過敏反應、低血鈣症、顎骨壞死、非典型股骨轉子下與骨幹骨折等，需告知患者若有出現相關症狀，應向醫師通報並考慮停藥。

參考資料

1. F. Cosman, D.B. Crittenden, J.D. Adachi, N. Binkley, E. Czerwinski, S. Ferrari, L.C. Hofbauer, E. Lau, E.M. Lewiecki, A. Miyauchi, C.A.F. Zerbin, C.E. Milmont, L. Chen, J. Maddox, P.D. Meisner, C. Libanati, and A. Grauer. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. New York: 2016.
2. Harold N Rosen, MD Marc K Drezner, MD. Overview of the management of osteoporosis in

postmenopausal women. UpToDate, 2021.

3. Micromedex: Romosozumab
4. 衛生福利部國民健康署。骨質疏鬆症臨床治療指引手冊。第一版。臺北市：2013。
5. 財團法人醫藥品查驗中心。益穩挺注射液(Eventy Solution for Injection)醫療科技評估報告。臺北市：2020。
6. 衛生福利部中央健康保險署。「藥品給付規定」修訂對照表 第 5 節 激素及影響內分泌機轉藥物。臺北市：2021。
7. Evenity/ Gaining/ U-Ca/ Alendronate/ Keybone/ Aclasta/ Evista/ Prolia/ Forteo 各藥品仿單與院內處方集

北醫院內骨質疏鬆症用藥比較

作用	分類	藥品	劑型	常用劑量頻次	可能副作用	健保價	自費價	其他注意事項
抑制 蝕骨 細胞	鈣 (Calcium)	Gaining (CaCo ₃ 500 mg) 胃鈣寧錠	口服	1# TID-QID	便秘、腹脹、噁心、 頭痛	2 元/顆	3 元/顆	<ul style="list-style-type: none"> 需咬碎吞服
	維生素 D (Vitamin D)	U-Ca (Calcitriol 0.25mcg) 活維 D 軟膠囊	口服	1# QD	噁心、腸胃不適、皮 疹、高血鈣	2.23 元/顆	3 元/顆	<ul style="list-style-type: none"> 此為軟膠囊，不可磨粉。
	雙磷酸鹽 (Bisphosphonate)	Alendronate (Alendronate 70mg) 善骨實膜衣錠	口服	1# QW (空腹吃)	噁心嘔吐、腹痛、頭 痛、低血鈣、骨骼肌 肉疼痛、食道潰瘍、 顎骨關節壞死(罕 見)、非典型股骨骨 折	166 元/顆	216 元/顆	<ul style="list-style-type: none"> 以 250mL 開水服用，且 不可咬碎、需整顆吞服。 服用後 30 分鐘內避免躺 下，需上半身直立。 嚴重腎功能不良 (CrCl <35mL/min)不建議使用 對懷孕有潛在危險性
		Keybone (Ibandronic acid 3mg/3mL/syri.) 吉利康注射液	針劑	3mg IV Q3M	腹痛、頭痛、背痛、 顎骨關節壞死(罕見)	2246 元/syri.	2920 元/syri.	<ul style="list-style-type: none"> 嚴重腎功能不良 (CrCl <30mL/min)不建議使用

		<p>Aclasta (Zoledronic acid 5mg/100mL/bot) 骨力強注射液</p>	針劑	5mg IV Qyear	<p>腹痛、噁心嘔吐、周 邊水腫、心血管不良 事件、顎骨關節壞死 (罕見)、非典型股骨 骨折</p>	9886 元/bot	11863 元/bot	<ul style="list-style-type: none"> • 注射時間需> 15 分鐘 • 嚴重腎功能不良 (CrCl <35mL/min) 不建議使用 • 對懷孕有潛在危險性
--	--	--	----	--------------	--	---------------	----------------	---

	選擇性雌激素 受體調節劑 (Selective estrogen receptor modulators, SERM)	Evista (Raloxifene 60mg) 鈣穩膜衣錠	口服	1# QD	噁心嘔吐、周邊水腫、 冒汗、熱潮紅、腿部痙 攣、增加靜脈栓塞風 險、心血管疾病、致畸 胎	35.5 元/顆	46 元/ 顆	• 需避孕
	RANKL 單株抗體 (RANKL inhibitor)	Prolia (Denosumab 60mg/1mL/syri.) 保骼麗注射液	針劑	60mg SC Q6M	噁心嘔吐、紅疹、皮膚 搔癢、骨骼肌肉疼痛、 貧血、暈眩、周邊水 腫、顎骨關節壞死(罕 見)、非典型股骨骨折	6060 元/syri.	7272 元 /syri.	• 需冷藏 • 需避孕
刺激 造骨 細胞	副甲狀腺素 (Parathyroid hormone)	Forteo (Teriparatide 600mcg/2.4mL/pen) 骨穩注射液	針劑 (筆 針)	20mcg SC QD (建議使用 不超過 2 年)	噁心腹痛、頭暈、高血 鈣、關節疼痛、姿勢性 低血壓	13498 元/pen	1484 8 元 /pen	• 需冷藏 • 需避孕
混合 型	硬化蛋白抑制劑 (Sclerostin inhibitor)	Evenity (Romosozumab 105mg/1.17mL/syri.) 益穩挺注射液	針劑	210mg SC QM (共計 12 個 月)	關節疼痛、頭痛、肌肉 痙攣、心臟嚴重不良事 件、低血鈣、顎骨關節 壞死(罕見)、非典型股骨 骨折	6922 元/syri.	9000 元 /syri.	• 需冷藏