

# 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七月一日 出刊

第 93 期

本期內容： 藥物基因體學與個人化醫療/ 陳皓芊 藥師

 台灣現有 COVID-19 疫苗介紹與其他注意事項/ 蔡佳珊 藥師

 肺炎鏈球菌疫苗可預防新冠肺炎？/ 陳奕良 藥師

 淺談新型冠狀病毒肺炎之單株抗體藥物/ 曾彥寧 藥師



藥物基因體學與個人化醫療

陳皓芊藥師

### 前言

藥物基因體學 Pharmacogenetics 或 pharmacogenomics 縮寫 PGx，已經不算是藥學領域的新科學新領域，但藥物基因體學的臨床應用卻是目前重要但卻不被重視的議題之一。

藥物基因體學的範圍顧名思義就是以基因出發，從分子生物學(Molecular Biology)的基礎去研究基因對藥物在體內作用的影響，包括藥物動力學 Pharmacokinetics(吸收、

分布、代謝、排除)、藥效學 Pharmacodynamics，簡單來說，可以用來解釋為什麼都是黃種人，兩個人吃同一種藥，一個人無效，一個人有效…等。

### 現行治療指引(guidelines)

2000 年，史丹佛大學發布 pharmGKB(Pharmacogenomics Knowledge Base)，這項計畫是藥物基因體學應用的開端，開始收集所有的研究成果與持續進行新的計畫，補足當前所缺，例如：收錄所有目前已確立或懷疑的基因序列與其造成的藥效改變。

2005 年，藥物基因體研究龍頭研究協會 The Royal Dutch Pharmacists Association 著手制定治療準則：DPWG，並建立一套核定證據等級的機制；換句話說，就是把過去收集的研究成果重新檢視，確立哪些已經有足夠的研究成果可以被臨床採用，改變的用藥習慣，期待未來能夠更精準的應用研究成果在臨床上。

2009 年，pharmGKB 團隊經過這些年的努力，最終制定出有完整證據等級與臨床建議的治療準則：CPIC。後續在一些機構也開始引用該治療準則，為不同基因型的人給出更個人化的用藥。

目前 FDA 有收錄兩個治療準則中證據等級 1A(證據最強、最完整)的藥物，但沒有強制這些藥物使用前，病患一定要去檢測基因(經費等等現實考量)；台灣目前沒有強制採用任何一項治療準則，僅依照各醫院的相關指引，或將藥害救濟基金會公告的台灣區藥害發生高機率的藥物列入”謹慎使用”。

### 實際案例與困境

臨床應用困難處之一在於：實證醫學。多少證據等級才能被醫療決策者或是醫師採信進而用在疾病治療，也就是前述的建立治療指引。所以如何把實驗室的結果應用到臨床決策，例如：有基因 HLA\*B1502 的族群，使用癲癇藥 carbamazepine 會發生皮膚

溶解的副作用，在應用到醫師開出處方 carbamazepine 前，需要要求病患提供自己是否擁有此基因的檢測報告。這個過程，我們該如何界定這個研究成果證據夠不夠強？該如何解釋為什麼需要病患的基因資料？是否能跟其他疾病一樣有治療指引可以遵行？

而另一項困境是現實的考量，也就是經費。影響基因表現的基因量可能從最小的一個基因單位，到好幾個單位連成的片段，而現實中要定位出最小單位的基因就要幾千元不等，言下之意，若會影響的基因為一個片段，就會花費更昂貴的成本。

舉個實際例子吧。用來預防再次發生中風與栓塞的抗凝血藥物 warfarin，有兩組基因會影響藥效且證據等級為 1A：CYP2C9 與 VKORC1，其中初次使用又以 VKORC1 造成藥效不彰影響最大。

服用 Warfarin 需要注意的生活習慣繁複、交互作用多，雖然一般每天劑量 5mg，但若沒有達到治療標準就會依治療準則慢慢增加劑量。增加劑量最直接的風險就是發生藥物不良反應機率上升。有 VKORC1 基因變異的族群與沒有變異的族群相比，吃進去一樣的量，藥物血中濃度卻較低，在不調整劑量的前提下，須要吃更長時間才會達到預期的治療血中濃度；但若在此時開始增加劑量，則不良反應風險就會隨之增加。所以如果能夠知道病人有變異的基因序列，就不需要增加劑量只要再多吃幾周就一樣能達到治療目標，減少發生不良反應的風險。

既然這樣，為什麼不規定所有服用 warfarin 的人都去做基因檢測呢？

因為太貴了！成本不符合發生藥物不良反應的開銷。不過因為亞洲人發生變異的機率很低，所以我們可以較為放心，又或是直接改用新型口服抗凝血藥。

那麼有沒有基因檢測成本小於發生藥物不良反應治療開銷的情境？

未知。這類的藥物經濟成本效益分析(cost-benefit analyses)的文獻太少了，證據也還不夠強，大多數的時候就是換個種類的新藥或是換個藥理機轉的藥物就可以避免基因檢測了；於是又繞回第一個困境。

## 台灣的現況

台灣現在已經有自己台灣人的基因資料庫: Taiwan Biobank。近年，中研院為首發起「台灣精準醫療計畫」，根據台灣地區的基因盛行率以及影響用藥安全制定用藥調整的建議；民眾也可以依據這項計畫的研究結果選擇是否用藥前進行基因檢測。

## 個人化醫療的未來

目前，藥物基因體學在臨床應用上最發光發熱的科別大概是腫瘤科了，但檢測的是腫瘤的基因，了解是腫瘤哪個基因變異後給予對應的標靶藥物治療。

藥物基因體學的臨床應用，因為有治療指引的制定，證據等級的問題越來越不容質疑，但如何降低基因檢測的花費還是一大課題。美國醫院現在已經有藥師提供的基因檢測報告結果的解釋與協助藥物劑量選擇，藥學生在學校的課程也列入藥物基因體應用。期許台灣未來隨著研究越來越完整，能將藥物基因體學往個人化醫療推進，也期許未來臨床應用能列為職場重要教育課程或是列入學校課程。

## 參考資料

1. CPIC guideline. Online: <https://cpicpgx.org/guidelines/>
2. Taiwan Precision Medicine Initiative. Online: <https://tpmi.ibms.sinica.edu.tw/www/precision-medicine/>
3. Taiwan biobank. Online: [https://www.twbiobank.org.tw/new\\_web/](https://www.twbiobank.org.tw/new_web/)



## 台灣現有 COVID-19 疫苗介紹與其他注意事項

蔡佳珊藥師

COVID-19 疫情嚴峻，根據台灣疾病管制署公布資料，截至 2021/07/15 全球確診病例數約一億八千八百萬人、四百萬人死亡、全球致死率 2.16%；國內確診 153,78 人、763 人死亡。疫苗接種是預防傳染的有效措施之一，以下將簡單統整 COVID-19 疫苗與其相關注意事項。

### 台灣現有 COVID-19 疫苗介紹

|                   |  |  |
|-------------------|--|--|
| 疫苗<br>類型          | Viral Vector COVID-19 Vaccines 腺病毒載體 (如：AZ, J&J)   | COVID-19 mRNA Vaccines (如：Moderna, 輝瑞-BNT)                               |
| 現有<br>疫苗          | AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZ)  | COVID-19 Vaccine Moderna (莫德納)   |
| 適用<br>年齡          | ≥ 18 歲   | ≥ 18 歲   |
| 接種劑<br>次/間隔       | 2 劑/ 至少 8 週，而間隔 10-12 週保護力較佳。  | 2 劑/ 至少 4 週，最晚可至 12 週。<br><small>註 1</small>                             |
| 保護力               | 接種 2 劑可預防約 63% 有症狀之感染。兩劑接種間隔 12 週，保護力約 81% (60- 91%)；預防重症：約 100%。  | 接種 2 劑可預防約 94% 有症狀之感染 (< 65 歲: 約 95.6 % , ≥ 65 歲: 約 86.4% )；預防重症：約 100%。 |
| 極罕見<br>嚴重不<br>良反應 | Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS): 接種第一劑後發生約百萬分之 6.5，疑似在 18-40 歲發生機率較高 (歐盟)。<br>Capillary leak syndrome (CLS): 在超過 78 百萬劑中有 6 例 CLS 事件，其中 3 例曾有 CLS 病史 (歐盟)。 | 極少數年輕族群(12-39 歲)在接種 mRNA 疫苗後發生心肌炎，大多發生在接種第二劑後數天內發生。發生率約百萬分之 8 (美國)。      |

**禁忌** 過去曾發生 TTS, HIT, CLS 者應避免 對於疫苗成分有嚴重過敏反應  
接種。  
對於疫苗成分有嚴重過敏反應史。  
(含 polysorbate 80) (含 PEG 2000、tromethamine or trometamol\*)

**孕婦** 可優先考慮 mRNA 疫苗，因其增加血栓機率更小，且較有安全性資料<sup>3</sup>。

**混打** 目前混打資料尚不充足，台灣 CDC 不建議混打。除非於第一劑疫苗接種後，產生不良反應而需就醫，經醫師評估建議避免再次接種相同疫苗，持醫師開立“未緩解之不良反應”之診斷證明者(較建議方式)或再次接種時，經診間與 VAERS 通報系統確認有通報者，可依原第一劑疫苗廠牌之接種間隔，按時完成第二劑另一廠牌之疫苗接種<sup>4</sup>。

**不良反應處理** [TTS: 詳見院內 COVID-19 疫苗接種血小板低下及血栓症之處置](#)<sup>註5</sup>  
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](#)。

**註 1：**依據 WHO 建議接種間隔最晚可至 12 週。經 ACIP 會議決議，為儘速提升國人 COVID-19 疫苗第一劑涵蓋率及我國群體保護力，7/12 起除第一類接種對象、國籍航空機組員及孕婦的第二劑 Moderna 疫苗維持於間隔至少 28 天後接種外，其餘對象均調整第一劑與第二劑接種間隔 10 至 12 週。(滾動式調整，開放接種對象請以 CDC 最新公告為主)。

**註 2：**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；含 PEG 成分藥品: 如 GI Klean powder, Micera, Neulasta, Cimzia , Forlax, Niflec, Adynovate，含 tromethamine or trometamol 之顯影劑 ex. GBCA: Primovist, Gadovist; IOM: Iopamiro, Visipaque, Isovue, Omnipaque, Xenetix, Optiray, Ultravist (院內 CT 使用: Optiray、IVP: Omnipaque)，若病人曾對其過敏，可能增加接種 moderna 過敏之風險。<sup>5</sup> \*[輝瑞-BNT 疫苗不含 tromethamine or trometamol](#)。

**註 3：**孕婦若為 COVID-19 高暴露風險或具慢性疾病 (如: 糖尿病、肥胖、高齡和心血

管疾病)易導致重症者，可與醫師討論接種疫苗之效益與風險後，評估是否接種。

註 4：加拿大 NACI 根據 [Com-Cov 1 trial](#) (1<sup>st</sup> dose: AZ, 2<sup>nd</sup> dose: BNT；1<sup>st</sup> dose: BNT, 2<sup>nd</sup> dose: AZ) 結果，建議第一劑施打 AZ 疫苗者第二劑可考慮 AZ 或 mRNA 疫苗。

註 5：台灣(至 7/7 未區分疫苗品項):全國共施打 COVID-19 疫苗總數 2,911,1851 劑共通報 2,266 件不良反應事件，其中 10 件 TTS。

HIT: heparin-induced thrombocytopenia, GBCA: gadolinium-based contrast agents, IOM: iodinated contrast medium

---

## COVID-19 疫苗其他疫苗接種間隔

---

| 疫苗                               | 目前建議   |
|----------------------------------|--|
| 接種 TFDA 尚未核准使用之 COVID-19 疫苗      | <p>【經 WHO 緊急授權】</p> <p>已完成接種劑次：不需再追加接種。</p> <p>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。</p> <p>【尚未經 WHO 緊急授權】</p> <p>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。</p> |
| 曾經感染 SARS-CoV-2 者 <sup>註 1</sup> | 建議自發病日起至少間隔 6 個月並且符合終止隔離或治療標準後，再接種疫苗。  |
| 與其他疫苗(含活性減毒疫苗) <sup>註 2</sup>    | 台灣 CDC 建議需間隔 14 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。   |

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。

| 其他疾病狀況                          | 目前建議  |
|---------------------------------|---|
| 腎移植病人                           | 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<br>感染者                 | 理論上並沒有 CD4 的限制。發燒或正患有急性中重疾病者，<br>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                           | 非禁忌症。中風急性期（大約 1~2 週）過後經評估穩定再施<br>打。                       |
| Antiplatelets                   | 不需停藥。加壓接種處至少 2 分鐘以上。                                      |
| Dual antiplatelets <sup>註</sup> | 不需停藥。加壓接種處至少 5~10 分鐘。                                     |
| Warfarin <sup>註</sup>           | 接種前確認 INR；INR<3：直接接種、INR> 3：先與主治醫師<br>討論。加壓接種處至少 5~10 分鐘。 |
| NOAC <sup>註</sup>               | 不需停藥。加壓接種處至少 5~10 分鐘。                                     |

註：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

| 其他疾病狀況                                   | 目前建議                                     |
|--|--|
| 出血性疾病病人(如血友病、血小板<br>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<br>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<br>防性含類血友病因子製劑的輸注。 |



|   |  |
|---|--|
| PLT > 50,000 / $\mu$ L  | 可直接接種。   |
| PLT : 20,000~50,000 / $\mu$ L                                 | 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。                                |
| <b>再生不良性貧血，接受免疫抑制療法或造血幹細胞移植者</b>                              | 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）。  |
| <b>血液癌症病人*</b>  |  |
| 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<br>(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。<br>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。  |
| <b>其他固態癌症病人*</b>  | <b>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</b>  |
| 化學治療<br>※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。<br>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/ $\mu$ 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)。<br>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。 |
| *與血液腫瘤科共識 |   |

| 藥品 <sup>註1</sup>  | 目前建議                                  |
|---|---------------------------------------|
| 免疫調節藥品  | 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), TNFi, IL-6R, IL-1Ra, IL-17, IL-12/IL-23, IL-23, belimumab, oral calcineurin inhibitors, GCs (prednisone-equivalent dose <20 mg/day* or ≥20mg/ mg/day **) | 不需調整。<br>*專家共識程度為「強-中」；**專家共識程度為「中」   |
| Mycophenolate mofetil<br>Mycophenolate sodium   | 每次疫苗接種後停藥 1 週。                        |
| Methotrexate (MTX) <sup>註2</sup>  | 每次 mRNA 疫苗(ex. 莫德納, 輝瑞-BNT)接種後停藥 1 週。 |
| JAK inhibitors<br>(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) <sup>3</sup> ；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。 |   |

| 藥品                       | 目前建議        |
|--------------------------|-------------|
| <b>骨質疏鬆藥品</b>            |             |
| Raloxifene 口服 每天 1 次     | 不需停藥。       |
| Alendronate 口服 每週 1 次    |             |
| Risedronate 口服 每月 1 次    |             |
| Teriparatide 皮下注射 每天 1 次 | 間隔 4 至 7 天。 |
| Romozosumab 皮下注射 每月 1 次  |             |

|  |   |
|--|---|
|  | 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)<br>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<br>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)                 |

### 參考文獻

1. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):881-891.
2. 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 Feb 4;384(5):403-416.
3. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2273-2282.
4. Cabanillas B, Novak N. Allergy to COVID-19 vaccines: A current update. *Allergol Int*. 2021 Jul;70(3):313-318.
5. Haberman RH, Herati R, Simon D, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2021 May 25;annrheumdis-2021-220597.
6. 台灣衛生福利部疾病管制署
7. 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。
8. 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。
9. 台灣腦中風學會 COVID-19 疫情中的腦中風防治 20210620
10. 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
11. 台灣肺癌學會 肺癌病患新冠肺炎疫苗接種建議共識 20210712

12. NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 3.0 06/09/2021
13. Curtis JR et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases- Version 2. Arthritis Rheumatol 2021.
14. 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
15. 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」
16. 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



### 前言

前陣子由於新冠病毒肺炎(COVID-19)疫情爆發，又面臨新冠疫苗不足的情形，許多民眾轉而自費施打肺炎鏈球菌疫苗，期待如果感染新冠病毒，可以預防肺炎發生，但真的是這樣嗎？

以下先針對肺炎鏈球菌疫苗進行介紹。肺炎鏈球菌疫苗是針對肺炎鏈球菌引起的肺炎所設計研發出來的疫苗，有 13 價及 23 價兩種疫苗，分別適合不同年齡族群的人施打。

### 肺炎鏈球菌疫苗簡介

肺炎是一種常見的疾病，發病的高峰期在春季跟冬季。可能由細菌、病毒或者其他病原體透過飛沫從鼻腔或口腔進入，進而侵犯呼吸道，甚至進入血液中。其中肺炎鏈球菌是造成肺炎最主要的致病菌，它是一種格蘭氏陽性菌，其表面的莢膜多糖（capsular polysaccharide）與致病力有關，目前發現有 90 多種血清型。肺炎鏈球菌常常躲在人類的鼻腔內，一旦免疫力降低或者感冒時，肺炎鏈球菌可以快速複製侵入呼吸道或血液中造成肺炎、腦膜炎，甚至菌血症等嚴重感染疾病，稱為「侵襲性肺炎鏈球菌疾病感染症 (IPD)」。

此外，它也是幼童中耳炎、鼻竇炎最常見的致病原。5 歲以下幼童及 65 歲以上老人為兩大罹病危險族群。除此之外，其他不分年齡的高危險群則包含了：(1)脾臟功能缺損或脾臟切除、(2) 先天或後天免疫功能不全(含括愛滋病毒感染者)、(3)人工耳植入者、(4)慢性疾病：慢性腎病變、慢性心臟疾病、慢性肺臟病、糖尿病、慢性肝病與肝硬化患者、酒癮者、菸癮者等、(5)腦脊髓液滲漏者、(6)接受免疫抑制劑或放射治療的惡性腫瘤者或器官移植者。

## 肺炎鏈球菌疫苗差異與適合施打族群

本院備有 13 價及 23 價肺炎鏈球菌疫苗。

下面表列出兩種肺炎鏈球菌疫苗之簡介及差異：

|              | 13 價結合型肺炎鏈球菌疫苗 (PCV13)  | 23 價多醣體肺炎鏈球菌疫苗 (PPV23)   |
|--------------|---|--|
| 血清型          | 13 種(1、3、4、5、6A、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F)  | 23 種 (1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19F、19A、20、22F、23F、33F)   |
| 適用對象         | 出生滿六周以上幼兒、青少年、成年人與長者  | 一般成人與兩歲以上兒童  |
| 適應症          | 預防侵入性肺炎   | 預防侵入性肺炎  |
| 施打途徑         | 肌肉注射  | 肌肉注射、皮下注射  |
| 自費建議<br>接種時程 | 嬰幼兒於第 2 個月、第 4 個月、第 12-15 個月公費接種三劑  |  |
| 注意事項         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 出生未滿 6 週，因無使用效益及安全性等臨床資料，故不予接種。</li> <li>2. 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。</li> <li>3. 其他經醫師評估不適合接種者，不直接種。</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 對 2 歲以下之嬰幼兒無效，故不直接種。</li> <li>2. 發燒或正患有急性中重度疾病者，宜待病情穩定後再接種。</li> <li>3. 其他經醫師評估不適合接種者，不直接種。</li> </ol> |

|       |   |
|-------|---|
| 可能副作用 | <p>*少數可能發生注射部位疼痛、紅腫的反應，一般於接種 2 天內恢復。發燒、倦怠等嚴重副作用則極少發生、接種後應於接種單位留下觀察至少 30 分鐘，沒有不適後再離開。</p> <p>*接種後如有持續發燒、嚴重過敏反應，如呼吸困難、氣喘、眩昏、心跳加速等不舒服症狀，應儘速就醫釐清病因，並通報當地衛生單位。</p> |
|-------|---|

### 肺炎鏈球菌疫苗施打時程

青少年(<18 歲)接種建議：

1. 從沒接種過兩種肺炎連球菌疫苗者：先接種 PCV13，間隔至少 8 周後再接種 PPV23
2. 接種過 PCV13 者：再接種一劑 PPV23，與前一劑 PCV13 應間隔至少 8 周
3. 接種過 PPV23 者：再接種一劑 PCV13，與前一劑 PPV23 應間隔至少 8 周

18 歲(含)以上成人至未滿 65 歲高危險群：

1. 從未接種過：先接種 1 劑 PCV13，間隔至少 8 週接種 1 劑 PPV23，間隔至少 5 年再接種第 2 劑 PPV23。
2. 接種過 1 劑 PPV23：間隔至少 1 年再接種 1 劑 PCV13；與 PCV13 間隔至少 8 週，且與前一劑 PPV23 價間隔至少 5 年，再接種第 2 劑 PPV23。
3. 接種過 2 劑 PPV23：與前一劑 PPV23 間隔至少 1 年再接種 1 劑 PCV13。
4. 接種過 1 劑 PCV13：間隔至少 8 週再接種 1 劑 PPV23，5 年後再接種第 2 劑 PPV23 價。
5. 接種過 1 劑 PCV13 與 1 劑 PPV23：與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年，再接種第 2 劑 PPV23。



| 過去接種史  | 接續接種建議                |
|--|-----------------------|
| 從未接種過  | PCV13 → PPV23 → PPV23 |
| PPV23 一次   | →PCV13 → PPV23        |
| PPV23 兩次   | →PCV13                |
| PCV13 一次   | →PPV23 → PPV23        |
| PCV13 與<br>PPV23 各一次   | →PPV23                |
| 備註：<br>1. 施打 PCV13 後，接續施打 PPV23，間隔至少 8 周<br>2. 施打 PPV23 後，接續施打 PCV13，間隔至少 1 年<br>3. 施打 PPV23 後，接續施打 PPV23，間隔至少 5 年 |                       |

#### 65 歲以上長者接種建議

1. 從未接種過：
  - (1) 接種 1 劑 PPV23 或 PCV13，或
  - (2) 先接種 1 劑 PCV13，間隔 1 年以上再接種 1 劑 PPV23。
2. 65 歲以後接種過 1 劑(含)以上 PPV23：間隔 1 年以上可再接種 1 劑 PCV13。
3. 65 歲前接種過 1 劑(含)以上 PPV23：
  - (1) 滿 65 歲後與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年再接種 1 劑 PPV23，或
  - (2) 間隔至少 1 年接種 1 劑 PCV13，或
  - (3) 間隔至少 1 年接種 1 劑 PCV13，且與前一劑 PPV23 間隔至少 5 年，可再接種 1 劑 PPV23。
4. 65 歲前接種過 PCV13：滿 65 歲後與 PCV13 至少間隔 1 年後再接種 1 劑 PPV23。

5. 65 歲前接種過 PCV13 與 1 劑(含)以上 PPV23：滿 65 歲後與前一劑 PCV13 間隔 1 年以上，且與前一劑 PPV23 至少間隔 5 年，再接種 1 劑 PPV23。

| 過去接種史  | 接續接種建議  |
|--|---|
| 從未接種過  | 以下擇一接種：<br>1. PCV13<br>2. PPV23<br>3. PCV13 →PPV23          |
| 65 歲之後接種過 PPV23  | → PCV13   |
| 65 歲前曾接種 PPV23   | 以下擇一接種：<br>1. →PPV23<br>2. →PCV13<br>3. →PCV13 → PPV23      |
| 65 歲前曾接種 PCV13   | → PPV23   |
| 65 歲前曾接種 PCV13<br>與 PPV23                                  | → PPV23<br><br>註：與 PCV13 價至少間隔 1 年，且<br>與前一劑 PPV23 至少間隔 5 年 |
| 註：<br>1. PCV13 與 PPV23 兩劑間隔至少 1 年<br>2. 兩劑 PPV23 應間隔至少 5 年 |   |

### 肺炎鏈球菌疫苗可預防新冠肺炎嗎？

由於新冠肺炎是一個新的疾病，許多專家學者也正在努力的了解這個疾病，因此相關的研究也還如火如荼的一直在進行。而目前還沒有強烈的直接證據可以證明肺炎鏈球菌疫苗可以預防新冠肺炎，肺炎鏈球菌疫苗對於新冠肺炎的預防效果也尚無定論，也沒有設計嚴謹的隨機分派雙盲試驗來加以佐證，僅有少數的藥物流行病學及資料庫統計研究試圖探究這個問題，這些研究的結果有的傾向於曾經施打肺炎鏈球菌疫苗可能對於新冠肺炎的確診率及重症死亡率的降低可能有影響，有的則傾向於施打肺炎鏈球菌疫苗與新冠肺炎的確診率並無相關。

根據一篇美國加州的流行病學研究，該研究從 2020 年 3 月至 2020 年 7 月，共納入 53 萬 65 歲以上老人，其中有 45 萬人已接受肺炎鏈球菌 13 價疫苗。研究結果發現，接種 13 價肺炎鏈球菌疫苗與 COVID-19 確診、住院與死亡有相關性。但接種 23 價肺炎鏈球菌疫苗與 COVID-19 確診結果則顯示無顯著差異。

另一篇小型非系統性文獻回顧的研究，針對肺炎鏈球菌 23 價疫苗的研究報告發現，肺炎鏈球菌 23 價疫苗可以預防 33-40%的細菌性肺炎，或許可減少 COVID-19 感染者與細菌性肺炎相關之死亡率。

此外，一篇藥物流行病學的分析研究，以世代分析方式，納入約 13 萬近五年、兩年、一年內是否曾經施打過肺炎鏈球菌 13 價或 23 價疫苗之族群，並且以傾向分數(propensity score) 做 1:1 配對，使施打疫苗組與未施打疫苗組之年齡、性別、種族、慢性及嚴重疾病史類似，比較兩組人之 COVID-19 陽性率，進而以 95%信賴區間計算相對風險(Relative risk, RR)分析相關性。研究結果發現曾施打過肺炎鏈球菌 13 價疫苗與降低 COVID-19 確診率有相關性，且具有統計上意義。但曾施打肺炎鏈球菌 23 價者則未發現與確診 COVID-19 有統計上意義的相關性。此外，分層分析也顯示以五年前曾施打肺炎鏈球菌 13 價疫苗者與降低 COVID-19 確診率有強烈相關，若是一年前、兩年前施打者則與降低 COVID-19 確診之相關性強度較低。換句話說，已施打 13 價肺炎鏈球菌疫苗五年，相較於施打一年與兩年，降低 COVID-19 確診風險更明顯。

一篇於 24 個國家進行的病例對照研究，以相關係數( $R^2$ )與皮爾森相關係數(R)呈現施打肺炎鏈球菌疫苗與 COVID-19 每十萬死亡率及 COVID-19 每十萬案例數的關係。發現曾施打肺炎鏈球菌疫苗的族群，的確與 COVID-19 的死亡率呈現負相關，即施打率越高，死亡率越低，尤其是 65 歲以上族群最為顯著。此外，曾施打肺炎鏈球菌疫苗也與 COVID-19 確診率呈負相關，即施打率越高，確診率越低。

但也有一個在義大利羅馬進行的研究，從 2020 年 3 月到 6 月納入 741 位 COVID-19 確診之病患，以羅吉斯回歸(logistic regression)方法分析施打肺炎鏈球菌疫苗與

COVID-19 確診之關係包含住院率、進加護病房率與死亡率)，在 95%信賴區間水準下計算勝算比(Odds ratio, OR)。發現無論在全體族群或 65 歲以上老人族群，接種肺炎鏈球菌疫苗與 COVID-19 確診者的住院率、加護病房率與死亡率皆沒統計相關性。

綜合以上，目前施打肺炎鏈球菌疫苗對於新冠肺炎的預防效果尚無定論，但五年前曾經施打過 13 價肺炎鏈球菌疫苗者，可能對於新冠肺炎的確診率、重症率與死亡率的下降有幫助。

## 結論

目前還沒有強烈的證據可以直接證明肺炎鏈球菌疫苗可以預防新冠肺炎。但根據近一年發表的期刊論文指出，在無法立即接種新冠疫苗的情況下，依據美國疾病管制預防中心統計顯示，新冠肺炎常合併肺炎鏈球菌感染，所以施打肺炎鏈球菌疫苗有助於提升對肺炎鏈球菌感染的保護力，雖無法確認可預防新冠肺炎，但有機會降低感染新冠病毒後，肺部被細菌感染的風險。值得注意的是，施打完肺炎鏈球菌疫苗，若要再施打新冠肺炎疫苗必須間隔至少兩周，因此若是因為無法立即施打新冠疫苗而先施打肺炎鏈球菌疫苗的民眾，也必須留意後續新冠疫苗施打的時程。

## 參考資料

1. 疾管署網站 <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/ORBnRmMgImeUqPAPKawmwA>
2. 藥品仿單
3. Lewnard JA., Bruxvoort KJ., Fischer H. et. al. Prevention of COVID-19 among older adults receiving pneumococcal conjugate vaccine suggests interactions between *Streptococcus pneumoniae* and SARS-CoV-2 in the respiratory tract.

4. Thindwa D., Quesada MG., Liu Y. et al. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. *Vaccine* 2020; 38: 5398 – 5401.
5. Pawlowski, C., Puranik, A., Bandi, H. et al. Exploratory analysis of immunization records highlights decreased SARS-CoV-2 rates in individuals with recent non-COVID-19 vaccinations. *Sci Rep* 2021; 11: 4741.
6. Root-Bernstein R. Pneumococcal and Influenza Vaccination Rates and Pneumococcal Invasive Disease Rates Set Geographical and Ethnic Population Susceptibility to Serious COVID-19 Cases and Deaths. *Vaccines* 2021;9: 474.
7. Pastorino R, Villani L, La Milia DI, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations are not associated to COVID-19 outcomes among patients admitted to a university hospital. *Vaccine*. 2021;39(26):3493-3497.
8. 台北市政府衛生局新聞稿「65歲以上市民先接種肺炎鏈球菌疫苗，替新冠疫苗做準備」



## 前言

2019 年底新型冠狀病毒肺炎爆發，關於新型冠狀病毒肺炎的治療開始成為全球醫療重大議題。隨著重症個案與死亡個案的增加，且多集中具風險因子的年長者，中央指揮疫情中心以專案進口引進單株抗體 Casirivimab + imdevimab 與 Bamlanivimab + etesevimab 兩種組合，用於未使用氧氣且於發病七天內以及有其他風險因子之成人病患。上述之單株抗體用於確診新冠肺癆的輕症病人，於發病早期給予可以降低約七成死亡率。

## 流行病學研究病毒與抗體

SARS-CoV-2 為一種具有外套膜的單股 RNA 病毒，在顯微鏡觀察下，表面上有如皇冠般的突起，這些突起物稱為棘蛋白（Spike protein）。病毒進入人體後，病毒棘蛋白上的受體結合區（Receptor binding domain, RBD）會和人體細胞表面的血管收縮轉化酵素 2（Angiotensin converting enzyme, ACE2）受體結合，而使病毒進入細胞內造成感染。單株抗體則藉由和病毒的棘蛋白受體結合區來阻止病毒進入細胞，中和病毒的能力。

## 單株抗體介紹

血清中的每一種抗體是由單一 B 細胞所分泌產生，將 B 細胞單獨挑出培養成細胞株，則可得單一類型的抗體，只會對一種抗原決定基反應，其專一性極高，大量培養此細胞株，即可有品質一定、純度均一的抗體，此即為單株抗體。目前美國 FDA 緊急授權的新型冠狀病毒單株抗體如下：

### 1. REGEN-COV (Casirivimab + Imdevimab)

為兩株單株抗體的混合體，就是為了降低無法辨識抗原決定基的可能性，由

Regeneron Pharmaceuticals 所開發。兩種單株抗體分別結合在病毒不同抗原決定基部位，阻擋病毒進入人體細胞。體外試驗中對變異株的效力，假病毒中和試驗（Pseudovirus neutralization assay）結果，casirivimab+imdevimab 對攜帶有 E484K、L452R、N501Y、K417N 之 SARS-CoV-2 變異株(包括 B.1.427, B.1.429, B.1.351, P.1, B.1.526 與 B.1.1.7)，抗體效價均無變化，顯示 casirivimab+imdevimab 應可有效中和上述變異株<sup>i</sup>。

作為治療，在隨機臨床試驗中，與安慰劑組相比，接受 REGEN-COV 病毒量下降較快且 28 天時住院或前往急診比率較低<sup>ii</sup>。第七天時病毒量下降較多，且若接受治療時較高病毒量或是身體尚未產生抗 SARS-CoV-2 抗體的病人更加顯著。針對不同劑量 1200mg(半量)或 2400mg(標準劑量) casirivimab+imdevimab 治療的具重症風險因子門診病患，與安慰劑組相比，28 天死亡或住院率分別下降 70%(p=0.002)與 71%(p<0.0001)，且可以提早四天達症狀改善(10 vs 14 天，p<0.0001)。<sup>iii</sup> 接受不同劑量靜脈或皮下注射 casirivimab+imdevimab 在第七天均可加速病毒清除。

作為預防，隨機臨床試驗中，確診病患的居住接觸者在暴露四天內接受皮下 casirivimab+imdevimab 1200mg 與安慰劑組相比，7 天內有症狀確診率下降 72% (p<0.0001)，治療組有症狀確診者症狀改善與病毒消除皆較快。<sup>3</sup>

## 2. Bamlanivimab + Etesevimab

原於 2020 年 11 月 9 日，Eli Lilly 藥廠研發的單株抗體 bamlanivimab 獲 FDA 批准授予其新冠肺炎單株抗體療法緊急使用授權(EUA)，可用於治療 12 歲以上、體重至少 40 公斤的輕至中度新冠肺炎患者，以及 65 歲以上或是有特定慢性疾病、發展為重症或住院風險極高的患者，但隨著時間新冠變種病毒越來越多，並對 bamlanivimab 產生抗藥性，使得單一的單株抗體治療失敗的風險逐漸增加，因此在 2021 年 4 月撤銷了單一療法的緊急使用授權。2021 年 2 月份取得 bamlanivimab + etesevimab 使用許可。兩種抗體均為來自 COVID-19 康復者的血漿中分離出來的人類抗體，已證實兩者分別結合在病毒棘蛋白上兩個不同但有重疊的抗原決定基部位。

在動物實驗中，預防性投與 bamlanivimab 可抑制 SARS-CoV-2 在呼吸道之複製。<sup>iv</sup>

針對抗體對變異株效力的體外試驗中，bamlanivimab+etesevimab(1:2)對 B.1.351 (K417N + E484K + N501Y)、P.1 (K417T + E484K + N501Y)、B.1.427/B.1.429(L452R)與 B.1.526(E484K)變異株，抗體效價上升，顯示 bamlanivimab+etesevimab 可能無法有效中和上述變異株。對 B.1.1.7 變異株(N501Y)，抗體效價則無變化<sup>v</sup>。

作為治療，在 BLAZE-1 試驗中，比較 bamlanivimab、bamlanivimab + etesevimab 與安慰劑之門診病患，bamlanivimab + etesevimab 組在第十一天時病毒量較低<sup>vi</sup>。Phase 3 結果接受 bamlanivimab + etesevimab 治療的具重症風險因子之輕中度確診病患，相較安慰劑組，住院率下降 87%<sup>vii</sup>。

在 BLAZE-2 隨機試驗中，對長照機構住民與工作人員進行預防性投與 bamlanivimab 或安慰劑，用藥組八周內發生 COVID-19 有症狀感染風險較低(OR 0.43, p=0.00021)。接受預防性用藥的住民感染風險可下降 80% (OR 0.20)<sup>viii</sup>。

下表為 FDA 緊急授權的單株抗體療法

| 藥品      | Casirivimab + Imdevimab <sup>ix</sup>  | Bamlanivimab + Etesevimab <sup>x</sup> |
|---------|--|--|
| 研發公司    | Regeneron Pharmaceuticals  | Eli Lilly                              |
| 抗原決定基   | RBD  | RBD                                    |
| FDA 適應症 | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 18 歲以上的成人或 12 歲以上且體重 40 公斤以上的兒童</li> <li>2. 直接病毒檢測確診為 SARS-CoV-2</li> <li>3. 疾病嚴重度為輕度或中度</li> <li>4. 有演變成住院或重症的風險因子 <ul style="list-style-type: none"> <li>● 65 歲以上</li> <li>● BMI 25 以上或 12-17 歲且 BMI 為 85 百分位以上</li> <li>● 懷孕</li> <li>● 糖尿病</li> <li>● 慢性腎病</li> <li>● 免疫不全或接受免疫抑制治療</li> <li>● 患有心血管疾病（包含鬱血性心臟疾病）或高血壓</li> <li>● 慢性肺病</li> <li>● 鐮刀型紅血球疾病</li> <li>● 神經發展疾患</li> <li>● 醫療相關技術依賴之狀況，例如氣切、胃造口或正壓呼吸器等</li> </ul> </li> <li>5. 排除住院病人： <ul style="list-style-type: none"> <li>● 因 COVID-19 需要氧氣治療的病人</li> <li>● 因 COVID-19 需要增加氧氣量的慢性氧氣治療病人</li> </ul> </li> </ol> |  |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | 給藥時機：直接病毒檢測陽性且症狀開始後 10 天內儘速使用   |  |
| 台灣 CDC COVID-19 治療指引（專案進口） <sup>xi</sup> | 適用對象為具以下任一風險因子，未使用氧氣且於發病七天內之成人病患：<br>1. 年齡 ≥ 65 歲；<br>2. 年齡 ≥ 55 歲 且有下列任一情形：糖尿病、慢性腎病、心血管疾病（含高血壓）、慢性肺疾、BMI ≥ 30，或其他影響免疫功能之疾病；<br>3. 懷孕。                                      |  |
| 途徑與劑量                                    | IV: Casirivimab 600mg/<br>Imdevimab 1,200mg   | IV: Bamlanivimab 700 mg/<br>Etesevimab 1,400 mg  |
| 台灣引進包裝                                   | Combo pack<br>Casirivimab 300 mg/2.5 mL (120 mg/mL) + Imdevimab 1332 mg/11.1 mL (120 mg/mL)<br>1 個包裝可供 2 人次治療劑量使用   | Set<br>Bamlanivimab 700mg/ 20 ml *1 瓶+<br>Etesevimab 700mg/20 ml(每瓶)*2 瓶<br>1 個包裝可供 1 人次治療劑量使用 |
| 保存方式                                     | 1. 不含防腐劑，稀釋後應立即給藥<br>2. 開封後未稀釋可放冰箱 48 小時<br>3. 已稀釋後準備輸注的溶液可置於 2°~8° C 冰箱保存最長 36 小時，室溫 25°C 下放置 則不可超過 4 小時   | 1. 不含防腐劑，稀釋後應立即給藥<br>2. 稀釋後冷藏於 2°~8° C 冰箱保存最長 36 小時，室溫 25°C 下放置 則不可超過 7 小時                     |
| 施打後注意事項                                  | 1. 為處理發生率極低的過敏性休克（0.07%）或輸注反應(1.1%)，輸注時持續監測並於輸注後於醫療單位觀察至少 1 小時<br>2. 接受此療法，在輸注後 90 天內接種 COVID- 19 疫苗將降低 COVID-19 疫苗接種後免疫反應，故輸注後應間隔至少 90 天再接種 COVID- 19 疫苗。                  |  |
| 副作用或不良反應                                 | 1. 過敏性休克（0.07%）或輸注反應(1.1%)的症狀：發燒、呼吸困難、血氧降低、寒顫、疲倦、心律不整、胸痛、虛弱、意識改變等，若出現上述症狀，建議停止輸注藥物並給予支持性治療。<br>2. 其他：包括過敏反應和注射部位反應如噁心(3%) 頭暈(3%)、頭痛(3%)、瘙癢(2%)、立即性非嚴重過敏反應(2%)、腹瀉(1%)、嘔吐(1%) |  |

## 結論

新型冠狀病毒抗體的研究，對檢測、治療以及疫苗的研發都有相當的助益。目前單株抗體 Casirivimab+Imdevimab 與 Bamlanivimab+Etesevimab，已在美國 FDA 及國際間陸續發佈緊急使用授權核准於臨床使用，因臨床試驗顯示有助於縮短病程、減輕疾病嚴重度與降低亡率，我國也已將其納入新型冠狀病毒感染臨床處置暫行指引，以治

療輕度至中度新型冠狀病毒感染且可能發展為重症之高風險患者。2021年6月美國衛生與公眾服務部將暫停 Bamlanivimab + Etesevimab 的全國配銷，因巴西 P.1/Gamma 和南非 B.1.351/Beta 變種不斷增加，而 Bamlanivimab + Etesevimab 對此兩種變種沒有活性<sup>xii</sup>，各國應隨著病毒株的流行情形與臨床使用，適時調整單株抗體的使用建議。此外，各國仍有許多正在進行中的單株抗體療法試驗，期望能在新型冠狀病毒治療上帶來更多的治療選擇。

### 參考資料

---

i FDA. Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Regen-Cov (Casirivimab With Imdevimab). Dec 2020. 30-32.

ii FDA. Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Regen-Cov (Casirivimab With Imdevimab). Jun 2021. 28-29.

iii Regeneron. Phase 3 Trial Shows Regen-Cov™ (Casirivimab With Imdevimab) Antibody Cocktail Reduced Hospitalization Or Death By 70% In Nonhospitalized Covid-19 Patients. Online: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody/>. 23 March 2021.

iv Jones, B.E., Et Al., Ly-Cov555, A Rapidly Isolated Potent Neutralizing Antibody, Provides Protection In A Non-Human Primate Model Of Sars-Cov-2 Infection. Biorxiv, 2020.

v FDA. Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Bamlanivimab And Etesevimab. 14 May 2021. 25-28.

vi Gottlieb, R.L., Et Al., Effect Of Bamlanivimab As Monotherapy Or In Combination With Etesevimab On Viral Load In Patients With Mild To Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. Jama, 2021. 325(7): P. 632- 644.

vii Lilly. Lilly's Bamlanivimab And Etesevimab Together Reduced Hospitalizations And Death In Phase 3 Trial For Early Covid-19. Online: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-and-etesevimab-together-reduced>. 10 March 2021.

viii Lilly. Lilly's Neutralizing Antibody Bamlanivimab (Ly-Cov555) Prevented Covid-19 At

---

Nursing Homes In The Blaze-2 Trial, Reducing Risk By Up To 80 Percent For Residents. Online:

<https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-neutralizing-antibody-bamlanivimab-ly-cov555-prevented>. 21 January 2021.

ix FDA. Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Regen-Cov (Casirivimab With Imdevimab). Jun 2021. 15-18.

x FDA. Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Bamlanivimab And Etesevimab. 14 May 2021.13-17.

xi CDC. 公費 covid-19 治療用單株抗體領用方案. Online:

[https://www.seccm.org.tw/files/news/N202162216938\\_001.pdf](https://www.seccm.org.tw/files/news/N202162216938_001.pdf). 21 June 2021.

xiii Public Health Emergency. Pause In The Distribution Of Bamlanivimab/Etesevimab. Assistant Secretary For Preparedness And Response (Aspr). Online:

<https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/investigation-MCM/Bamlanivimab-etesevimab/Pages/bamlanivimab-etesevimab-distribution-pause.aspx>. 25 June 2021.