



臺北榮總藥訊

Taipei Veterans General Hospital Drug Bulletin

發行人：陳威明 出版：臺北榮民總醫院藥學部 中華民國 82 年 3 月創刊

副發行人：林永煬 地址：臺北市石牌路2段201號 電話：02-2875-7289

114年12月
第 35 卷 第 12 期

主編：周千澄 網址：<https://wd.vghtpe.gov.tw/pharm/Fpage.action?muid=4117&fid=3421>
編輯：何沁沁、王斯郁、李婉詩、張豫立、陳欣如

版權所有
翻印必究

消息報導

News Watch

全台國中二年級男生納入 HPV 疫苗公費接種對象

張立人

人類乳突病毒（Human Papillomavirus, HPV）為無包膜 DNA 病毒，隸屬乳突病毒科（Papillomaviridae）。根據 DNA 序列可區分超過 200 型，依致癌風險可分為高、低風險兩類型。高風險型 HPV 包含 HPV-16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59，以 HPV-16 與 18 為導致子宮頸癌前病變的主要型別；低風險型 HPV 包含 HPV-6 與 11，常與生殖器尖狀濕疣（俗稱菜花）有關，雖不具致命，但具傳染性與可能造成局部擴散。

HPV 主要經由性行為時透過皮膚、黏膜接觸傳播，但也有極少數經由馬桶、共用浴巾等間接接觸私密部位黏膜感染的案例。HPV 感染率高，約 80% 的人一生中曾感染過至少一次，其中單一伴侶者感染率 60%、多重性伴侶者 90%，男性感染率比女性高 14-24% [所有 HPV PR (prevalence ratios), 1.14; CI 1.03-1.27; 高風險型 HPV PR, 1.24; CI 1.07-1.43]。HPV 感染多無症狀，90% 以上表淺上皮細胞感染可於 1 年內自行痊癒。少數情況如免疫力下降、高病毒量，感染可能持續超過 1 年，在女性反覆刺激子宮頸細胞增生會導致子宮頸癌、陰道癌、外陰癌，若出現陰道出血或性交出血等症狀，往往代表病情已經進入晚期階段而難以治癒；在男性可能出現陰莖癌，晚期症狀如紅斑、潰爛、出血。在兩性都可能出現肛門癌、扁桃腺癌、舌咽癌與口咽癌。如果感染 HPV-6、11 可能引發生殖器尖狀濕疣，通常不會自行痊癒，不治療可能會擴大、疼痛出血且會傳染給他人，甚

至癌化。

目前尚無抗病毒藥物可根除 HPV，治療以局部切除、冷凍治療、免疫調節藥物為主，最終透過自身免疫力清除。疫苗施打可降低感染機率，尤其對於未感染者效果最佳，即使僅施打一劑疫苗，對 HPV-16、18 型預防效果高達 97.5%。所有高風險型感染中以 HPV-16、18 型最常見，最早上市的二價疫苗保蓓（Cervarix®）即涵蓋此兩型，但亞洲其他型的 HPV 也佔 41.3%，所以二價以上的疫苗是有必要的，尤其台灣 HPV-52、58 型共佔 40%，因此最好選擇能涵蓋這些型的疫苗，以提升保護力。

自 2018 年起，台灣提供國中 13 至未滿 14 歲女學生公費接種兩劑二價 HPV 疫苗，接種率逐年上升，近年已達 90% 以上，2022 年全面升級為九價疫苗。因應 HPV 相關癌症的性別共病特性及國際趨勢，全球超過 140 國推動 HPV 疫苗，逾 70 國已納入男性為接種對象，衛福部國民健康署宣布於 2025 年 9 月起，全台國中二年級男女學生皆可公費接種兩劑 HPV 疫苗（上下學期各接種一劑）。涵蓋男女的廣泛施打政策不僅有助個人保護，更能提升群體免疫效果，進一步壓低社區盛行率與癌症發生率。目前接種使用嘉喜九價人類乳突病毒疫苗（Gardasil® 9）屬於非活性疫苗，成分為病毒 L1 外殼蛋白，不含病毒 DNA，不具感染風險，與其他非活性疫苗可同時施打於不同手臂。常見副作用為注射部

位疼痛、腫脹、紅斑、搔癢、發燒、頭痛、噁心及暈眩等。

由於自然感染所產生的抗體保護力遠不如疫苗接種，即使有性經驗或曾感染 HPV，仍建議接種 HPV 疫苗，以預防其他型別感染。若曾接種過四價 HPV 疫苗，在時間與經濟許可的情

況下，仍可再接種九價疫苗，以提升對台灣常見 HPV-52、58 型的保護力。需特別注意，接種疫苗後仍需定期接受子宮頸篩檢，自 2025 年起，國民健康署將提供 25 歲以上女性每 3 年一次公費子宮頸抹片檢查，建議民眾可多加利用，以早期發現，早期治療。

表、人類乳突病毒疫苗比較

商品名	嘉喜 9* Gardasil® 9	嘉喜 Gardasil®	保蓓 Cervarix®
價數	九價	四價	二價
HPV 涵蓋型別	高風險 16、18、31、 33、45、52、58； 低風險 6、11	高風險 16、18； 低風險 6、11	高風險 16、18
接種對象	9-14 歲男女（2 劑） 15-45 歲男女（3 劑）	9-13 歲女（2 劑） 14-45 歲女（3 劑） 9-26 歲男（3 劑）	9-14 歲女（2 劑） >15 歲女（3 劑）
施打間隔	2 劑: 0、6-12 個月 3 劑: 0、2、6 個月		2 劑: 0、5-13 個月 3 劑: 0、1、6 個月
保護力(依 現有資料)	至少 8 年	至少 12 年	至少 11 年

* 本院現有之人類乳突病毒疫苗

參考資料：

1. Lin H, Ma YY, Moh JS, et al. High prevalence of genital human papillomavirus type 52 and 58 infection in women attending gynecologic practitioners in South Taiwan. *Gynecol Oncol*. 2006; 101:40-5.
2. Lewis RM, Markowitz LE, Gargano JW, et al. Prevalence of Genital Human Papillomavirus Among Sexually Experienced Males and Females Aged 14–59 Years, United States, 2013–2014. *J Infect Dis*. 2018; 217:869-77.
3. Barnabas RV, Brown ER, Onono MA, et al. Efficacy of single-dose HPV vaccination among young African women. *NEJM Evid*. 2022; 1:EVIDoa2100056.

藥品新知 Drug Update

Tezepelumab 用於嚴重氣喘

王怡晴

氣喘是一種存在於兒童及成人的慢性呼吸道發炎疾病，呼吸道因長期發炎而導致反覆出現氣道阻塞的臨床症狀，包括喘鳴（wheezing）、呼吸短促、胸悶及咳嗽等。2022年成人氣喘臨床照護指引調查指出，臺灣

成人氣喘盛行率約為12%，兒童氣喘盛行率則有15%。其中大約有10%的氣喘病人屬於重度氣喘，即使接受高劑量吸入性類固醇、長效吸入型乙二型交感神經刺激劑等治療，仍持續有症狀與急性惡化。重度、難以控制的氣喘對病

人的身體負擔與醫療成本有著莫大的影響。針對 IgE 或第二型 (T2) 細胞激素 (IL-4、IL-5、IL-13) 及其受體的單株抗體，已被證實能改善許多重度氣喘病人的疾病控制，且已納入治療指引。然而，目前的生物製劑並不適用於所有重度氣喘，尤其是非過敏性或非嗜酸 (noneosinophilic) 表現型的病人。

胸腺基質淋巴生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 是一種由上皮細胞分泌的細胞激素，在氣喘發炎反應中佔據上游位置。在氣喘病人中，TSLP 的濃度與氣道阻塞、疾病嚴重程度及醣質類固醇 (glucocorticoids) 抗藥性相關。除了推動氣道的第二型發炎外，TSLP 也被證實能調控氣道結構細胞與免疫細胞之間的相互作用。Tezepelumab 是一種人類單株抗體 (IgG2 λ)，以高親和力與人類 TSLP 結合，並阻斷其與異源二聚體受體之交互作用。以 tezepelumab 阻斷 TSLP 可使與發炎相關之生物標誌分子與細胞激素下降，包含血中嗜酸性白血球、IgE、FeNO、IL-5 和 IL-13。

2021年發表的一項第三期、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，收錄年齡12至80歲的氣喘病人，且至少接受12個月中、高劑量吸入性類固醇，隨機分配至每4週皮下注射一次 210 mg tezepelumab (529人) 或安慰劑組 (532人)，持續52週。主要終點是氣喘急性惡化年發生率，也針對基線血液嗜酸性球細胞計數 $<300/\mu\text{L}$ 的病人進行評估；次要終點包括第一秒用力呼氣容積 (FEV₁)、氣喘控制問卷-6 (Asthma Control Questionnaire-6, ACQ-6)、氣喘生活品質問卷 (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ)、以及氣喘症狀日誌 (Asthma Symptom Diary, ASD)。結果顯示氣喘急性惡化之年發生率 tezepelumab 組為0.93，安慰劑組為2.10 (rate ratio 0.44; 95% CI 0.37-0.53, $p<0.001$)。在嗜酸性球細胞 $<300/\mu\text{L}$ 的病人中，tezepelumab 組的氣喘急性惡化年發生率為1.02，安慰劑組為1.73 (RR 0.59; 95% CI 0.46-0.75, $p<0.001$)。在52週時，tezepelumab 組在 FEV₁ 相對於基線的變化為 0.23 公升，安慰劑組 0.09 公升 (差異 0.13 公升, 95% CI 0.08-0.18, $p<0.001$)；tezepelumab 組 ACQ-6 評分相對於基線的變化-1.55，安慰劑組-1.22 (差異-0.33，

95% CI -0.46 - -0.20, $p<0.001$)；tezepelumab 組 AQLQ 評分與基線相比的變化為 1.49，安慰劑組 1.15 (差異 0.34, 95% CI 0.20 - 0.47, $p<0.001$)；tezepelumab 組 ASD 評分與基線相比的變化為-0.71，安慰劑組-0.59 (差異-0.12, 95% CI -0.19 至 -0.04, $p=0.002$)，即疾病控制與生活品質各方面均有顯著改善。二組在不良事件的發生頻率與類型上並無顯著差異。

2023年 Nopsopon 等學者進行系統性回顧與貝氏網絡統合分析 (Bayesian network meta-analysis)，間接比較 tezepelumab 與 dupilumab、benralizumab、mepolizumab 在治療嗜酸性氣喘之療效。主要評估指標包括氣喘急性惡化率、支氣管擴張劑使用前 FEV₁ 與氣喘控制問卷 ACQ。共納入10項隨機對照試驗 ($n=9,201$)，結果顯示 tezepelumab 組的急性惡化發生率顯著低於 benralizumab 組 (相對風險 0.63, 95% CI 0.46-0.86)。與 mepolizumab (平均差 [mean difference, MD] 66, 95% CI -33 至 170) 及 benralizumab (MD 62, 95% CI -22 至 150) 相比，tezepelumab 在改善 FEV₁ 方面表現較佳，但統計上不具顯著性。Mepolizumab 在 ACQ 評分的改善表現最佳，但與 tezepelumab 間差異無顯著性 (MD 0.14, 95% CI -0.10 至 0.38)。綜合來說，在降低改善氣喘急性惡化發生率和 FEV₁ 方面，dupilumab 和 tezepelumab 的效果最佳，其次是 mepolizumab，最後是 benralizumab。在降低急性惡化發生率與改善 ACQ 分數部分，tezepelumab 排名最高，依序為 dupilumab、mepolizumab，而 benralizumab 排名最低。在改善 FEV₁ 與 ACQ 評分，dupilumab 排名最高，其次是 tezepelumab，而 mepolizumab 與 benralizumab 排名最低。

Tezepelumab 核准適應症為12歲以上嚴重氣喘病人的附加維持治療 (add-on maintenance therapy)，建議劑量為每4週皮下注射210毫克。腎功能或肝功能不全病人，無需調整劑量。常見副作用包含咽喉炎、關節疼痛、背痛等。如果錯過一劑藥物，應盡速注射藥物，之後依平常的用藥日恢復用藥。如果下一劑用藥時間已到，則按計畫用藥，不可一次注射雙倍

劑量。健保給付限用於經胸腔專科或過敏免疫專科醫師診斷為嚴重氣喘且控制不良之 18 歲以上成人病人，需事前審查。

Tezepelumab 能顯著降低重度、難以控制的氣喘病人之急惡化的發生率，同時也改善了肺功能、氣喘控制及生活品質。另外，研究也顯示在嗜酸性氣喘病人中，tezepelumab 與其他

生物製劑相比表現優異。目前 tezepelumab 在治療指引中建議用於嚴重氣喘的附加療法，即氣喘表現型不論是過敏性、非過敏性、嗜酸性、非嗜酸性或 FeNO 高低皆有幫助，為嚴重氣喘病人提供用藥新選擇。本院用於氣喘之生物製劑品項如表所列。

參考資料：

1. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.
2. Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, et al. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:747-55.

表、本院用於氣喘之生物製劑比較表

藥名	Tezepelumab Tezspire® 泰莎樂	Omalizumab Xolair® 喜瑞樂	Mepolizumab Nucala® 舒肺樂	Benralizumab Fasenra® 肺昇朗	Dupilumab Dupixent® 杜避炎
適應症 (氣喘)	12 歲以上嚴重 氣喘	6 歲以上過敏性 氣喘	6 歲以上表現型 為嗜酸性白血 球的嚴重氣喘	成人嗜酸性白血 球表現型的嚴重 氣喘	6 歲以上嗜酸性 白血球表現型或 口服皮質類固醇 依賴型之中度至 重度氣喘
作用 機轉	Anti-TSLP	Anti-IgE	Anti-IL-5	Anti-IL-5R α	Anti-IL-4R α
規格 含量	210 mg/1.91 ml/soln	150 mg/1 ml/pfs	100 mg/1 ml/soln	30 mg/soln	200 mg/1.14 ml/pfs 300 mg/2 ml/pfs
用法 用量	SC, 210 mg q4w	SC, 75-600 mg q2-4w (依體重、IgE 調 整劑量)	SC, 100 mg q4w	SC, 30 mg q4w for the first 3 doses, and then q8w	SC, ≥12 yr : 400 mg, followed by 200 mg q2w ; (if comorbid- ity) 600 mg, followed by 300 mg q2w 6-11 yr : 100 mg q2w or 300 mg q4w (15 to <30 kg) ; 200 mg q2w (≥30 kg)
副作用	咽喉炎、關節痛、 背痛、抗體生成等	注射部位反應、 頭痛、關節痛、 上腹部疼痛、 暈眩等	頭痛、注射部位 反應、咽喉痛、 疲倦、背痛、過 敏等	產生抗體、頭痛、 咽喉炎、發燒等	注射部位反應、 產生抗體、結膜 炎、單純疱疹感 染等
健保價	29,165 元/支	14,234 元/支	28,781 元/支	61,566 元/支	15,687 元/支