

計畫編號：MOHW108-CDC-C-114-000120

衛生福利部疾病管制署 108 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

108 年登革疫苗 TV005 第二期臨床試驗後續追蹤分析研究

年度/全程研究報告

執行機構：國立臺灣大學醫學院附設醫院

計畫主持人：張上淳 教授

研究人員：柯文謙 教授、陳彥旭 教授、謝思民 醫師、

王振泰 醫師、盤松青 醫師、盛望徽 醫師

執行期間：108 年 5 月 24 日至 108 年 12 月 31 日

研究經費：新台幣 10,700,000 元整

本研究報告僅供參考，不代表本署意見，如對媒體發布研究成果應事先徵求本署同意

目 錄

	頁碼
壹、摘要.....	3
一、中文摘要.....	3
二、英文摘要.....	5
貳、本文.....	7
一、前言.....	7
二、材料與方法.....	11
三、結果.....	15
四、討論.....	21
五、結論與建議.....	21
六、重要研究成果及具體建議.....	21
七、參考文獻.....	22
參、經費支用情形.....	25

壹、摘要(字數以不超過 600 字為原則，應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項，並填寫 3-5 個中英文關鍵詞)

一、中文摘要

登革熱是全世界最嚴重的蟲媒傳染病毒性疾病，每年造成全世界 50 萬人次的感染，以及 2 萬 5 千人左右死亡。台灣雖非登革熱本土流行的地區，但每年由境外移入、進一步導致散播感染的案例，也多在一千人次左右；2015 年的大流行，更造成四萬人以上感染、228 人死亡，登革熱的防治可說是全世界極為重要的課題。疫苗的發展，向來是控制病毒性傳染病很重要的一環。過去登革熱疫苗的研發，一直不是很成功；直到近年來，TV005 活性減毒四價疫苗的問世，帶來了令人振奮的成果。過去的研究顯示，接種一劑 TV005 疫苗的成年人（18 到 50 歲），約有 90% 的人可以同時對四種血清型的登革病毒產生抗體，疫苗的耐受性也很不錯。但過去 TV005 疫苗，鮮少針對年齡 50 到 70 歲的族群進行試驗，在此一年齡族群的免疫生成力與安全性資料都不足。而在台灣，大約超過 40% 感染登革熱的人是屬於 50 到 70 歲族群的人；因此，深入瞭解 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的人群上之效果與安全性，對於台灣地區是否可以引進 TV005 疫苗，以為登革熱防治之用，是刻不容緩的。本試驗計畫為延續先前 TV005 第二期、雙盲性、多中心、安慰

劑對照之臨床試驗（追蹤至試驗疫苗施打後第 180 天），於三個試驗地點，持續追蹤受試者在接受 TV005 疫苗或安慰劑注射後 181 至 360 天，受試者的各項症狀、理學檢查、一般實驗室檢查、中和抗體效價將逐一記錄並分析比較。本計畫執行迄今，針對已完成第七次試驗訪視之 90 名受試者進行追蹤，並已完成其中 14 名受試者的第八次試驗訪視；於此期間受試者皆無發生試驗藥物相關之不良反應。藉由本試驗計畫之施行，應可以持續釐清 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的年齡層及性別上之中期效果與安全性。

關鍵字：四價登革熱疫苗，第二期臨床試驗，性別

二、英文摘要

Dengue is the most important mosquito-borne viral disease in the world. There were 500,000 infections leading to 25,000 deaths every year. Although Taiwan is not an endemic country of dengue, there were around 1,000 infections every year due to the spread from imported patients with dengue. In particular, there were over 40,000 infections and 228 deaths in the major outbreak in 2015. To prevent the spread of dengue is a major issue all over the world. Development of an effective and safe vaccine used to be the best solution to control viral diseases. However, the development of dengue vaccine encountered many hurdles and was not successful until the release of TV005 vaccine. TV005 is a live attenuated tetravalent vaccine. Around 90% of adults who were 18 – 50 years of age could develop protective immunity against all of the 4 serotypic dengue virus after just a single-dose vaccination of TV005. However, the immunogenicity and safety of TV005 among people 50 – 70 years of age were not clear so far. In Taiwan, people who aged 50 to 70 years accounted for over 40% among those who infected by dengue virus every year. Therefore, to understanding the immunogenicity and safety of TV005 vaccine among people aged 50 to 70 years is important for whether TV005 can be introduced into Taiwan as a major intervention to control dengue. This continuing project follows the previous phase II, double-blind, multicenter, and placebo-controlled one, which evaluated the efficacy and safety among TV005 vaccinee aged 50-70 years from Day 0 to Day 180, to evaluate the efficacy and safety from Day 181 to Day 360. During the period from the initiation of current project till 31 Oct., 2019, a

total of 90 enrolled subjects who had completed the 7th visit were investigated. Among them, 14 subjects had received the 8th visit. None of the 90 subjects had known investigated-product related adverse event during this period. After completion of the present trial, we can clarify the immunogenicity and safety of TV005 among people aged 50 to 70 years.

Keyword: Tetravalent dengue vaccine, Phase II clinical trial, sex analysis

貳、本文

一、前言：包括研究問題之背景與現況、研究目的等

登革熱 (Dengue fever) 是目前全世界最重要的蚊媒傳播病毒性疾病 (mosquito-borne viral disease)。全世界有超過 100 個國家，登革熱已成為本土化傳染病 (endemic countries)；超過 40% 的人口，暴露在感染登革熱病毒的風險下；而每年約有 5 億人次的登革病毒感染，50 萬人因重症而住院，2 萬 5 千人因而死亡。¹ 登革熱主要靠斑蚊來傳播，主要分佈在東南亞與中南美洲。

登革熱由登革病毒 (Dengue virus) 所導致；登革病毒有四種血清型 (serotype)，而每一種血清型，都可以引起臨床症狀。^{2,3} 感染登革病毒之後，約有 70% 的人不會出現 (或僅出現可被忽略的) 臨床症狀；餘下約 30% 的人，其臨床表現多為自限性的 (self-limited) 登革熱，但有少部分的人會進展到登革休克症候群 (dengue shock syndrome)，甚而導致死亡。⁴ 人類感染某一種血清型的登革病毒之後，可以對該 (同) 種血清型 (homotypic) 的登革病毒產生長期的保護性免疫力；然而，僅對單一血清型登革病毒的免疫力，卻是在感染其他異型血清型 (heterotypic) 登革病毒時，產生重症的危險因子。

⁵ 更有甚者，研究也顯示，由施打疫苗所引發出的抗登革病毒免疫力，

如果在四種血清型之間的免疫力有不均衡時(unbalanced immunity)，也有導致在感染無免疫力的特定血清型登革病毒時，演變成重症的危險。

由於登革熱的疾病負荷(disease burden)極為嚴重，要有效的控制其疫情，疫苗的使用至關重要。有關登革疫苗的發展，最早可以追溯到70多年前，Albert Sabin 的研究。⁶ 一直以來，登革疫苗的研發，以活性減毒疫苗(live attenuated vaccine)為主；其主要原因為製備較為容易、在其它許多病毒性傳染病的防制上已有成功的經驗、可以同時誘發中和抗體與細胞性免疫、以及通常只需要一劑即可誘發長期的免疫力。^{5,7} 然而，由於上述人類對登革病毒免疫反應的特殊性，一個成功的登革疫苗，必須同時提供對四種血清型登革病毒有效而均衡的免疫力；這使得登革疫苗的發展，受到了非常大的阻礙。直到近年來，由 Sanofi Pasteur 所研發的 CYD 疫苗，以及由 Takeda 所研發的 DENVax 疫苗，才開始露出了曙光。^{8,9} 然而，這兩個疫苗，仍然存在著缺點：需要多劑疫苗注射，才能誘發對所有的四型登革病毒足夠的保護性免疫力(特別是第一、二型的免疫力產生，明顯較差)；在第二劑甚或第三劑疫苗注射後，仍然有疫苗病毒株病毒血症(vaccine viremia)的發生；以及對部分血清型病毒無法產生細胞性

免疫。

由美國國家過敏及感染症研究院（National Institute of Allergy and Infectious Diseases）所研發的 TV005 疫苗，則真正帶來了突破性的進展。此疫苗每劑包含了 rDEN1 Δ 30 [103 plaque-forming unit(PFU)]、rDEN2/4 Δ 30 (104 PFU)、rDEN3 Δ 30/31 (103 PFU)、rDEN4 Δ 30 (103 PFU) 等四種可以表現 non-structural proteins 的重組病毒株，可以誘發針對所有四型血清型中和性抗體的均衡保護性免疫力，也可以誘發細胞性免疫。⁵ 在目前已發表的 TV005 疫苗相關文獻中，接受 1 劑 TV005 疫苗注射的 18 到 50 歲成年人，約 90% 的人可以同時產生針對四種血型登革病毒的保護性免疫力；在接受第一劑疫苗注射後 6 個月或 12 個月，再接受第二劑疫苗注射的受試者，其保護性免疫力陽轉的比率並沒有比僅接受一劑時來的高，而且沒有任何受試者在接受第二劑疫苗後發生疫苗病毒株病毒血症。^{7,10} Angelo MA 等人的研究報告更指出，接受 TV005 疫苗注射的人，可以產生十分類似於天然感染（natural infection）的細胞性免疫。¹¹ 而此疫苗的安全性也相當高：約 60% 左右的人或出現輕微而暫時的皮疹，50% 左右出現輕微頭痛，28% 出現輕微疲倦，17% 出現噁心，10% 出現輕微肌肉疼痛，7% 出現後眼窩痛，僅有 3% - 7% 的人發生輕微而暫時的中性球低下

(neutropenia) 與肝功能異常；沒有人發生明顯的登革熱症狀，更沒有人發生登革出血熱或登革休克症候群。TV005 疫苗，目前也在巴西、泰國、越南等登革熱盛行國家進行評估。

台灣雖非登革熱的 endemic country，但由於鄰近許多往來密切的國家均為登革熱的 endemic countries，因而每年均因境外移入、繼而散播，而導致不少感染個案的產生。2010 年到 2015 年，分別有 1888、1700、1477、857、15705、43832 人感染；而 2016 年至 2017 年 2 月初，則有 706 人感染。¹² 其中 2015 年的大流行為近 10 年來最嚴重，甚至導致了 228 個死亡案例。登革熱在台灣的流行病學有其特殊之處：其一，超過 40% 的感染者，年齡在 50 歲以上；其二，主要的感染血清型為第一、二型；其三，死亡患者以 60 歲以上居多；其四，根據 2007 年血清盛行率之調查，台南市之成年人整體血清盛行率為 20%，其中 18-24 歲為 6%，25-34 歲為 4%，35-44 歲為 9%，45-54 歲為 4%，55-74 歲為 36%，顯示我國老年族群之登革熱抗體血清陽性率比新加坡來的低（45-54 歲為 71%，55-74 歲為 90%），得到登革感染的機率仍高；¹³ 其五，截至目前為止，感染個案主要集中在台南以南，包含台南、高雄、屏東等區域，此與病媒蚊的分布有極大的關係。面對台灣的登革熱疫情，除了環境清潔，病媒蚊防制，臨床醫師

的警覺，公共衛生體系動員的機動力外，有效疫苗的引用也扮演了重要的一環。¹⁴ TV005 疫苗能針對所有四型登革病毒產生免疫力，應是理想的疫苗候選之一。然而，已發表的文獻中，TV005 的免疫生成力與安全性，主要都在 18 到 50 歲的成年人評估¹⁵；對於 50 歲以上的成年人，TV005 疫苗的效果與安全性仍未有完整的研究。有鑑於台灣登革熱疫情的特殊性，在大規模採用 TV005 疫苗為臨床使用前，有必要針對 50 到 70 歲族群的成年人，進行此疫苗的效果與安全性評估。本計畫之前期計畫，預計招募台灣 50~70 歲成年人 200 人左右，追蹤其接受一劑 TV005 疫苗或安慰劑注射後，Day 0 至 Day 180 的抗體效價反應與安全性。本計畫將延續該計畫，追蹤受試者在 Day 181 至 Day 360 之效果及安全性。

二、材料與方法

研究設計：

本研究為一第二期、多中心、雙盲性、安慰劑對照、以試驗組與對照組 5:2 比率之塊狀隨機分配 (blocked randomization) 進行分組之臨床試驗之延續計畫，將進行於先期計畫中受試者之 Day 181-Day 360 的追蹤。

試驗地點：

國立臺灣大學醫學院附設醫院、國立成功大學醫學院附設醫院、高雄醫學大學附設中和紀念醫院。

試驗規劃：

受試者必須於 Day 360 或有不良反應時返回接受追蹤、理學檢查、與抽血檢驗（共約 9.5~44.5 c.c.，含登革熱病毒抗體檢測、疫苗病毒血症、細胞性免疫、genome-wide transcription pattern；必要時，考慮加測 AST、ALT、CRE、Bil.-T、Bil.-D、PT、aPTT 及 hemogram），與尿液驗孕（必要時加測）。另外，受試者加入本試驗案後，試驗團隊約每隔兩週會電話訪視進行安全性評估。

禁止共用之藥物：

1. 其他試驗用藥
2. 抗病毒藥物
3. 免疫抑制劑

血清反應測定

中和性抗體的效價，將以 plaque-reduction neutralization titer 來加以評

估。¹⁵ 而中和抗體的效價，於各試驗地點採集血液並離心取得血清後，將以冷凍方式送回中心實驗室集中測定，PRNT₅₀ 檢測方法將依據美方提供之標準操作程序進行。本計畫將測定受試者在 Day 360 時血清抗體效價。必要時，同一血清檢體將進行兩次測定，或與該受試者在 Day 0、Day 28、Day 56、Day 72、Day 180 之血清檢體同時再測定一次，以確定資料之準確性並確保實驗操作之一致性。

Genome-wide transcription pattern

本項實驗室檢測，將由美國國家衛生研究院相關實驗室協助進行。利用基因微陣列（microarray）的測定方式，測定和疫苗注射所引起之免疫反應可能有關的各種基因轉錄（transcription）表現型態。

剩餘血液、血清檢體保留與使用

執行本研究計畫若有剩餘之血液、血清檢體，且經受試者於受試者同意書上簽署「同意剩餘檢體作為後續相關研究使用」，剩餘檢體將以去個資連結方式，保存於疾病管制署之實驗室中，以供後續研究使用。

受試者發生不良反應（adverse events）時之處理方式

當受試者發生任何副作用時，將由各該試驗醫院之 PI 安排其接受適當

醫師之診治，判斷其副作用與試驗本身之相關性，並給予適當之處理與治療，追蹤至復原為止。必要時進行疫苗病毒血症檢驗，以釐清該副作用是否與所施打之疫苗相關。

試驗進行之監督

本臨床試驗預計由試驗委託機構（Clinical Research Organization; CRO）協助進行相關監督事宜，包括各試驗地點是否合乎進行本試驗所需之規格（feasibility evaluation）、試驗主持人與共同主持人之資格審核、資料收集的完整性、試驗進行是否有所偏差、計畫進行是否合乎預期進度、電子化個案資料收集庫（electronic case report form）之建立、並協助資料之統整與分析。本計畫預計設有資料暨安全監測委員會（Data and Safety Monitoring Board），包含兩位醫學專家和一位統計專家，經由上述措施，以確保試驗相關資料、試驗藥品安全性、受試者隱私權之安全與完整性。

嚴重不良反應事件

任何嚴重不良事件將於獲知日 24 小時內通知試驗委託者，並依照藥品優良臨床試驗準則第一百零六條規定，試驗委託者獲知未預期之死亡或危及生命之嚴重藥品不良反應，應於獲知日起七日內通報主管機關

(衛生福利部)並在獲知日起十五日內提供詳細書面資料;未預期之死亡或危及生命以外之嚴重藥品不良反應,應於獲知日起十五日內通報主管機關(衛生福利部),並提供詳細書面資料。同時亦依衛生主管機關訂定之規範,確實通報範疇內之事件。

資料分析

本追蹤計劃將追蹤受試者接受一劑 TV005 疫苗或安慰劑注射一年後 (Day 360) 之如下各項實驗室數據:

1. 血清中針對四種血清型登革病毒之中和抗體效價與其持續存在的持久性。
2. 特殊細胞性免疫反應與 genome-wide transcription pattern 測定。
3. 以樣本對象進行性別分析及差異評估。

三、結果

總計劃自 107 年開始招募受試者,於 108 年 9 月完成招募,各試驗醫院受試者之招募(隨機分配)/施打人數為:台大 130/129 名、成大 25/25 名、高醫 97/96 名,總計 252/250 名。

本計畫施作內容為收集已完成第七次試驗訪視(day 180±14 天)之受試者,追蹤其至第八次試驗訪視(day 360±14 天)期間之試驗訪視相關資

料。截至目前為止（統計至 108 年 11 月 20 日），參院已完成第七次試驗訪視、進入本計畫追蹤期程共計 90 名受試者，並已完成其中 14 名受試者之第八次試驗訪視；不良反應發生案例數整理如表一，症狀皆於一個月內減緩至消失，經試驗醫師判定後皆與試驗藥物無直接關係。本段時間內共追蹤有三位 SAE 分別原因為：bladder cancer 一例、renal stone 一例、及一位受試者發生 ischemic stroke，住院後同時診斷 ovarian cancer；經過評估均為 vaccine unrelated（表二）。

表一、不良反應發生案例數

Adverse Events	E
General	
soreness	3
malaise	1
Eye pricking pain	1
Respiratory system:	
sore throat	2
dry cough	1
rhinorrhea	1
URI	1
Extremities	
soreness	4

	pain	1
<hr/>		
Skin		
	erythema	1
	Papules	1
	Pigmentation	1
	itchy	1
<hr/>		
Laboratory		
	elevated GOT	1
	Leukocytopenia	4
	Thrombocytopenia	1
<hr/>		
	Tachycardia	2
	Fever	0
	Hypertension	2

表二、SAE 整理(資料更新至 2019/10/31)

醫院	疫苗施打日期	SAE event	試驗訪視階段	內容	Outcome	與疫苗相關性
成大	2019/2/20	Inpatient hospitalization Severity: Grade 2 (Moderate)	Visit 7- Visit 8	受試者因 dysuria, incomplete emptying sensation 約 2-3 個月而至門診就醫, 診斷 Bladder tumors, cT2-3, 於 9/26-9/29 住院行 transurethral resection; 試驗團隊於 2019/10/22 完成此通報。	Continuing	Not related

醫院	疫苗施打日期	SAE event	試驗訪視階段	內容	Outcome	與疫苗相關性
高醫	2019/9/25	Inpatient hospitalization Severity: Grade 1 (Mild)	Visit 3	受試者於 2019 年 8 月因 Left flank pain, Hematuria, 於 2019/9/23 門診掃超音波 showed right renal calyceal diverticular stone, Left mild pelviectasis, tiny stone, 2019/10/2 intravenous urography shown Urolithiasis at L't distal third ureter with L't hydronephrosis; 2019/10/8 入院, 2019/10/9 行 Left ureteroscopy, consider spontaneous passage of left ureter stone, 於 2019/10/10 出院改門診追蹤。試驗團隊於 2019/10/15 完成此通報。	Resolved	Not related
台大	2019/5/15	Inpatient hospitalization Severity: Grade 3 (Severe)	Visit 6- Visit 7	受試者於 2019/9/23 因右手無力至急診診斷為 Acute ischemic stroke (NIH stroke Scale/Score=4)入院; 住院期間電腦斷層 showed pelvic mass (19cm); 於 2019/10/17 行 laparotomy 診斷為 Ovarian cancer, 並於 2019/10/28 開始化學	Continuing	Not related

醫院	疫苗施打日期	SAE event	試驗訪視階段	內容	Outcome	與疫苗相關性
				治療。試驗團隊於2019/10/28 執行 Visit 7 訪視，並於2019/10/30 完成通報。		

實驗室檢查部分，依據本試驗案之臨床試驗計畫書設計，受試者將於 Day 0、28、56、72、180、360、720，及 1080 時檢測血中中和抗體效價；本期計畫為受試者 Day 181 至 360 之試驗追蹤，包含台大 58 名、成大 6 名，及高醫 26 名，共計 90 名。目前台大醫院已有 5 位受試者於 10 月完成第八次〔Day 360(±14 天)〕試驗訪視、高醫有 9 名受試者於 11 月中旬完成第八次試驗訪視（表三、表四）；預計於 12 月台大將有 5 名受試者完成第八次試驗訪視。

表三、各試驗參與醫院隨機分派(Random)及試驗疫苗施打人數

醫院	台大		成大		高醫	
	Random 人數	疫苗施打 人數	Random 人數	疫苗施打 人數	Random 人數	疫苗施打 人數
2018/11/1	5	5				
2018/11/7					9	9
2018/12/20	6	5				
2019/1/10					8	8
2019/1/17	12	12				
2019/2/20	14	14	6	6		
2019/4/24	22	22			9	9
2019/5/15	17	17	7	7	5	5
2019/5/29	22	22				
2019/6/12					7	7
2019/6/19			5	5		
2019/7/17			5	5		
2019/7/18					10	10
2019/8/7					9	9
2019/8/14					11	11
2019/8/21	7	7	2	2	9	9
2019/9/18	13	13				
2019/9/25	12	12			20	19
總計	130	129	25	25	97	96

表四、各試驗參與醫院之受試者試驗訪視追蹤人數紀錄(統計至 108/11/20 止)

醫院 編號	醫院 名稱	V1 (Day 0)	V2 (Day 7)	V3 (Day 14)	V4 (Day 21)	V5 (Day 56)	V6 (Day 72)	V7 (Day 180)	V8 (Day 360)
1	台大	129	129	129	129	104	104	58	5
3	成大	25	25	25	25	25	25	6	
5	高醫	77	77	77	77	77	68	26	9
	合計	231	231	231	231	206	197	90	14

中和抗體效價：臨床血樣檢體已陸續送至本計畫合作之中央實驗室-啓弘生技；該實驗室已將臨床血樣檢體分批進入試驗作業程序，目前已完成 600 筆臨床血樣分析。由於本計畫屬衛生福利部 106 年委託科技研究計畫之後期追蹤計畫，亦為多年期之第二期藥品臨床試驗案，所有受試者尚在試驗訪視期間，無法進行解盲、進入試驗資料分析。

四、討論

本試驗已成功完成 252 受試者之隨機分派與其中 250 受試者之疫苗接種。第二期計畫之試驗追蹤期間，共有三位 SAE 完成通報，惟研判均非疫苗相關，臨床血樣檢體已送至本計畫合作之中央實驗室-啓弘生技進行分析中。

五、結論與建議

藉由本試驗計畫之施行，應可以持續釐清 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的年齡層及性別上之中期效果與安全性。

六、重要研究成果及具體建議

依據 WHO 指引，登革疫苗第二期臨床試驗應追蹤 3-5 年。依 TFDA 核准之臨床試驗計畫書，其中探索性目標將進行疫苗施打後第 360、720、

1080 天受試者追蹤。藉由本試驗計畫之施行，應可以持續釐清 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的年齡層及性別上之中期效果與安全性，未來也將配合政府計畫完成 720、1080 天受試者追蹤。

七、參考文獻

1. Beatty ME, Stn A, Fitzsimos DW, et al. Best practice in dengue surveillance: a report from the Asia-Pacific and Americas Dengue Prevention Boards. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e890.
2. Sabin AB. Research on dengue during World War II. *Am J Trop Med Hyg* 1952;1:30–50.
3. Innis BL. Antibody response to dengue virus infection. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and dengue haemorrhagic fever*. New York: CAB International, 1997;221–43.
4. Barniol J, Gaczkowski R, Barbato EV, et al. Usefulness and applicability of the revised dengue case classification by disease: multi-centre study in 18 countries. *BMC Infect Dis* 2011;11:106.
5. Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYTTM vaccine? *Expert Rev Vaccines* 2016;15:509–17.
6. Sabin AB, Schlesinger RW. Production of immunity to dengue with virus modified by propagation in mice. *Science* 1945;101:640–2.
7. Durbin AP, Kirkpatrick BD, Pierce KK, et al. A 12-month-interval dosing study on adults indicates that a single dose of the National

- Institute of Allergy and Infectious Diseases tetravalent dengue vaccine induces a robust neutralizing antibody response. *J Infect Dis* 2016;214:832–5.
8. Morrison D, Legg TJ, Billings CW, et al. A novel tetravalent dengue vaccine is well tolerated and immunogenic against all 4 serotypes in flavivirus-naïve adults. *J Infect Dis* 2010;201:370–7.
 9. Osorio JE, Velez ID, Thomson C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant live attenuated tetravalent dengue vaccine (DENVax) in flavivirus-naïve healthy adults in Columbia: a randomized, placebo-controlled phase I study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:830–8.
 10. Kirkpatrick BD, Durbin AP, Pierce KK, et al. Robust and balanced immune responses to all 4 dengue virus serotypes following administration of a single dose of a live attenuated tetravalent dengue vaccine to healthy, flavivirus-naïve adults. *J Infect Dis* 2015;212:702–10.
 11. Angelo MA, Grifoni A, O’Rourke PH, et al. Hung CD4+ T cell responses to an attenuated tetravalent vaccine parallel those induced by natural infection, in magnitude, HLA restriction and antigen specificity. *J Virol* 2016;accept.
 12. Hsu JC, Hsieh CL, Lu CY. Trend and geographic analysis of the prevalence of dengue in Taiwan, 2010 – 2015. *Int J Infect Dis* 2017;54:43–9.
 13. 羅一均，洪敏南。2015年台南市本土登革熱與2013年新加坡登革熱疫情比較。疫情報導 2015;31:486 – 90。

14. Chang SC. Raising clinical awareness for better dengue fever outbreak control. *J Formos Med Assoc* 2015;114:1025–6.
15. Durbin AP, Karron RA, Sun W, et al. Attenuation and immunogenicity in humans of a live dengue virus type-4 vaccine candidate with a 30 nucleotide deletion in its 3'-untranslated region. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:405–13.

參、經費支用情形

項目	本年度核定金額	支用狀況																						
人事費	2,740,178 元整	108 年度專任助理 6-12 月，計 6 名，共 1,952,181 元。																						
業務費	6,813,393 元整	108 年度 6-11 月，共 6,450,708 元。																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>費用(元)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>兼任助理薪資</td> <td>12,339</td> </tr> <tr> <td>辦公用品</td> <td>3,848</td> </tr> <tr> <td>印刷費</td> <td>12,520</td> </tr> <tr> <td>郵電費</td> <td>2,801</td> </tr> <tr> <td>材料費</td> <td>1,397,542</td> </tr> <tr> <td>儀器維護費</td> <td>27,900</td> </tr> <tr> <td>臨床試驗審查費</td> <td>25,000</td> </tr> <tr> <td>試驗品質監督費用暨服務費 (CRO)</td> <td>2,950,000</td> </tr> <tr> <td>檢體分析及管理(中央實驗室)</td> <td>2,000,000</td> </tr> <tr> <td>雜支</td> <td>18,758</td> </tr> </tbody> </table>	項目	費用(元)	兼任助理薪資	12,339	辦公用品	3,848	印刷費	12,520	郵電費	2,801	材料費	1,397,542	儀器維護費	27,900	臨床試驗審查費	25,000	試驗品質監督費用暨服務費 (CRO)	2,950,000	檢體分析及管理(中央實驗室)	2,000,000	雜支	18,758
		項目	費用(元)																					
		兼任助理薪資	12,339																					
		辦公用品	3,848																					
		印刷費	12,520																					
		郵電費	2,801																					
		材料費	1,397,542																					
		儀器維護費	27,900																					
		臨床試驗審查費	25,000																					
		試驗品質監督費用暨服務費 (CRO)	2,950,000																					
		檢體分析及管理(中央實驗室)	2,000,000																					
雜支	18,758																							
管理費	1,146,429 元整	含人事二代健保、醫院行政管理共 1,146,429 元。																						

(篇幅不足，請自行複製)

第 1 頁