

計畫編號：MOHW109-CDC-C-114-114121

衛生福利部疾病管制署 109 年委託科技研究計畫

計畫名稱：

針對台灣 50-70 歲老年族群之 4 價登革疫苗 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：謝思民 醫師

研究人員：張上淳 教授、柯文謙 教授、陳彥旭 教授、
王振泰 醫師、盤松青 醫師、盛望徽 醫師

執行期間：109 年 1 月 30 日至 109 年 12 月 31 日

研究經費：新台幣 16,400,000 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 | 4 |
| 貳、本文 | 5 |
| 一、前言 | 5 |
| 二、材料與方法 | 8 |
| 三、結果 | 11 |
| 四、討論 | 14 |
| 五、結論與建議 | 15 |
| 六、重要研究成果及具體建議 | 15 |
| 七、參考文獻 | 16 |
| 參、經費支用情形 | 18 |

壹、摘要

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，更造成四萬人以上的感染、228 人死亡。登革熱的防制，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。

本期計畫為延續先前 TV005 第二期、雙盲性、多中心、安慰劑對照之臨床試驗，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 360 至 720 天，受試者的各項症狀、理學檢查、一般實驗室檢查、中和抗體效價均逐一記錄並分析比較。

延續前期計畫，本總計畫共有 252 名受試者，本期針對完成第 8 次試驗訪視之 230 名受試者進行追蹤，並完成其中 14 名受試者之第九次試驗訪視；於此期間受試者皆無發生試驗用藥相關之不良反應。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：四價登革疫苗，第二期臨床試驗，老年

二、英文摘要

Dengue is the most important mosquito-borne viral disease in the world. Worldwide, there were around 500,000 infections leading to 25,000 deaths each 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 to 50 years of age could develop protective immunity against all of the 4 serotypic dengue virus after a single-dose vaccination of TV005. However, the immunogenicity and safety of TV005 among people 50 to 70 years of age are not clear so far. In Taiwan, people who aged 50 to 70 years accounted for over 40% of the patients infected by dengue virus every year. Therefore, to understand the immunogenicity and safety of TV005 vaccine among people aged 50 to 70 years is important for decision of whether TV005 is suitable to 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, to evaluate the efficacy and safety from Day 361 to Day 720. One single-dose TV005 vaccine or placebo was given subcutaneously. After vaccination, detailed data of the subjective symptoms, physical examination, laboratory examination, and titer of neutralization antibody from all subjects were recorded.

For the project this year, we complete the 8th visits of 230 vaccinee, and the 9th visits of 14 vaccinee. During this year, there was no investigated product related adverse events.

Keyword: Tetravalent dengue vaccine, Phase II clinical trial, senior

貳、本文

一、前言

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，由法國賽諾菲巴斯德公司（Sanofi Pasteur）所研發的 CYD（Dengvaxia[®]）疫苗，以及由日本武田製藥公司（Takeda Pharmaceutical Company Limited）所研發的 TAK-003 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¹⁶。

由美國國家過敏及感染症研究院（National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID）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 rDEN1Δ30 [10^3 plaque-forming unit (PFU)]、rDEN2/4Δ30 (10^4 PFU)、rDEN3Δ30/31 (10^3 PFU)、rDEN4Δ30 (10^3 PFU) 等四種可以表現非結構蛋白（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；目前 TV005 疫苗已在巴西、泰國、越南等登革熱盛行國家進行評估。

台灣雖非登革熱的本土化傳染國家 (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，已招募台灣 50 歲至 70 歲之成年人共 252 人，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；初步結果發現，台灣 50 至 70 歲成年人，登革病毒血清盛

行率以第二型、第三型為主，受試者對於本試驗疫苗的耐受性佳。鑑於世界衛生組織對登革疫苗臨床試驗的規範與建議，本計畫將延續前期計畫，持續追蹤受試者在 Day 181 至 Day 1080 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（TV005 疫苗組）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計畫。本計畫將延續前期計畫，持續請相關臨床試驗委託機構（Clinical Research Organization, CRO）協助並監督本試驗計畫之進行，以確保本試驗計畫之品質與受試者之安全。

試驗地點：

本臨床試驗於下列三家醫院進行：國立臺灣大學醫學院附設醫院（以下簡稱台大醫院）、國立成功大學醫學院附設醫院（以下簡稱成大醫院）、高雄醫學大學附設中和紀念醫院（以下簡稱高醫附醫）。

試驗執行：

受試者必須於 Day 360（visit 8, V8）、720（visit 9, V9）或發生不良反應時返回接受追蹤、理學檢查、與抽血檢驗（共約 45 c.c.，含登革病毒抗體檢測、細胞性免疫、基因轉錄表現形態（genome-wide transcription pattern）；必要時，考慮加測天門冬胺酸轉胺酵素（aspartate aminotransferase, AST）、丙胺酸轉胺酵素（alanine aminotransferase, ALT）、肌酸酐（creatinine, CRE）、總膽紅素（total bilirubin, Bil. -T）、直接膽紅素（direct bilirubin, Bil.-D）、凝血酶原時間（prothrombin time, PT）、部分凝血活酶時間（activated partial thromboplastin time, aPTT）、血球計數與白血球分類（hemogram），與尿液驗

孕（必要時加測）。另外，受試者加入本試驗計畫後，試驗團隊會定期電話訪視以進行安全性評估。

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，將以病毒溶斑中和試驗（ plaque-reduction neutralization test, PRNT）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（V8）及 Day 720（V9）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。

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事件（adverse events, AE）時之處理方式：

當受試者發生任何不良反應事件時，將由各該試驗醫院之試驗主持人安排其接受適當醫師之診治，判斷其不良反應事件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，以釐清該不良反應事件是否與所施打之疫苗相關。

試驗進行之監督：

本臨床試驗預計由臨床試驗委託機構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表單 (electronic case report form, eCRF) 之建立、並協助資料之統整與分析。本計畫設有資料暨安全監測委員會 (Data and Safety Monitoring Board, DSMB)，包含兩位醫學專家和一位統計專家；自收案人數達 14~21 人左右時，暫停收案，待已收案接受疫苗注射之受試者追蹤 14 天後，進行第一次期中資料安全監測委員會審查 (interim DSMB review)，確定試驗疫苗之安全性後，始得繼續收案；達 56~70 人左右時，再度暫停收案，待已收案接受疫苗注射之受試者均已追蹤 14 天後，進行第二次 interim DSMB review，確定試驗疫苗之安全性後，始得繼續收案至試驗結束。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 (Serious Adverse Event, SAE)：

任何嚴重不良反應事件將於獲知日 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±14, V8) 及兩年後 (Day 720±30, V9) 之各項實驗室數據如下：

(一) 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。

(二) 以樣本對象進行性別分析及差異評估。

三、結果

總計畫自 107 年 10 月開始招募受試者，於 108 年 9 月完成招募，各試驗醫院受試者之隨機分配/施打人數為：台大醫院 130/129 名、成大醫院 25/25 名、高醫附醫 97/96 名，總計 252/250 名。

本結果報告內容為收集已完成 V8 之受試者，追蹤其至 V9 期間之試驗訪視相關資料。截至目前為止 (統計至 109 年 10 月 31 日)，參院已完成 V8 之受試者共計 230 名 (有 19 名已於前期計畫完成)、完成 V9 之受試者共計 14 名。本期計畫追蹤期間內無任何新增試驗用藥相關之不良反應、新增 8 件 SAE，此 8 件 SAE 經評估後判定皆與試驗用藥不相關 (表一)，以及新增 2 名受試者早期退出試驗 (Early Termination, ET) (表二)。

表一、SAE 摘要表 (資料更新至 109 年 10 月 31 日)

| 通報序號 | SAE 事件 | 訪視階段 | 內容 | 結果 |
|------|--------|-----------|--|------|
| 001 | 住院 | Visit 3 | 因左側腰痛就醫，經檢查診斷為 左側腎積水 ，故入院安排輸尿管鏡，治療情形良好，於 3 日後出院。 | 已結案 |
| 002 | 住院 | Visit 7-8 | 解尿有異物感約 1 年，近 2~3 個月更為明顯，就醫檢查後診斷為 膀胱癌 ，並開始進行化學治療。 | 持續追蹤 |
| 003 | 住院 | Visit 6-7 | 因右手無力至急診診斷為 腦中風 (SAE 事件 1) 故入院治療，住院後於電腦斷層 | 持續追蹤 |

| 通報 序號 | SAE 事件 | 訪視 階段 | 內容 | 結果 |
|----------|-----------|-----------|---|------|
| | | | 檢查時另發現有骨盆腔腫塊，經手術後診斷為 卵巢癌 （SAE 事件 2），並開始進行化學治療。 | |
| 004 | 住院 | Visit 5 | 於 V5 告知試驗團隊距前次返診期間，曾因血便情形至外院就醫檢查後診斷為 大腸癌 ，並開始化學治療。 | 持續追蹤 |
| 005 | 住院 | Visit 7 | 因經期狀況異常就醫，安排相關檢查後診斷為 腹腔內良性腫瘤 ，經入院手術後恢復情況良好，結束此 SAE 之追蹤 | 已結案 |
| 006 | 住院 | Visit 8 | 於 V8 告知試驗團隊距前次返診期間，曾住院調整用藥（ bipolar disorder ）。 | 持續追蹤 |
| 007 | 住院 | Visit 7-8 | 因跌倒致右手 骨折 ，經住院手術後，治療情形良好，於 3 日後出院。 | 已結案 |
| 008* | 住院 | Visit 8 | 定期健康檢查時發現有 卵巢腫瘤 ，經診治後安排入院進行手術。術後治療情形良好，於 3 日後出院，並繼續觀察傷口復原情形。 | 持續追蹤 |
| 009* | 住院 | Visit 8 | 因突然眩暈且當變換姿勢時伴隨四肢無力及噁心感，於意識恢復前會有短暫視野全黑情形。就醫後評估為椎體基底動脈循環不全（ Vertebrobasilar artery insufficiency ），經入院治療後情形良好，改門診追蹤治療。 | 持續追蹤 |
| 010* | 住院 | Visit 8 | 因 車禍 致頭部損傷，經住院手術後，治療情形良好，於 6 日後出院。 | 已結案 |
| 011* | 住院 | Visit 8-9 | 因車禍致肋骨骨折、 蜘蛛膜下腔出血 送入急診；經住院治療約 2 周出院，並改門診追蹤。 | 持續追蹤 |
| 012* | 住院 | Visit 8-9 | 因發燒至急診就醫診斷為 肺炎 ，故入院治療。經抗生素治療約 1 個月後，情形良好出院。 | 已結案 |
| 013* | 住院 | Visit 8-9 | 因 靜脈曲張 情形加劇故安排入院行手術治療。術後情形良好，於 3 日後出院。 | 持續追蹤 |
| 014* | 住院 | Visit 8 | 於糞便潛血檢查呈陽性，進一步檢查後診斷為 大腸癌 ，故開始住院治療。經手術 | 持續追蹤 |

| 通報序號 | SAE事件 | 訪視階段 | 內容 | 結果 |
|------|-------|-----------|--|-----|
| | | | 合併化學治療後情形良好，改門診追蹤治療。 | |
| 015* | 死亡 | Visit 8-9 | 定期電訪時家屬告知受試者已疑似心肌梗塞死亡；試驗團隊於 9 月完成通報 ADR（臨床試驗藥物不良反應通報）。 | 已結案 |

*：為本期計畫期間新增之 SAE。

表二、早期退出試驗摘要表（資料更新至 109 年 10 月 31 日止）

| 通報序號 | 訪視階段 | 退出原因 |
|------|-----------|--|
| 001 | Visit 1 | 突因恐慌不願繼續參與試驗。 |
| 002 | Visit 1 | 完成問診及隨機分派程序後，試驗人員電聯其至治療室施打疫苗時無人回應，故未完成抽血與施打。 |
| 003* | Visit 8-9 | 定期電訪時家屬告知受試者已疑似心肌梗塞死亡；試驗團隊於 9 月完成通報 ADR（臨床試驗藥物不良反應通報）。 |
| 004* | Visit 8 | 受試者原先行動不便就需家屬陪伴回診，於電話聯繫安排 V8 回診時，家屬表示近期因受試者日常生活功能變差，已無法下床，未來不願意再配合回診故未完成 V8，並退出試驗。 |

*：為本期計畫期間新增之 ET。

實驗室檢查部分，依據本試驗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 時返診抽血。本計畫為檢測受試者 Day 360（V8）之中和抗體效價、Day 720（V9）之中和抗體效價，及一般血液常規檢查；中和抗體效價之臨床血液樣品均分批送至北部中央實驗室檢測，一般血液常規則由各試驗醫院之檢驗醫學部執行檢驗。

本試驗之中央實驗室已完成所有 V8 之臨床血液樣品分析（含前期計畫共 249 名受試者）。另外，台大醫院已有 5 名受試者於 9 月下旬完成 V9、高醫有 9 名受試者於 10 月下旬完成 V9（表三）；預計於 12 月台大醫院將

有 17 名受試者、高醫附醫將有 8 名受試者執行 V9。

表三、本總計畫已完成各試驗訪視之受試者人數（統計至 109/10/31 止）

| 試驗醫院 | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|----|
| 台大 | 129 | 129 | 129 | 129 | 129 | 129 | 129 | 129 | 5 |
| 成大 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 0 |
| 高醫 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 96 | 95* | 9 |
| 總計 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 250 | 249* | 14 |

*：早期退出試驗，如表二（通報序號 004）。

註：上述為有施打試驗用藥者之追蹤人數。

四、討論

本期計畫已完成 230 名受試者之 V8 返診及 14 名受試者 V9 返診。本試驗追蹤期間，共發生 16 件 SAE，其中有 10 件持續追蹤中（當中有一位受試者發生 2 件 SAE 事件）、6 件已結案，全數均研判與試驗用藥不相關；亦新增 2 名受試者因自身疾病因素（過去病史）早期退出試驗。

依據臨床試驗計畫書規範，本試驗已於 109 年 10 月完成期中分析(interim analysis)，分析結果初步發現：1.分析施打試驗用藥前，受試者是否已有四型登革病毒之血清抗體（dengue virus seropositive），研究發現主要以第二型、第三型為主，此發現有別於過往以第一型、第二型為主的報告¹⁷，顯示為一需進一步研究之重要議題；2.台灣 50 到 70 歲成年人，對於 TV005 疫苗的耐受性佳，與過去國外在 18 到 50 歲成年人的研究報告一致。疫苗對於台灣 50 到 70 歲成年人常見的不良反應事件為皮疹、倦怠、肌肉痠痛等；常見的局部不良反應事件為疼痛與注射處發紅，沒有疫苗相關嚴重不良反應事件，初步顯示 TV005 疫苗對 50 歲至 70 歲之台灣人安全性佳。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，待所有受試者完成最後一次試驗訪視、確認所有臨床資料無誤後，方能解盲後進

行試驗資料分析；預計於 112 年完成本試驗計畫。

五、結論與建議

藉由本試驗計畫之施行，應可以釐清 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的年齡層及性別上之免疫效果與安全性。

六、重要研究成果及具體建議

由於本試驗計畫之期中分析結果初步發現，受試者於施打試驗用藥前，已既存登革病毒之血清抗體（dengue virus seropositive）主要為第二型、第三型，此發現有別於過往以第一型、第二型為主的報告，顯示本土登革病毒之血清流行病學需進一步追蹤及研究。

依據世界衛生組織（World Health Organization, WHO）指引，登革疫苗第二期臨床試驗應追蹤 3 至 5 年。本試驗依食品藥物管理署（Taiwan Food and Drug Administration, 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、参考文献

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. Human CD4+ T Cell Responses to an Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine Parallel Those Induced by Natural Infection in Magnitude, HLA Restriction, and Antigen Specificity. *J Virol*. 2017;91(5):e02147-16.
 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.
 16. Biswal S, Reynales H, Saez-Llorens X, et al. Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2019; 381:2009-2019.
 17. Wang WH, Lin CY, Chang K, Urbina AN, Assavalapsakul W, Thitithanyanont A, Lu PL, Chen YH, Wang SF. A clinical and epidemiological survey of the largest dengue outbreak in Southern Taiwan in 2015. *Int J Infect Dis*. 2019;88:88-99. doi: 10.1016/j.ijid.2019.09.007.

參、經費支用情形

| 項目 | 核定金額 | 支用狀況 (統計至 10 月 31 日止) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---------------|--|----|-------|--------|---------|------|-------|-----|-------|-----|---------|-------|--------|----------|---------|-------|--------|-----|--------|-----------|-----------|----------|-----------|----|-------|----|------------|
| 人事費 | 2,634,775 元整 | 109 度專任研究助理人事聘僱月份為 2 月至 12 月，計 4 名，共 2,612,921 元。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 業務費 | 11,797,225 元整 | <p>109 年度業務費支出，共 10,158,747 元。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>費用(元)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>兼任助理費用</td> <td>318,263</td> </tr> <tr> <td>辦公用品</td> <td>1,082</td> </tr> <tr> <td>郵電費</td> <td>2,493</td> </tr> <tr> <td>材料費</td> <td>152,138</td> </tr> <tr> <td>儀器維護費</td> <td>23,100</td> </tr> <tr> <td>受試者交通補助費</td> <td>789,000</td> </tr> <tr> <td>檢驗醫事費</td> <td>58,000</td> </tr> <tr> <td>物流費</td> <td>62,332</td> </tr> <tr> <td>臨床研究機構委託案</td> <td>5,600,000</td> </tr> <tr> <td>中央實驗室委託案</td> <td>3,150,000</td> </tr> <tr> <td>雜支</td> <td>2,339</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>10,158,747</td> </tr> </tbody> </table> | 項目 | 費用(元) | 兼任助理費用 | 318,263 | 辦公用品 | 1,082 | 郵電費 | 2,493 | 材料費 | 152,138 | 儀器維護費 | 23,100 | 受試者交通補助費 | 789,000 | 檢驗醫事費 | 58,000 | 物流費 | 62,332 | 臨床研究機構委託案 | 5,600,000 | 中央實驗室委託案 | 3,150,000 | 雜支 | 2,339 | 合計 | 10,158,747 |
| 項目 | 費用(元) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 兼任助理費用 | 318,263 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 辦公用品 | 1,082 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 郵電費 | 2,493 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 材料費 | 152,138 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 儀器維護費 | 23,100 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 受試者交通補助費 | 789,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 檢驗醫事費 | 58,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 物流費 | 62,332 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床研究機構委託案 | 5,600,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 中央實驗室委託案 | 3,150,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 雜支 | 2,339 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 合計 | 10,158,747 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 管理費 | 1,968,000 元整 | 含人事二代健保、醫院行政管理費用，共 1,968,000 元。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |