

計畫編號：MOHW106-CDC-C-114-000901

衛生福利部疾病管制署 106 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

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：莊銀清 教授、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、
李欣蓉 醫師、盛望徽 醫師

執行期間：106 年 4 月 12 日至 109 年 11 月 30 日

研究經費：新台幣 51,500,000 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.....	23
四、討論.....	32
五、結論與建議.....	34
六、重要研究成果及具體建議.....	34
七、參考文獻.....	35
參、經費支用情形.....	38

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。本試驗計劃，為一第二期、雙盲性、多中心、安慰劑對照之臨床試驗；自 107 年 10 月起於三個試驗地點，共招募 252 名健康受試者。每名受試者在接受 TV005 疫苗或安慰劑注射後，進行 180 天追蹤。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。

本試驗計畫之施行結果發現，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。

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 – 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 – 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 trial is a phase II, double-blind, multicenter, and placebo-controlled one. The study started since Oct., 2018, we enrolled 252 subjects whose age were 50 to 70 years at three study sites. 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.

The present trial demonstrates that the most prevalent serotypes of dengue

virus among Taiwanese aged 50 – 70 years are type II and III, the vaccinee tolerate investigated product well.

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。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 疫苗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。

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。目前計畫委託書試驗追蹤期間之規劃為 180 天，唯世界衛生組織（World Health Organization, WHO）與美國國家衛生研究院（National Institutes of Health, NIH）均建議應追縱至 1080 天；因此，360、720、1080 天後之追蹤，需另啟延續計畫進行；本計畫之執行與成果報告，仍以所有受試者接受試驗藥物後、完成 180 天追蹤為限。

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：

本試驗在上述三個試驗地點進行，採競爭型收案方式，至總收案人數達 252 人為止。受試者接受招募並簽署知情同意書後，進入篩選程序，收集其基本人口學資料（性別、年齡、居住地等）、醫療相關資料（潛在性系統疾病、過去住院史、開刀史等），對其進行理學檢查，收集其約 17 c.c. 的血液檢體，用以檢測人類免疫缺陷病毒（HIV），B 型肝炎（HBV），C 型

肝炎 (HCV) 感染狀況，丙胺酸轉胺酵素 (alanine aminotransferase, ALT)，天門冬胺酸轉胺酵素 (aspartate aminotransferase, AST)，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)，與登革病毒抗體 (以為族群登革免疫力的基礎資料建置之所需，並區別該受試者是為感染過登革病毒者或未感染過登革病毒者)，女性受試者必須進行尿液驗孕 (screening)。三十天之內，確定符合納入條件 (請見以下說明)，測量心跳、血壓、呼吸速率及其他理學檢查後，對受試者採皮下注射方式施打一劑 TV005 疫苗或安慰劑 (Day 0)，觀察兩小時後，再次進行理學檢查與測量心跳、血壓、呼吸速率，釐清是否有即時的不良反應。而後受試者採取門診方式追蹤。從 Day 0 到 Day 20，受試者必須每天記錄三次體溫，是否於疫苗注射部位出現紅腫、疼痛、硬塊，是否出現發燒、頭痛、皮疹、肌肉疼痛、關節疼痛、後眼窩疼痛、疲勞、噁心、嘔吐等症狀。受試者必須於 Day 8、14、28、56、72、180 返回門診接受追蹤、理學檢查、與抽血檢驗 (共約 9.5~44.5 c.c.，含登革病毒抗體檢測、疫苗病毒血症、細胞性免疫、基因轉錄表現形態 (genome-wide transcription pattern)、AST、ALT、CRE、Bil.-T、Bil.-D、PT、aPTT 及 hemogram)。

HIV，HBV，HCV 感染狀況，ALT，AST，CRE，Bil.-T，Bil.-D，PT，

aPTT，血球計數，與尿液驗孕將在各試驗地點檢驗。

本試驗於送臨床試驗計畫書審查（Investigational new drug, IND）前先召開專家會議，徵詢專家意見，取得各方共識；而後並與美國 NIH 專家就執行細節再進行討論。試驗流程整理如下表一所示：

表一、試驗流程

試驗訪視項目	篩選	疫苗施打		追蹤					
		1	2	3	4	5	6	7	
試驗訪視		0	8±1	14±1	28±7	56±7	72±14	180±14	
Day	-30 ~ -5 days								
Time		前	30 分鐘後						
同意書	X								
醫療史	X								
納入/排除條件	X	X							
檢視退出條件				X	X	X	X	X	X
疫苗禁忌症		X							
隨機分配和接種疫苗		X							
理學檢查	X	X	X	X	X	X	X	X	X
一般實驗室檢查 (5 mL)	X	X		X	X				
PT/aPTT (3 mL)	X	X							
HBV, HCV, HIV (9 mL)	X								
尿液驗孕	X	X				X	X	X	X
不良反應			X	X	X	X	X	X	X
合併用藥	X	X		X	X	X	X	X	X
病毒血症 (2 mL)				X	X				
抗體效價		X				X	X	X	X
細胞性免疫 (24 mL)		X				X			
基因轉錄表現 (2.5 mL)		X		X	X	X			

試驗訪視項目	篩選	疫苗施打		追蹤					
試驗訪視		1		2	3	4	5	6	7
Day	-30 ~ -5 days	0		8±1	14±1	28±7	56±7	72±14	180±14
Time		前	30 分鐘後						
發放日誌卡		X							
收回日誌卡						X			
疑似登革熱個案評估		X							
總計抽血量 (mL)	17	44.5		9.5	9.5	36.5	10	10	10

標的族群：

50~70 歲、居住於台灣（含登革流行區與非登革流行區）之民眾，並符合下列納入與排除條件。預計 1/3~1/2 受試者為未曾感染者(dengue-naïve)，其餘為曾受感染（dengue-experienced）之受試者；計畫執行前原預計於非流行區域（台北一帶）招收 50 至 80 名受試者，流行區域（台南及高雄一帶）招收 170 至 200 名受試者；實際完成時非流行區域之台大醫院收案數高於原預計之收案數，流行地區之成大醫院、高醫附醫收案數略低於原預計之收案數（如結果所述）。

納入條件（inclusion criteria）：

1. 50 到 70 歲的男性或未懷孕婦女。
2. 能夠遵守所有試驗程序。
3. 藉由理學檢查，基本實驗室檢驗及病史詢問，確認其健康狀況良好。
4. 納入試驗後，在 180 天的追蹤期間內，可以依時間返回追蹤。
5. 必須簽署受試者同意書，並註明日期。
6. 女性受試者必須於受試期間進行有效的避孕措施，如使用保險套加殺精劑、避孕藥、子宮內膜避孕器、禁慾等。

排除條件（exclusion criteria）：

1. 懷孕或哺乳中婦女。
2. 有臨床上嚴重的神經、心臟、肺臟、肝臟、風濕免疫、自體免疫、或腎

臟疾病。

3. 行為、認知、精神異常，足以影響其配合試驗進行。
4. 血色素低下（女性 < 9.5 gm/dL，男性 < 11 gm/dL）、白血球低下（嗜中性顆粒球 < 1000 /mm³）、血小板低下（ < 100000 /mm³）、CRE > 1.5 mg/dL、Bil-T 大於正常值上限的 1.5 倍、或 ALT 數值大於正常值上限 2 倍。
5. 試驗主持人、共同主持人認為其有不適合接受 TV005 疫苗注射之虞。
6. 過去一年內有酒精成癮或毒品使用之紀錄。
7. 曾對藥品或食物有嚴重的過敏反應者。
8. 過去六個月內曾因氣喘發作而導致緊急救醫者
9. HIV、HBV、或 HCV 感染者。
10. 免疫不全者。
11. 目前有使用抗凝血藥劑者（不包含使用抗血小板製劑者）。
12. 28 天內有使用類固醇（劑量超過每天使用 prednisolone 10mg 以上，連續 14 天以上）或免疫抑制劑者。
13. 過去 14 天內曾經接受過死菌（病毒）疫苗（killed vaccine），或過去 28 天內曾接受減毒（attenuated）疫苗注射者。
14. 無脾臟者。
15. 在未來 28 天內，可能接受其他臨床試驗用藥或疫苗者。

試驗暫停條件：

1. 若受試者出現以下狀況，則不可以繼續參與試驗：
2. 死亡撤回同意書
3. 違反試驗納入條件
4. 無法追蹤
5. 使用禁止共用之藥物
6. 繼續參與試驗會對受試者的健康不利
7. 法規單位（如 Taiwan Food and Drug Administration, TFDA）、人體試驗倫理委員會（Institutional Review Board, IRB）/研究倫理委員會（Research Ethics Committee, REC）或計畫委託單位（Sponsor）終止本試驗。

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

血清抗體反應測定：

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，以冷凍方式送回中央實驗室集中測定，

PRNT₅₀ 檢測方法是依據美方提供之標準操作程序進行。所謂血清抗體效價陽轉，定義為在 Day 72 的 PRNT₅₀〔病毒的病毒溶斑形成單位(plaque forming unit, PFU) 減少 50%〕效價 $\geq 1:10$ （施打疫苗前的抗體效價測不到者）或有四倍以上的上升（施打疫苗前即有抗體者）。

剩餘血液、血清檢體保留與使用：

執行本研究計畫之剩餘血液、血清檢體，於經受試者在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」後，將剩餘檢體以去個資連結方式，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，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表單（electronic case report form, eCRF）之建立、並協助資料之統

整與分析。本臨床試驗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於獲知後 24 小時內即通知試驗委託者，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：

本試驗的主要結果 (primary outcome)

(一)接受一劑 TV005 疫苗注射後 72 天的中和抗體陽轉率，並會以受試者過去是否有過登革感染進行分層分析。

(二)接受一劑 TV005 疫苗注射後 180 天內相關的各種不良反應發生率。

本試驗的次要結果 (secondary outcome)

(一)接受一劑 TV005 疫苗注射後，疫苗病毒血症的發生率。

(二)在施打疫苗前，若已經存在登革抗體，其對血清抗體效價陽轉的影響為何。

本試驗的探索性結果 (exploratory outcome)

(一) 接受一劑 TV005 疫苗注射後，一年、兩年、三年中和抗體持續存在的持久性。

(二) 特殊細胞性免疫反應與 genome-wide transcription pattern 測定。

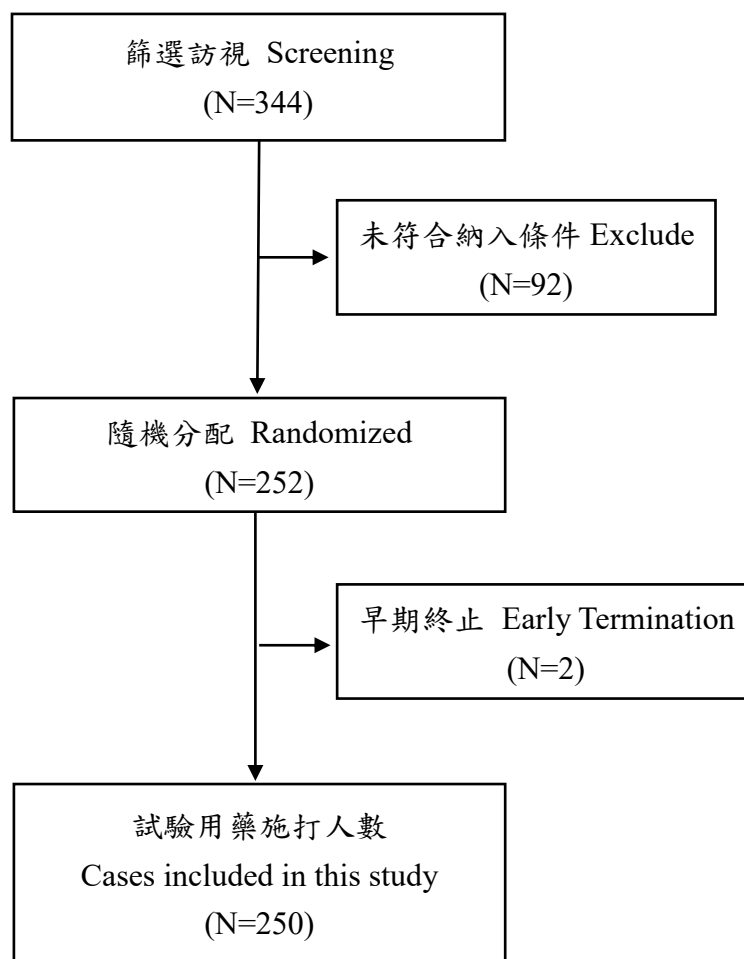
分析方法

我們也嘗試找出中和抗體出現的時間點，以及中和抗體持續存在的持久性。連續變項以平均值±標準差來表示，並以 *t* test 來加以比較；類別變項以比率來呈現，並以卡方檢定或 Fisher exact test 來加以比較。所有的統計，利用 SPSS for Windows (Release 18.0; SPSS, Chicago, IL, USA) 統計軟體分析，均為雙尾檢定；而 P 值小於 0.05 即視為統計學上有意義。

依據本臨床試驗計畫書規定，所有受試者完成疫苗注射後第 180 天之試驗訪視，將進行期中分析 (interim analysis)。由於本報告撰寫者為盲性試驗團隊 (blinded team)，故有關本報告資料分析之中和抗體陽轉率、受試者之登革感染分層分析、疫苗病毒血症之發生率，以及血清抗體效價陽轉率，會另外由非盲性試驗團隊 (unblinded team) 撰寫並交與計畫委託單位。

三、結果

本臨床試驗計畫自 107 年 10 月開始招募受試者，於 108 年 9 月 25 日完成招募，各試驗醫院受試者之招募者/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（其中台大醫院及高醫附醫各一位受試者，於疫苗施打當日，因恐慌而未接受施打）。受試者招募流程及人數如圖一。



圖一、受試者招募流程

250 名接受試驗用藥注射的受試者，其基本資料與注射前 (baseline) 的實驗室檢查結果詳列於表二。平均年齡 61.2 ± 6.0 歲。97 位受試者為男性 (97/250, 38.8%)，女性則為 153 位 (153/250, 61.2%)，250 位受試者皆為亞洲人。BMI 平均為 24.8 ± 3.8 。各種潛在性疾病的存在，均符合受試者之納入/排除條款。

表二、250 名接受試驗用藥受試者基本資料與注射前（baseline）的實驗室

檢查結果

特徵	全部 (n=250)	特徵	全部 (n=250)
年紀 (歲, 範圍)	61±6.0	PT 延長	9 (3.6%)
男性	97 (38.8%)	PTT 延長	19 (7.6%)
BMI	24.8±3.8	總膽黃素升高	18 (7.2%)
肥胖	58 (23.2%)	直接膽黃素升高	28 (11.2%)
女性生殖能力狀態 (女性, n=153)			
手術性結紮	17 (11.1%)		
停經	125 (81.7%)		
尚有生殖能力	11 (7.2%)		
服用其他藥物	142 (56.8%)		
潛在性系統疾病			
自體免疫疾病	10 (4.0%)		
心血管疾病	85 (34.0%)		
糖尿病	36 (14.4%)		
高血症	65 (26.0%)		
其它內分泌疾病	19 (7.6%)		
眼睛相關疾病	22 (8.8%)		
頭部相關異常	16 (6.4%)		
腸胃道疾病	42 (16.8%)		
泌尿道疾病	84 (33.6%)		
血液相關疾病	2 (0.8%)		
肝膽疾病	6 (2.4%)		
肌肉骨骼疾病	47 (18.8%)		
神經精神疾病	38 (15.2%)		
呼吸系統疾病	32 (12.8%)		
腫瘤疾病	21 (8.4%)		
異常的實驗室檢查結果			
嗜中性球缺乏	0		
淋巴球缺乏	2 (0.8%)		
貧血	31 (12.4%)		
血小板缺乏	1 (0.4%)		
AST 升高	13 (5.2%)		
ALT 升高	8 (3.2%)		

在施打試驗用藥前，以病毒斑點形成單位試驗 (plaque-forming unit assay, PFUA)，分析受試者對各型登革病毒之血清抗體陽性 (dengue virus seropositive) 盛行率，如表三。

表三、試驗用藥施打前對四型登革病毒之血清抗體陽性率 (seropositive rate)

	第一型登革病毒	第二型登革病毒	第三型登革病毒	第四型登革病毒
血清抗體陽性率	7.3%(18/250)	68.8%(170/250)	55.9%(138/250)	4.5%(11/250)

Primary outcome :

接受一劑 TV005 疫苗及安慰劑注射後 180 天內相關的各種不良反應事件發生率

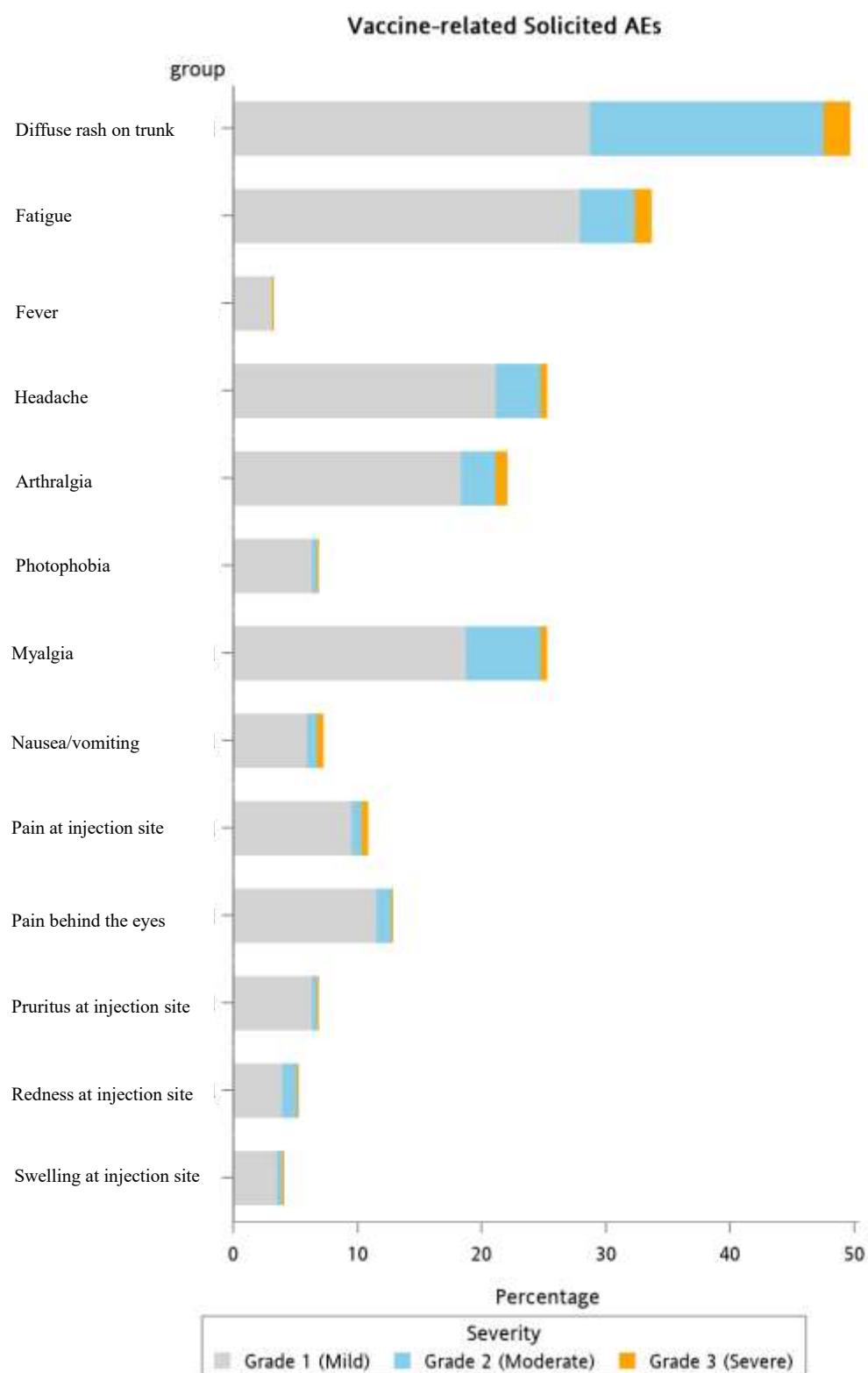
本臨床試驗紀錄之不良反應事件包含試驗用藥注射後 21 天內預期性之設定紀錄不良反應事件 (solicited AE)、28 天內非預期性之非設定紀錄不良反應事件 (unsolicited AE)，及全期追蹤完成 (3 年) 前所有 SAE。

疫苗施打後 21 天，共有 171 名受試者至少出現一個設定紀錄不良反應事件 (solicited AE) (171/250, 68.4%)。在局部設定紀錄不良反應事件 (local solicited AE) 中，有 43 名受試者至少出現一個局部設定紀錄不良反應事件 (43/250, 17.2%)。大部分局部設定紀錄不良反應事件為輕微 (grade 1, mild)。有 164 名受試者至少出現一個全身性設定紀錄不良反應事件 (164/250, 65.5%)；最常見的不良反應事件為皮疹 (49.2%)、其次為倦怠 (33.2%)、第三為肌肉痠痛 (24.4%)。大部分全身性設定紀錄不良反

應事件為輕微 (grade 1, mild)，僅有 5 名皮疹經評估為 grade 3 (severe) (2%, 5/250)，如表四，嚴重程度分布如圖二。

表四、設定記錄不良反應事件 (solicited AE)

	Number 總數 (n, N=250)	Percentage 百分比 (%)
局部設定記錄不良反應事件(Local solicited AE)		
注射部位疼痛(Pain at injection site)	27	10.8
注射部位紅斑(Redness at injection site)	13	5.2
注射部位腫脹(Swelling at injection site)	10	4.0
注射部位搔癢(Pruritus at injection site)	15	6.0
全身性設定紀錄不良反應事件(General solicited AE)		
發燒(Fever)	7	2.8
頭痛(Headache)	57	22.8
後眼窩痛(Pain behind the eyes)	32	12.8
畏光(Photophobia)	17	6.8
噁心/嘔吐(Nausea/vomiting)	17	6.8
疲倦(Fatigue)	83	33.2
肌肉痛(Myalgia)	61	24.4
關節痛(Arthralgia)	51	20.4
皮疹(Diffuse rash on trunk)	123	49.2



圖二、設定記錄不良反應事件發生率及嚴重度

非設定記錄不良反應事件（unsolicited AE）共有 106 名受試者至少出現一個非設定記錄不良反應事件（106/250, 42.4%），如表五。

表五、非設定記錄不良反應事件（unsolicited AE）

	總數 (n, N=250)	百分比 (%)
血液系統相關事件	36	14.4
肌肉骨骼系統相關事件	22	8.8
皮膚與軟組織相關事件	21	8.4
感染相關事件	16	6.4
呼吸系統相關事件	12	4.8
全身性系統相關事件	10	4.0
眼睛相關事件	8	3.2
腸胃道系統相關事件	7	2.8
其他	8	3.2
神經系統相關事件	6	2.4
外傷事件	5	2.0
泌尿系統相關事件	2	0.8
心臟系統相關事件	1	0.4
肝膽系統相關事件	1	0.4
精神系統相關事件	1	0.4
生殖系統相關事件	1	0.4
血管系統相關事件	1	0.4

非設定記錄不良反應事件 (unsolicited AE) 中有 78 位受試者被判定為與疫苗施打相關 (78/250, 31.2%)。最常見的不良反應事件為血液系統 14.4% (36/250)，其次為肌肉骨骼系統 7.6% (19/250)，及皮膚系統 6.0% (15/250)，如表六。

表六、疫苗相關非設定記錄不良反應事件 (unsolicited AE)

	總數 (n, N=250)	百分比 (%)
血液系統相關事件	36	14.4
白血球低下	32	12.8
血小板低下	10	4.0
血色素低下	1	0.4
肌肉骨骼系統相關事件	19	7.6
皮膚與軟組織相關事件	15	6.0
皮疹	9	3.6
搔癢	5	2.0
皮膚炎	1	0.4
藥物疹	1	0.4
全身性系統相關事件	8	3.2
眼睛相關事件	7	2.8
其他	7	2.8
呼吸系統相關事件	7	2.8
腸胃道系統相關事件	5	2.0
感染相關事件	3	1.2
神經系統相關事件	3	1.2

外傷事件	2	0.8
肝膽系統相關事件	1	0.4
精神相關事件	1	0.4
泌尿系統相關事件	1	0.4
生殖系統相關事件	1	0.4
血管系統相關事件	1	0.4

在 180 天的追蹤中，共有 4 位受試者發生嚴重不良反應事件 (SAE)，其中一名受試者發生 2 件 SAE，故總計發生 5 件 SAE，事件簡述如下：第一位受試者於 V3 (Day 14±1) 期間因左側腰痛就醫，經檢查診斷為左側腎積水 (SAE 事件 1)，故入院安排輸尿管鏡，治療情形良好，於 3 日後出院；第二位受試者於 V6-V7 (Day 72±14, Day 180±14) 期間，因右手無力至急診診斷為腦中風 (SAE 事件 2) 故入院治療，住院後於電腦斷層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 3)，並開始進行化學治療，此兩項 SAE 仍持續追蹤中；第三位受試者於 V5 (Day 56±7) 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 (SAE 事件 4)，此 SAE 持續追蹤中；第四位受試者於 V7 期間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 (SAE 事件 5)，經入院手術後恢復情況良好，結束此 SAE 之追蹤。

四、討論

本研究進行至此的初步分析(完整研究分析,須待全期執行完畢正式解盲之後),有許多重要的發現。其一,台灣 50 到 70 歲年齡層的登革病毒血清流行病學,主要以第二型、第三型的登革病毒為主;其中第二型登革病毒的血清盛行率甚至超過 50%。這和過去許多台灣本土的研究結果,以第一型及第二型登革病毒為主,並不相符;如台灣南部於 2015-2016 年疫情前期是以第一型為主,而疫情主要以第二型登革病毒為主¹⁷。是否 50 - 70 歲的世代,在過去曾經遭遇過第三型登革病毒流行,抑或第一型登革病毒感染過後,其血清抗體的衰退速度較快,或台灣南北的盛行分行並不相同,值得我們後續再深入研究。

至於疫苗的不良反應事件分析,與國外過去的報告相近;在全體受試者局部紅腫 5.2%,和過去文獻中 18 到 50 歲受試者發生比率差不多(TV005/placebo 5.0/4.2%)¹⁰,局部反應疼痛為 10.8%,略高於過去研究(TV005/placebo: 4.4/3.1%),可能與受試者年齡層較高有關。而 skin rash 的部分整體發生率 49.2% 跟過去文獻相近(TV005/placebo 61.7%/0.0%),不過確切的 TV005 族群不良反應事件發生率要待解盲後進一步分析。上述的不良反應事件初步分析顯示,台灣 50 到 70 歲的人,對於 TV005 疫苗的耐受性佳。截至 180 天追蹤發現 5 件 SAE,不過研判均與試驗用藥(含疫苗組與對照組)施打沒有相關性。

本臨床試驗計畫之實際執行期程與最初規劃有所差別。其主要原因為試驗執行前，美方（NIAID/NIH）針對臨床試驗計畫書之審核耗時較久；相關合約廠商（中央實驗室與 CRO 公司）之公開招標需符合相關規範與時程；試驗疫苗必需 on-site formulation，藥師之配劑訓練需要額外的時間；試驗進行中，發生了試驗疫苗效價降低、配製方式改變與與安慰劑變更之狀況，使得試驗期程受到重大影響；受試者族群同時為台灣公費流感疫苗的注射族群，導致受試者招募增添額外困難；以及為收集完試驗訪視 V7 內試驗相關資料等。上述這些狀況，主要均為不可抗拒之因素，非本承作單位所可左右。本承作單位乃於 106 年 8 月、107 年 10 月、109 年 4 月向本計畫業管單位（疾病管制署）提出試驗期程變更許可，並獲得核准。

由於本報告目前針對受試者接受試驗用藥注射後的前 180 天結果進行分析討論，而全期計畫將持續追蹤受試者至接受注射後 1080 天。本承作單位將於全期研究結束、所有相關資料解盲，而可以進行細部討論、除錯時，做更完整的分析報告！

五、結論

1. 台灣 50 到 70 歲成年人，登革病毒血清盛行率以第二型、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，需進一步研究、釐清。
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 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 歲之台灣人安全性無虞。

六、重要研究成果及具體建議

1. 建議針對台灣居民登革病毒之血清流行病學重新調查，釐清各年齡層是否有不同的盛行血清型。必要時，應考慮使用 PRNT 的方式，針對中和性抗體進行檢測。
2. TV005 疫苗對於年齡較長的成年人，其安全性與年齡較輕的成年人並無差異（相較於國外過去執行 18 歲至 50 歲之研究報告）。

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. 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. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31521850.

參、經費支用情形

項目	核定金額	支用狀況(更新至 109 年 9 月 30 日)																																										
人事費	5,776,558 元整	<p>各年度專任研究助理人事支出如下：</p> <p>106 年：8-12 月，計 3 名，共 433,793 元。</p> <p>107 年：全年，計 7 名，共 2,742,476 元。</p> <p>108 年：全年，計 4 名，共 1,049,484 元。</p> <p>109 年：1-11 月，計 4 名，共 210,726 元。</p> <p>106 年至 109 年合計共 4,436,479 元整。</p>																																										
業務費	39,423,442 元整	<p>各年度業務費支出如下：</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">106 年項目</th> <th style="text-align: center;">費用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>專家出席費</td> <td style="text-align: right;">12,000</td> </tr> <tr> <td>兼任助理費用</td> <td style="text-align: right;">99,840</td> </tr> <tr> <td>辦公用品</td> <td style="text-align: right;">229</td> </tr> <tr> <td>郵資</td> <td style="text-align: right;">1,174</td> </tr> <tr> <td>印刷費</td> <td style="text-align: right;">2,508</td> </tr> <tr> <td>臨床試驗審查及各試驗醫院 IRB/REC 審查費</td> <td style="text-align: right;">90,000</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">合 計</td> <td style="text-align: right;">205,751</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">107 年項 目</th> <th style="text-align: center;">費用(元)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>兼任助理費用</td> <td style="text-align: right;">320,097</td> </tr> <tr> <td>辦公用品</td> <td style="text-align: right;">37,957</td> </tr> <tr> <td>郵電費</td> <td style="text-align: right;">37,830</td> </tr> <tr> <td>印刷費</td> <td style="text-align: right;">14,315</td> </tr> <tr> <td>材料費</td> <td style="text-align: right;">303,627</td> </tr> <tr> <td>會議餐費</td> <td style="text-align: right;">638</td> </tr> <tr> <td>受試者交通補助費</td> <td style="text-align: right;">31,500</td> </tr> <tr> <td>臨床試驗審查費</td> <td style="text-align: right;">317,500</td> </tr> <tr> <td>臨床試驗合約期款</td> <td style="text-align: right;">939,895</td> </tr> <tr> <td>藥物臨床試驗責任保險費</td> <td style="text-align: right;">630,000</td> </tr> <tr> <td>中央實驗室委託案</td> <td style="text-align: right;">5,600,000</td> </tr> <tr> <td>臨床研究機構委託案</td> <td style="text-align: right;">6,023,202</td> </tr> </tbody> </table>	106 年項目	費用	專家出席費	12,000	兼任助理費用	99,840	辦公用品	229	郵資	1,174	印刷費	2,508	臨床試驗審查及各試驗醫院 IRB/REC 審查費	90,000	合 計	205,751	107 年項 目	費用(元)	兼任助理費用	320,097	辦公用品	37,957	郵電費	37,830	印刷費	14,315	材料費	303,627	會議餐費	638	受試者交通補助費	31,500	臨床試驗審查費	317,500	臨床試驗合約期款	939,895	藥物臨床試驗責任保險費	630,000	中央實驗室委託案	5,600,000	臨床研究機構委託案	6,023,202
106 年項目	費用																																											
專家出席費	12,000																																											
兼任助理費用	99,840																																											
辦公用品	229																																											
郵資	1,174																																											
印刷費	2,508																																											
臨床試驗審查及各試驗醫院 IRB/REC 審查費	90,000																																											
合 計	205,751																																											
107 年項 目	費用(元)																																											
兼任助理費用	320,097																																											
辦公用品	37,957																																											
郵電費	37,830																																											
印刷費	14,315																																											
材料費	303,627																																											
會議餐費	638																																											
受試者交通補助費	31,500																																											
臨床試驗審查費	317,500																																											
臨床試驗合約期款	939,895																																											
藥物臨床試驗責任保險費	630,000																																											
中央實驗室委託案	5,600,000																																											
臨床研究機構委託案	6,023,202																																											

	受試者檢驗檢查暨實驗室證明費	47,656
	差旅費	74,308
	物流費	10,080
	試驗藥品倉儲及理貨費	48,278
	合 計	14,436,883
	108 年項 目	費用(元)
	兼任助理費用	320,569
	辦公用品	1,055
	郵電費	2,339
	印刷費	1,440
	會議餐費	1,414
	專家出席費	12,000
	臨床試驗審查費	30,000
	臨床試驗合約期款	661,288
	中央實驗室委託案	7,000,000
	臨床研究機構委託案	7,744,117
	受試者檢驗檢查暨實驗室證明費	1,068,862
	差旅費	25,131
	臨床試驗中心之訪談空間使用費	23,100
	試驗藥品倉儲及理貨費	87,570
	受試者交通補助費	2,887,500
	合 計	19,866,385
	109 年項 目	費用(元)
	兼任助理費用	52,272
	辦公用品	58
	郵電費	370
	受試者檢驗檢查暨實驗室證明費	27,156
	受試者交通補助費	213,000
	中央實驗室委託案	1,400,000
	臨床研究機構委託案	3,441,830
	試驗藥品倉儲及理貨費	90,237
	合 計	5,224,923
	106 年至 109 年合計共 39,733,942 元整。	

資本門	120,000 元整	<p>108 年度購入相關儀器設備如下：</p> <p>恆溫水浴槽 2 台，計 30,000 元</p> <p>溫度記錄器 3 台，計 45,000 元</p> <p>上述合計共 75,000 元整。</p>
管理費	6,180,000 元整	<p>含人事二代健保、醫院行政管理費用；各年度支出如下：</p> <p>106 年：228 元。</p> <p>107 年：5,604 元。</p> <p>108 年：63,822 元。</p> <p>109 年：4,937 元。</p> <p>106 年至 109 年合計共 74,591 元整。</p>