

計畫編號：DOH98-DC-1015

行政院衛生署九十八年度科技研究計畫

台灣腸病毒 71 型疫苗之經濟評估及  
法規科學諮詢服務

研究報告

執行機構：財團法人醫藥品查驗中心

計畫主持人：譚延輝（98 年 9 月 30 日至 98 年 12 月 2 日）

蒲若芳（98 年 12 月 3 日至 98 年 12 月 31 日）

研究人員：蒲若芳、蔡承恩、盧青佑、賴怡君、羅柏青、廖芷嫻、  
李逸琦、詹美華

執行期間：98 年 9 月 30 日至 98 年 12 月 31 日

\*本研究報告僅供參考，不代表本局意見，如對外發表研究成果  
應事先徵求本局同意\*

# 目 錄

中文摘要.....	2
英文摘要.....	4
壹、前言 .....	5
貳、實施方法 .....	9
參、結果 .....	18
肆、結論與建議 .....	45
伍、參考文獻 .....	47
陸、附錄 .....	50
<u>98 年度計畫重要研究成果及具體建議.....</u>	<u>64</u>

不含封面 共 64 頁

## 台灣腸病毒 71 型疫苗之經濟評估及法規科學諮詢服務

本研究有兩個目的：(1) 產生經濟評估報告。用健保資料庫收集台灣幾年來的腸病毒流行病學數據，瞭解發生率並分析出處理腸病毒案例的總醫療花費，並預估接種疫苗可能之效力，以及所能降低之醫療費用支出。預估使用疫苗人數後，來估算對健保支出的財務衝擊。(2) 提供諮詢服務。於醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）成立「腸病毒疫苗專案工作小組」（EV71 Task Force Working Group, CDE），針對清大研發團隊提供臨床前與臨床試驗項目之諮詢輔導，同時提供其他腸病毒疫苗研發的法規諮詢。

本計畫的執行期程自 9 月 30 日起至 12 月 31 日止；截至目前為止，查驗中心已完成工作如下：

- 一、由健保資料庫分析完成 2005 年至 2007 年的「主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之病人數及其基本資料」、「主診斷或次診斷出現 0743 之每年盛行率」、「主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每年個案次數」、「主診斷或次診斷出現 0743 之每年個案次數」、「主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每年死亡個案數」、「主診斷或次診斷出現 0743 之每年死亡個案數」、「主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每年健保支出醫療花費」、「主診斷或次診斷出現 0743 之每年健保支出

- 二、完成兩種情況在衛生體系的花費預估及其財務衝擊：(一) 未將腸病毒 71 型疫苗納入常規疫苗接種、(二) 將腸病毒疫苗納入常規疫苗接種。
- 三、成立「腸病毒疫苗專案工作小組」(EV71 Task Force Working Group, CDE)，參與清大「腸病毒 71 型類病毒顆粒疫苗之開發」團隊 11 月 9 日召開的 group meeting，以瞭解其研發現況，並提供國家衛生研究院疫苗研發中心針對 EV 71 疫苗所申請的法規諮詢服務。
- 四、完成「腸病毒疫苗 71 型臨床試驗設計參考要點」(草案)及「腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量」(草案)，並預定於 12 月 15 日召開「腸病毒 71 型疫苗技術性評估」專家座談會，邀請專家提供建議。

關鍵詞：腸病毒 71 型，腸病毒疫苗，經濟評估，法規諮詢

## Economic Evaluation of EV 71 Vaccine and Proactive Consultation of Regulatory Requirement

The study has two purposes: (1) to produce an economic evaluation report. Using health insurance claimed-database to estimate the enterovirus epidemiology data in recent years at Taiwan, from the incident cases to estimate the treatment costs for managing the disease, from the estimated efficacy of the vaccine to project the possible savings of the medical expenditures in the future. From the estimated number of people who receive the vaccine to estimate the budget impact to the National Health Insurance Program. (2) to provide consultation services. Center for Drug Evaluation will establish the “EV71 Task Force Working Group, CDE”, to provide consultation service to the vaccine research and development team regarding pre-clinical and clinical tests requirements, and all other related regulatory requirements. According to the expected strategy and project contents, CDE accomplished several important achievements from September 30, 2009 to December 31, 2009:

1. Via health insurance claimed-database analysis, the disease burden of enterovirus infection during 2005-2007 in Taiwan were estimated as follows (two definitions of enterovirus infection were used: (a) primary or secondary diagnosis codes in an outpatient visit or an inpatient episode contained 0743 or 0740; (b) primary or secondary diagnosis codes in an outpatient visit or an inpatient episode contained 0743):
  - (1) The prevalence of enterovirus infection,
  - (2) The number of cases of enterovirus infection,
  - (3) The number of deaths of enterovirus infection,
  - (4) The annual medical expenditure of enterovirus infection,
  - (5) The one-month health care utilization after enterovirus infection
2. The estimates of annual medical expenditure of two scenarios were provided; thus the budget impact of EV71 vaccinations was roughly estimated. The two scenarios are –  
Scenario 1 : Assuming there is no mass EV 71 vaccination program in Taiwan.  
Scenario 2 : Assuming there is a mass EV 71 vaccination program in Taiwan.
3. CDE establishes the “EV71 Task Force Working Group” and provide consultation service to the EV71 vaccine researches from NHRI and NTHU.
4. Two regulatory amendments about EV71 vaccine regulatory issues were addressed for recommendations of policy making and improving the regulatory environment in Taiwan.

Keyword: Enterovirus 71, vaccine, economic evaluation, regulatory consultation

## 壹、前言

腸病毒 (enteroviruses) 為一群病毒的總稱，屬於小 RNA 病毒科 (Picornaviridae)。在 1997 年以前，被分類的腸病毒共有 60 餘型，包括小兒麻痺病毒 (Poliovirus) 共 3 型 (1 至 3 型)；克沙奇病毒 (Coxsackievirus)，含 23 種 A 型 (A1 至 A22 型，A24 型) 及 6 種 B 型 (B1-B6 型)；伊科病毒 (Echovirus) 共 30 型 (1 至 33 型，但 8、10 及 28 型除外) 及腸病毒 (Enterovirus) (68 型~) 等。近年來又陸續發現多種型別，依據基因序列分析結果將之重新歸類，分為人類腸病毒 A、B、C、D (Human enterovirus A、B、C、D) 型，其中腸病毒 71 型 (Enterovirus Type 71) 被歸類於人類腸病毒 A 型。

人類感染腸病毒後的臨床表現很多樣，其中很多是無症狀，有些則只有發燒或類似一般感冒症狀，但有些則會出現特殊的臨床表現，如手足口病 (hand-foot-mouth disease)、疱疹性咽峽炎 (herpangina)、無菌性腦膜炎、病毒性腦炎、肢體麻痺症候群、急性出血性結膜炎 (acute hemorrhagic conjunctivitis)、嬰兒急性心肌炎及成人心包膜炎、流行性肌肋痛 (epidemic pleurodynia)、急性淋巴結性咽炎 (acute lymphonodular pharyngitis)、發燒合併皮疹 (febrile illness with rash) 等。在所有腸病毒中，除了小兒麻痺病

毒之外，以腸病毒 71 型最容易引起神經系統的併發症。

衛生署疾病管制局的資料顯示 [1]：臺灣全年都有感染個案發生，所以腸病毒感染症儼然已是台灣地方性的流行疾病之一。依據臺灣歷年監測資料顯示，幼童為感染併發重症及死亡之高危險群體，重症致死率約在 3.8% 至 25.7% 之間。引起腸病毒感染併發重症之型別以腸病毒 71 型為主，克沙奇病毒居次；一般腸病毒感染主要常見症狀為手足口病或泡疹性咽峽炎。由全國五百餘個定點醫師監視系統資料顯示，腸病毒疫情每年約自 3 月下旬開始上升，於 5 月底至 6 月中達到高峰後，即緩慢降低，而後於 9 月份開學後再度出現一波流行。以年齡層分析，患者以 5 歲以下幼童居多，約佔所有重症病例 90%；在死亡病例方面，以 5 歲以下幼童最多。

腸病毒感染目前的治療以支持療法為主（如退燒、止痛、輸液治療等），並沒有針對腸病毒的特定藥物。目前有學者利用腸病毒 71 型感染症的動物模式，以分析多種藥物的治療效果 [2]。絕大多數患者會在發病後 7 到 10 天內自行痊癒，僅有少數患者會出現嚴重併發症。有關嚴重併發症患者的治療，目前國內已建立處理準則 [3]。

有鑑於我國每年夏季均出現腸病毒疫情，尤其是腸病毒 71 型常造成幼

兒併發重症，甚至死亡，衛生署疾病管制局自 2001 年開始，即著手研發腸病毒疫苗。未來腸病毒疫苗一旦開發成功，可望透過疫苗接種，以減少因感染腸病毒而造成的嬰幼兒重症及死亡個案。

目前國際上並無腸病毒 71 型疫苗，亦無腸病毒疫苗之法規準則。在查驗登記相關法規方面，可供參考的一般準則為 WHO 之 “Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations”；國內相關準則為「藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記」[3]。

本研究旨在進行腸病毒疫苗納入常規疫苗接種政策之經濟分析。以我國目前每年腸病毒發生情形、併發重症比例、及醫療使用為基礎，先了解疾病負擔 (burden of illness)；再輔以疫苗介入之後的各種成本及效果估算，進行相關經濟評估以做為建構國家疫苗政策及爭取疫苗經費之參考。同時在醫藥品查驗中心內設置腸病毒疫苗研發的法規諮詢與輔導機制，協助國內研發腸病毒疫苗，於臨床前及臨床試驗之設計與申請進行法規諮詢輔導，以解決疫苗研發所面臨之法規科學問題。

本計畫之年度工作目標是了解台灣腸病毒造成之經濟負擔並建立法規諮詢機制，因此，預期執行下列事項：



- (1) 規劃使用健保資料庫求得國內腸病毒感染之每年盛行率。
- (2) 國內腸病毒感染之每年個案次數。
- (3) 國內腸病毒感染之每年健保支出醫療花費。
- (4) 國內腸病毒感染每個個案平均使用之醫療花費。
- (5) 疫苗介入後預估接種疫苗可能之效力，以及所能降低之醫療費用支出。
- (6) 成立「腸病毒疫苗專案工作小組」(EV71 Task Force Working Group, CDE)。
- (7) 針對清大研發團隊提供臨床前與臨床試驗項目之諮詢。
- (8) 提供其他單位腸病毒疫苗研發的法規諮詢。

## 貳、實施方法

### 一、腸病毒疫苗之經濟評估報告

#### (一) 台灣腸病毒造成之經濟負擔

##### 1. 國內腸病毒感染之每年盛行率估算方式

本研究擬向國家衛生研究院提出特殊需求，申請 2006 年及 2007 年「國內腸病毒感染病患之所有相關門診與住院醫療紀錄（即腸病毒感染病患之歸戶檔）」，利用下列步驟計算每年國內腸病毒感染之盛行率（以 2007 年為例）：（一）依據就診日期，先擷取 2007 年所有與腸病毒感染相關之就診紀錄。（二）將同一病患之就診紀錄進行歸戶。（三）每位病患僅留下一筆資料，如此便可估算出 2007 年腸病毒感染之病人數。（四）整理出不同年齡層病患數除以 2007 年國內各年齡層人口總數，即可得到 2007 年國內腸病毒感染之年齡別盛行率。同樣的步驟可以用來估算 2006 年的腸病毒感染盛行率。

##### 2. 國內腸病毒感染之每年個案次數

國內腸病毒感染之每年個案次數計算方式與上述盛行率相似，但不將個案進行歸戶，用以呈現國內每年腸病毒感染之個案次數。其分析結果呈現如下表。

	2006 年	2007 年
腸病毒感染之每年個案次數 (總個案次數)		
腸病毒感染之每年門診個案次數		
腸病毒感染之每年急診個案次數		
腸病毒感染之每年住院個案次數		

### 3. 國內腸病毒感染者之死亡情形

利用健保資料庫計算病患死亡情形，雖有其限制，但是可以得出參考數據（應為最低之死亡率）。這部份需要使用到健保資料庫承保資料部份的「轉歸」欄位。以前述找出感染個案之 ID、聯結其承保資料，以了解其存活狀況。

	2006 年	2007 年
腸病毒感染之每年總人數		
腸病毒感染之每年死亡人數		

註：此部份可輔以疾病管制局資訊以確定數據之可信度。

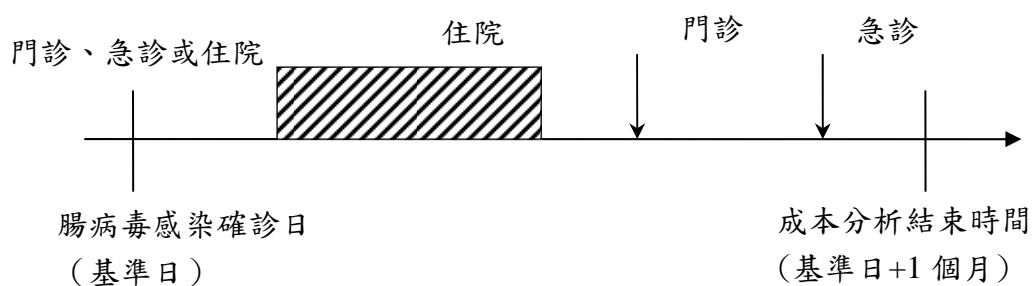
### 4. 國內腸病毒感染之每年健保支出醫療花費

國內腸病毒感染之每年健保支出醫療花費，本研究同樣擬以健保資料庫分析方式獲得，其分析結果呈現如下表。

	2006 年	2007 年
<b>腸病毒感染之每年健保支出醫療花費（總花費）</b>		
腸病毒感染之每年健保支出門診醫療花費		
腸病毒感染之每年健保支出急診醫療花費		
腸病毒感染之每年健保支出住院醫療花費		

### 5. 國內腸病毒感染每個個案平均使用之醫療花費

國內腸病毒感染每個個案平均使用之醫療花費，本研究擬從病患腸病毒感染確診日期開始，以健保資料庫分析，計算病患 1 個月內所有與腸病毒相關之醫療花費，其醫療項目發生示意圖如下。



腸病毒感染每個個案平均使用之醫療花費分析結果呈現如下表。

	數值
<b>腸病毒感染每個個案 1 個月內平均使用之總醫療花費</b>	
每個個案 1 個月內平均使用之急診次數	

每個個案 1 個月內平均使用之急診花費	
每個個案 1 個月內平均使用之門診次數	
每個個案 1 個月內平均使用之門診花費	
每個個案 1 個月內平均使用之住院天數	
每個個案 1 個月內平均使用之住院花費	

## (二) 腸病毒疫苗之財務衝擊分析

財務衝擊分析部份，擬以下列方式進行：

1. 以醫療衛生觀點 (health sector perspective) 為出發點；即包含疾病管制局疫苗花費及健保局疾病治療費用。
2. 比較兩種情境：
  - a. 將腸病毒疫苗納入常規疫苗接種；
  - b. 未將腸病毒疫苗納入常規疫苗接種。

情境 a 的總體醫藥衛生花費 = 疫苗費用 + 行政費用 + 重症病患治療費用

情境 b 的總體醫藥衛生花費 = 重症病患治療費用

(1) 疫苗費用 - 包含接種對象、疫苗單價、疫苗政策的涵蓋率等。

(2) 行政費用 - 接種單位 (診所) 代辦費、資訊系統建置費

(3) 治療費用 – 重症產生比例、重症處理費用單位成本等。

(4) 其他費用 – 包含教育宣導費用等。

相關 ICD-9-CM codes

<b>074 Specific diseases due to Coxsackie virus</b> <i>Excludes:</i> <i>Coxsackie virus:</i> <i>infection NOS (079.2)</i> <i>meningitis (047.0)</i>
<b>074.0 Herpangina</b> Vesicular pharyngitis
<b>074.1 Epidemic pleurodynia</b> Bornholm disease Devil's grip Epidemic: myalgia myositis
<b>074.2 Coxsackie carditis</b>
<b>074.3 Hand, foot, and mouth disease</b> Vesicular stomatitis and exanthem
<b>074.8 Other specified diseases due to Coxsackie virus</b> Acute lymphonodular pharyngitis
<b>422 Acute myocarditis</b>
<b>422.0 Acute myocarditis in diseases classified elsewhere</b>
<b>422.9 Other and unspecified acute myocarditis</b>
<b>047 Meningitis due to enterovirus</b>
<b>047.8 Other specified viral meningitis</b>

## 二、提供腸病毒疫苗之諮詢服務

(一) 成立「腸病毒疫苗專案工作小組」(EV71 Task Force Working Group, CDE)，以提供法規諮詢輔導：除直接參與計畫執行之人員外，查驗中心其他成員，包括：(1) 負責化學製程管制、藥理、毒理等各項「臨床前」試驗的審查工作的基礎醫學組、(2) 負責臨床試驗審查的臨床組、(3) 負責控制案件審查時程、提供案件審查所需參考的法規資料、擔任對外溝通窗口的專案組，都將適時支援。

(二) 提供清大研發團隊臨床前與臨床試驗所須執行之測試項目法規諮詢服務：

1. 腸病毒疫苗法規資料蒐尋與整理。

腸病毒疫苗之非臨床試驗包含製造與管控、臨床前藥理、毒理試驗與動物之有效性試驗，世界衛生組織 WHO、國際醫藥法規協合會 ICH、 歐盟 EMEA、美國食品藥物管理局 FDA 以及台灣衛生署有一系列之疫苗法規可供參考[5] [6] [7] [8] [9]，本計畫將蒐尋與整理腸病毒疫苗之相關法規。

2. 研擬腸病毒疫苗臨床前所須執行之測試項目。

針對蒐尋之腸病毒疫苗相關法規與以整理，並研擬腸病毒疫苗臨床前所須執行之測試項目。

3. 邀請國內衛生主管機關、研發單位、醫生、生物醫學及法界專

4. 提供清大研發團隊臨床前試驗所須執行之測試項目法規諮詢服務。

清大研發團隊提出諮詢案件申請，查驗中心立案，雙方進行簽約，規範雙方之權利、義務與保密條款。清大研發團隊提供腸病毒疫苗研發之科學性技術資料、進度與擬諮詢問題，中心針對諮詢問題進行法規研究，並提供建議。

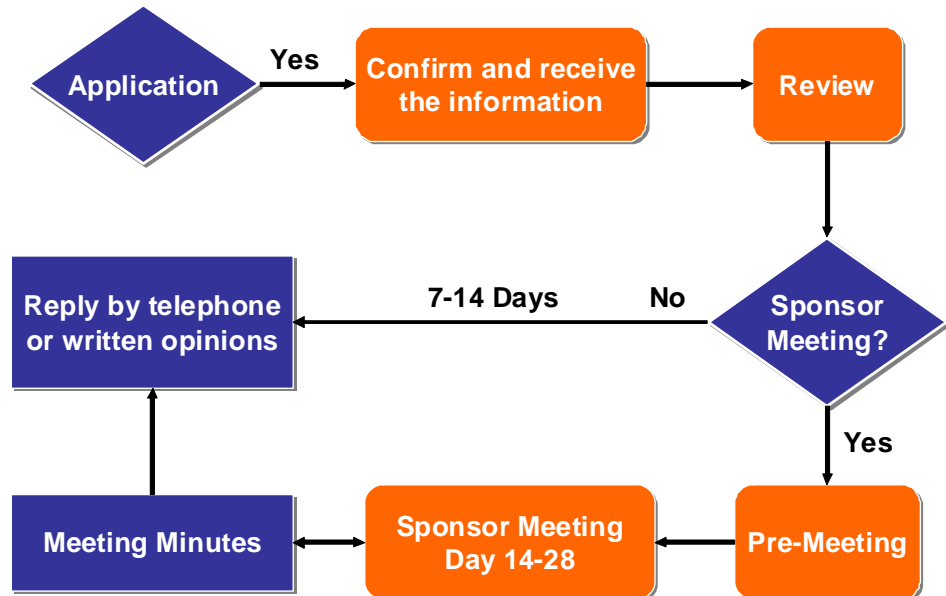
5. 若清大研發團隊於計劃期間內擬進行臨床前試驗並草擬臨床前試驗計畫書，查驗中心可協助評估其臨床前試驗計畫書的可行性。

6. 臨床試驗部份，將整理 WHO 與國內相關準則，並配合研發單位的初步成果與專家意見，以供臨床試驗之法規諮詢，各項建議與會議紀錄將成為未來疫苗相關產品上市申請審查時的重要參考。

(三) 提供其他單位腸病毒疫苗研發的法規諮詢。



1. 其他單位腸病毒疫苗研發一般案件諮詢部份：個案直接網路線上申請諮詢服務。若線上申請有困難，亦可下載「諮詢服務申請表」，填妥相關資料後傳真或以電子郵件方式傳送至查驗中心。可撥打查驗中心諮詢專線（02-23224567 轉 888），將有專人提供服務，協助您釐清問題以填寫諮詢申請表。
2. 一般案件諮詢服務流程如下圖：由查驗中心邀請計畫主持人召開「主持人會議」或「sponsor meeting」，以瞭解該計畫之進度，並適時提供醫藥法規資訊與建議。
3. 個案輔導小組在「主持人會議」或「sponsor meeting」召開後兩週內，提交查驗中心之書面意見表予計畫主持人。



### 三、執行進度控管及追蹤：

- (一) 本計畫執行期間由計畫主持人全程負責執行進度的協調、督導，及對外報告。並由協同主持人協助統籌計畫執行、並進行執行進度的追蹤管理，以期完成計畫預定目標。
- (二) 為執行本項計畫，除直接參與計畫執行之人員外，查驗中心其他成員，包括：(1) 負責化學製程管制、藥理、毒理等各項「臨床前」試驗的審查工作的基礎醫學組、(2) 負責臨床試驗審查的臨床組、(3) 負責控制案件審查時程、提供案件審查所需參考的法規資料、擔任對外溝通窗口的專案組，都將適時支援。

### 參、結果

#### 一、 規劃使用健保資料庫求得國內腸病毒感染之每年盛行率

##### (一) 主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每年盛行率

1. 由於腸病毒感染主要常見之症狀為手足口病及疱疹性咽峽炎，又ICD-9-CM codes中已有相對應的診斷碼(0743:Hand, foot, and mouth disease；0740:Herpangina)，因此，本中心進行健保資料庫分析，以2005年至2007年各年就診病人中，其主診斷或次診斷出現0743或0740之病人為目標族群，將其各年之病人數及其基本資料列表如表1。
2. 由表1得知，2005年至2007年各年腸病毒感染之病人分別為342,530、193,270及258,811人，平均年齡在5歲左右，男性似乎較多，但相差不遠。

年份	總人數 (門診+住院)	住院人數	平均年齡	男性比例 (%)
2005	342,530	14,117	5.04	52.90
2006	193,270	9,521	5.30	51.64
2007	258,811	13,939	5.45	52.68

3. 將上述求得之病人數，合併內政部戶政司公佈的各年年中人口數

[10]，求得 2005 年至 2007 年的腸病毒感染盛行率分別為 1.51%、0.85% 及 1.13%。

4. 若將腸病毒感染之病人進行年齡分組，每五歲為一個級距，同樣合併內政部戶政司公佈的 2005 年至 2007 年各年齡層人口數，可求得各年之腸病毒感染各年齡層盛行率，其分析結果如圖 1、圖 2 及圖 3。2005 年未滿 5 歲、5~9 歲及 10~14 歲之腸病毒感染盛行率分別為 19.76%（男：20.35%、女：19.10%）、5.62%（男：5.61%、女：5.63%）及 0.60%（男：0.62%、女：0.58%），而 15 歲以上則因盛行率極低，不在此處呈現。2006 年未滿 5 歲、5~9 歲及 10~14 歲之腸病毒感染盛行率分別為 12.09%（男：12.23%、女：11.94%）、2.99%（男：2.86%、女：3.14%）及 0.32%（男：0.33%、女：0.32%），而 15 歲以上則同樣因盛行率極低，不在此處呈現。2007 年未滿 5 歲、5~9 歲及 10~14 歲之腸病毒感染盛行率分別為 16.67%（男：17.14%、女：16.15%）、4.26%（男：4.23%、女：4.30%）及 0.49%（男：0.50%、女：0.47%），而 15 歲以上則同樣因盛行率極低，不在此處呈現。

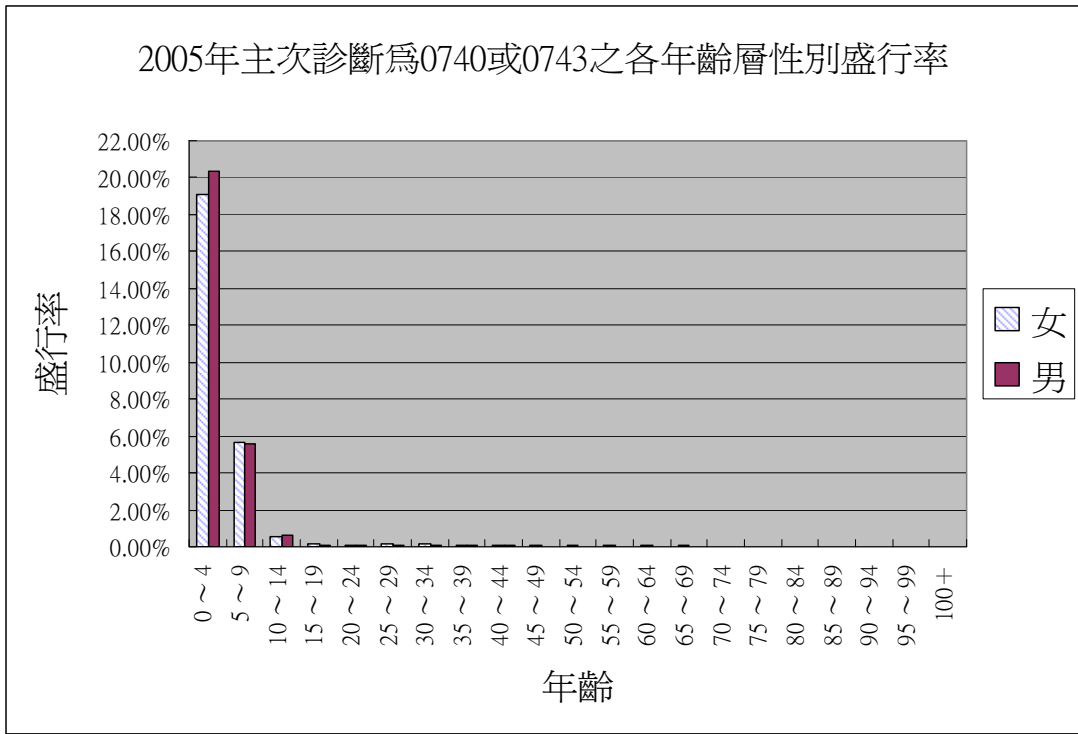


圖 1、2005 年主、次診斷為 0740 或 0743 之各年齡層性別盛行率

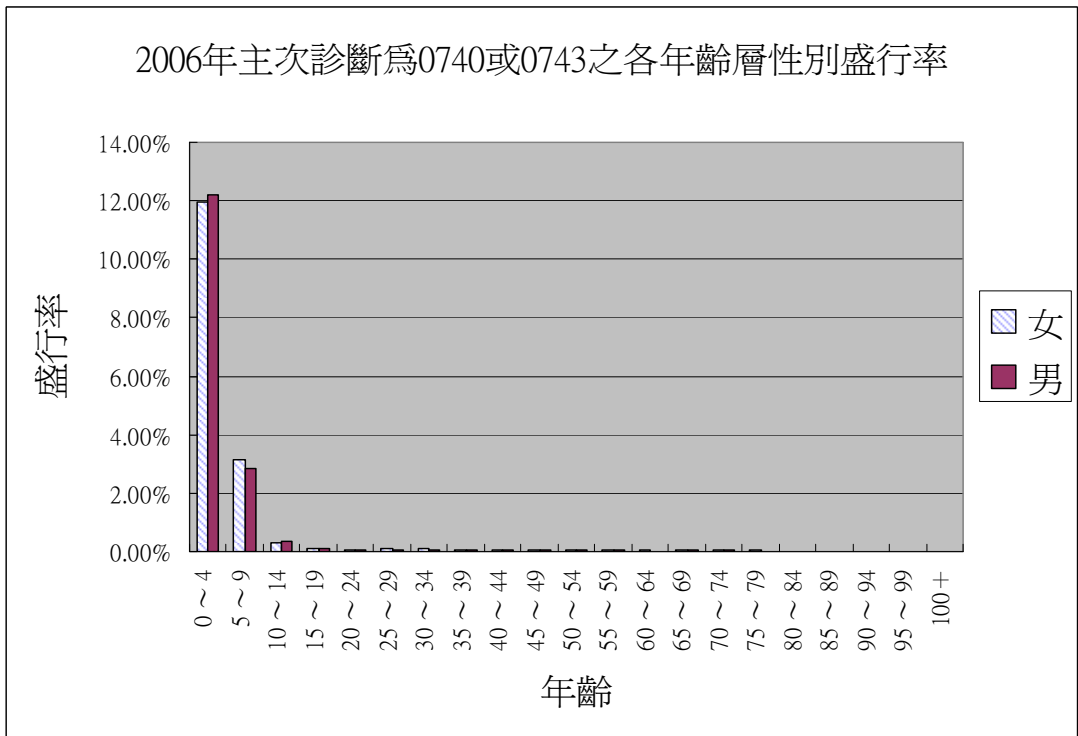


圖 2、2006 年主、次診斷為 0740 或 0743 之各年齡層性別盛行率

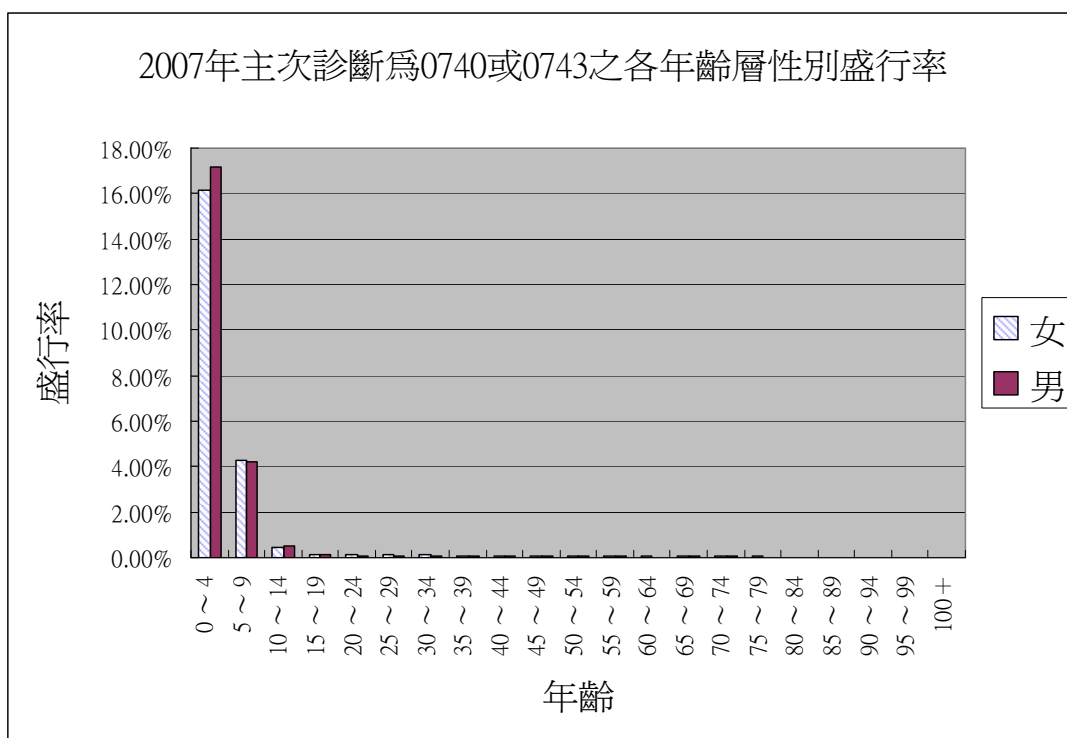


圖 3、2007 年主、次診斷為 0740 或 0743 之各年齡層性別盛行率

## (二) 主診斷或次診斷出現 0743 之每年盛行率

- 由於病人主、次診斷為手足口病者 (ICD-9-CM codes 為 0743) 更精確地為腸病毒感染之病人群，因此，本中心以相同方式進行健保資料庫分析，將 2005 年至 2007 年各年就診病人中，其主診斷或次診斷出現 0743 之病人人數及其基本資料列表如表 2。
- 由表 2 得知，2005 年至 2007 年各年腸病毒感染之病人分別為 124,672、14,015 及 52,954 人，平均年齡在 5 歲左右，男性居多。

年份	總人數 (門診+住院)	住院人數	平均年齡	男性比例 (%)
2005	124,672	6,267	4.57	55.92
2006	14,015	703	4.84	55.18
2007	52,954	3,115	4.50	56.37

3. 同樣將上述求得之病人數，合併內政部戶政司公佈的各年年中人口數[10]，求得 2005 年至 2007 年的腸病毒感染盛行率分別為 0.55%、0.06% 及 0.23%。
4. 將病人進行年齡分組，每五歲為一個級距，合併內政部戶政司公佈的 2005 年至 2007 年各年齡層人口數，可求得各年之腸病毒感染各年齡層盛行率，其分析結果如圖 4、圖 5 及圖 6。2005 年未滿 5 歲、5~9 歲及 10~14 歲之腸病毒感染盛行率分別為 7.30% (男：7.94%、女：6.61%)、2.06% (男：2.19%、女：1.93%) 及 0.23% (男：0.23%、女：0.23%)，而 15 歲以上則因盛行率極低，不在此處呈現。2006 年未滿 5 歲及 5~9 歲之腸病毒感染盛行率分別為 0.89% (男：0.96%、女：0.82%) 及 0.21% (男：0.22%、女：0.20%)，而 10 歲以上則同樣因盛行率極低，不在此處呈現。2007 年未滿 5 歲及 5~9 歲之腸病毒感染盛行率分別為 3.49% (男：3.80%、女：3.14%) 及 0.91% (男：0.97%、女：0.85%)，

而 10 歲以上則同樣因盛行率極低，不在此處呈現。

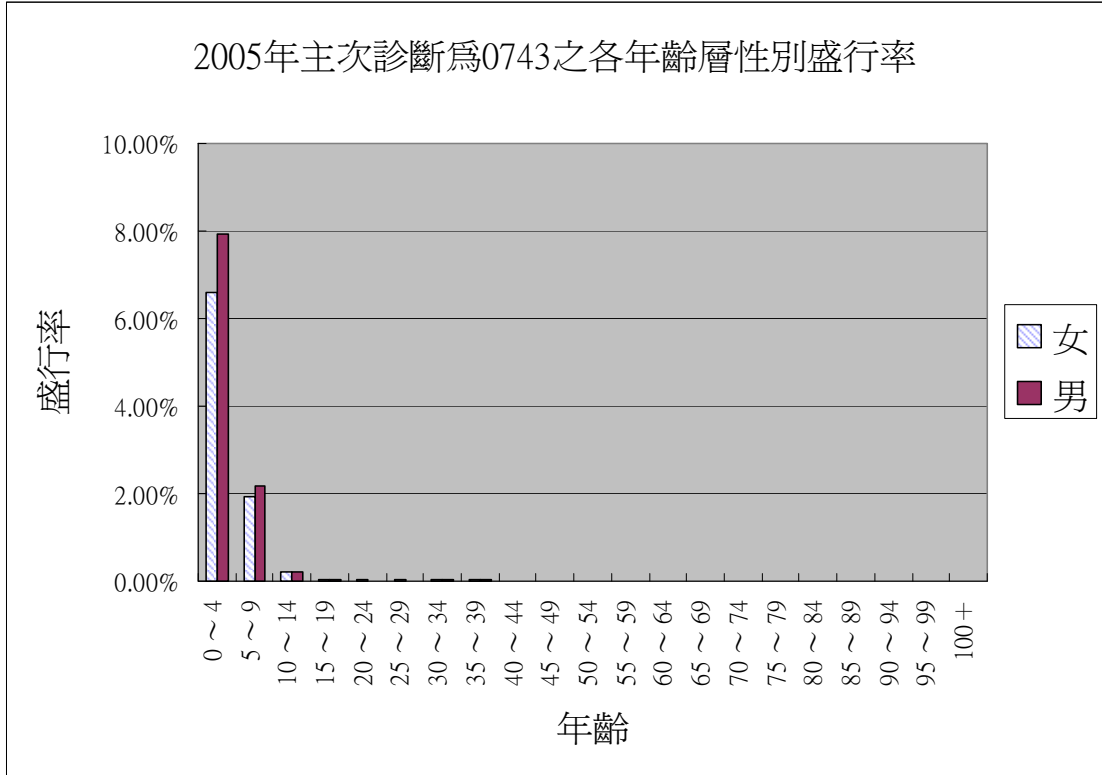


圖 4、2005 年主、次診斷為 0743 之各年齡層性別盛行率



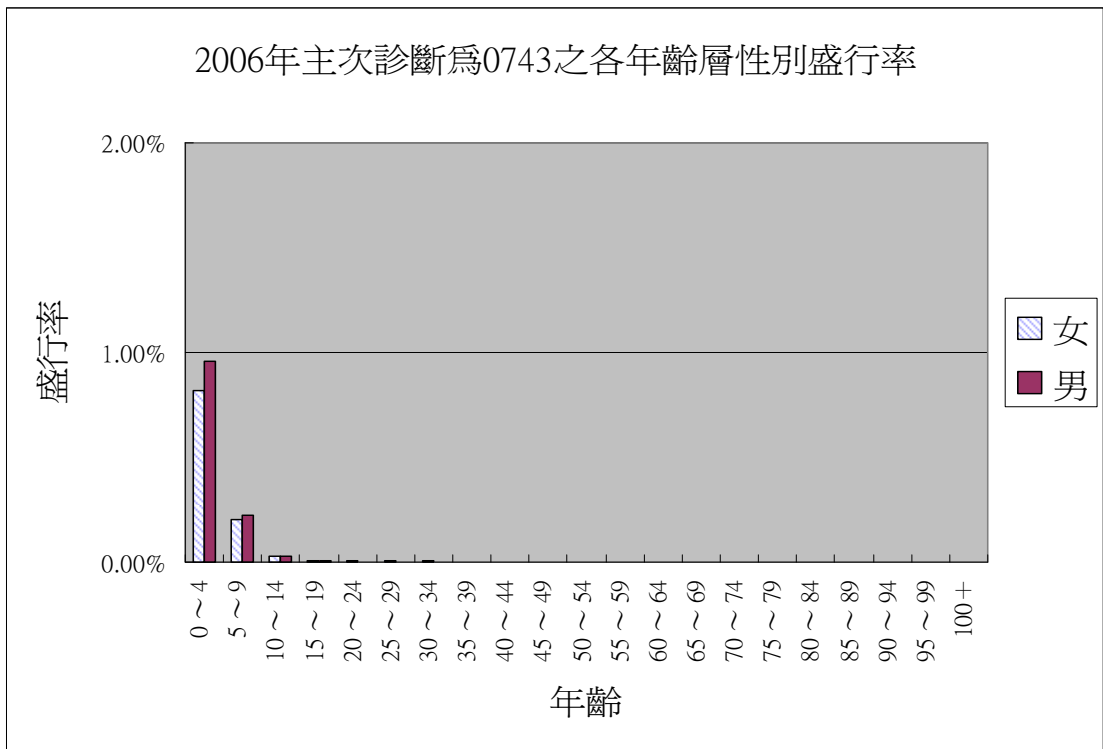


圖 5、2006 年主、次診斷為 0743 之各年齡層性別盛行率

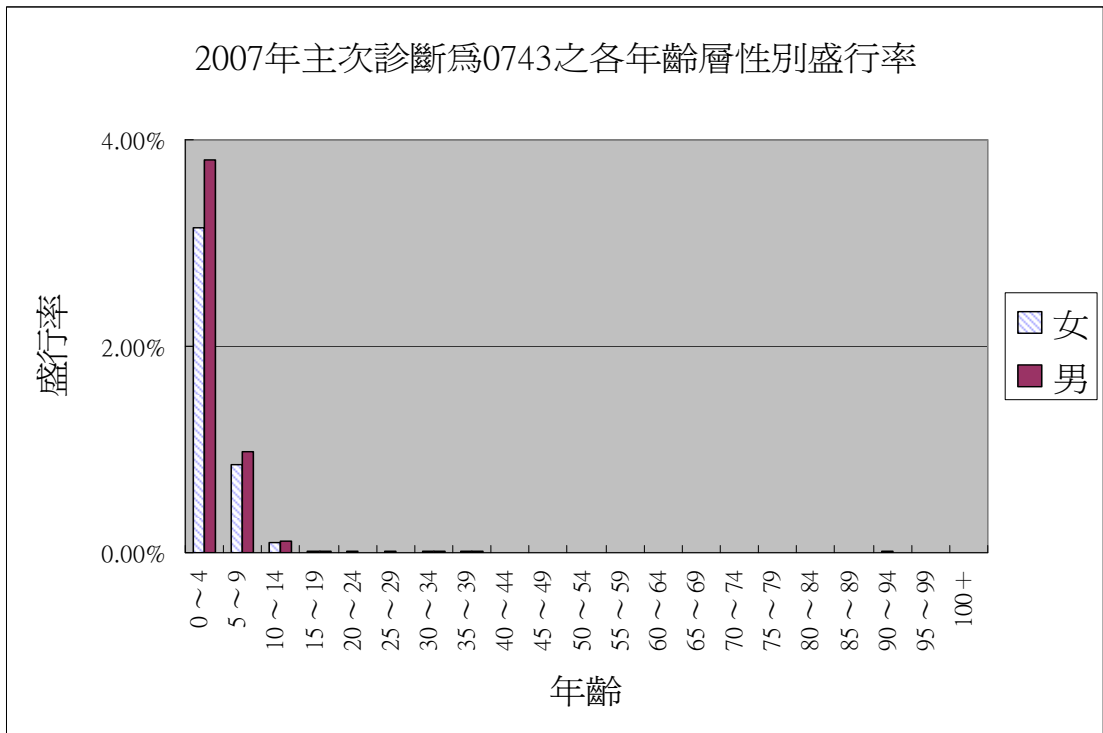


圖 6、2007 年主、次診斷為 0743 之各年齡層性別盛行率

## 二、 國內腸病毒感染之每年個案次數

### (一) 主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每年個案次數

1. 本中心進行健保資料庫分析，計算 2005 年至 2007 年各年主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之個案次數，將其計算結果彙整如表 3。
2. 由表 3 得知，2005 年至 2007 年各年腸病毒感染之總個案次數分別為 633,570、320,152 及 455,741 件，主要為門診案例。

年份	2005	2006	2007
總個案次數	633,570	320,152	455,741
門診個案次數	573,550	291,755	408,356
急診個案次數	35,410	15,134	25,608
住院個案次數	24,610	13,263	21,777

### (二) 主診斷或次診斷出現 0743 之每年個案次數

1. 本中心進行健保資料庫分析，將 2005 年至 2007 年各年主診斷或次診斷出現 0743 之個案次數計算結果彙整如表 4。
2. 由表 4 得知，2005 年至 2007 年各年腸病毒感染之總個案次數分別為 207,359、20,542 及 82,239 件，也是門診案例為多。

年份	2005	2006	2007
總個案次數	207,359	20,542	82,239
門診個案次數	185,060	18,519	73,710
急診個案次數	12,866	1,161	4,372
住院個案次數	9,433	862	4,157

### 三、國內腸病毒感染者之死亡情形

衛生署疾病管制局每年腸病毒感染引發重症之病例數統計彙整如表 5[1]。由表 5 得知，腸病毒感染引發重症的病例數，2005 年至 2007 年分別為 142 例、11 例及 12 例，且僅發生於未滿 15 歲之兒童。

年齡別	0~4		5~9		10~14		合計		
	男	女	男	女	男	女	男	女	總病例數
2005 年	91	46	4	1	0	0	95	47	142
2006 年	3	5	1	0	1	1	5	6	11
2007 年	4	7	1	0	0	0	5	7	12

#### (一) 主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每年死亡人數

##### 1. 本中心進行健保資料庫分析，利用病人承保資料檔之【退保別】

欄位，將退保別為 1（退保）之病人假設為死亡，計算出 2005

年至 2007 年病人曾在主、次診斷出現 0743 或 0740 之個案，於當年退保之病人人數，其分析結果彙整如表 6（僅呈現未滿 15 歲之病人人數統計）。

2. 由表 6 得知，2005 年至 2007 年各年曾在主、次診斷出現 0743 或 0740 之個案，於當年退保之病人人數分別為 56 人、24 人及 19 人。

表 6、各年曾在主、次診斷出現 0743 或 0740 之個案，於當年退保之病人人數

年齡別	0~4		5~9		10~14		合計		
	男	女	男	女	男	女	男	女	總人數
2005 年	32	18	0	5	0	1	32	24	56
2006 年	14	6	0	2	1	1	15	9	24
2007 年	8	7	3	0	1	0	12	7	19

## （二）主診斷或次診斷出現 0743 之每年死亡人數

1. 本中心進行健保資料庫分析，同樣以前述方式及假設，計算出 2005 年至 2007 年病人曾在主、次診斷出現 0743 之個案，於當年退保之病人人數，其分析結果彙整如表 7。
2. 由表 7 得知，2005 年至 2007 年各年曾在主、次診斷出現 0743 之個案，於當年退保之病人人數分別為 23 人、3 人及 1 人。

年齡別	0~4		5~9		10~14		合計		
	男	女	男	女	男	女	男	女	總人數
2005 年	16	6	0	1	0	0	16	7	23
2006 年	1	0	0	1	0	1	1	2	3
2007 年	0	0	1	0	0	0	1	0	1

#### 四、國內腸病毒感染之每年健保支出醫療花費

##### (一) 主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每年健保支出醫療花費

1. 本中心進行健保資料庫分析，將主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 的記錄留下，加總每年各筆記錄之【合計金額】欄位（住院檔為【醫療費用】欄位），計算出 2005 年至 2007 年各年腸病毒感染之每年醫療花費，其計算結果彙整如表 8。
2. 由表 8 得知，2005 年至 2007 年各年腸病毒感染之總醫療花費分別為 480,709,142、243,545,017 及 376,970,383 點，花費較高的為住院案件。

年份	2005	2006	2007
總醫療花費	480,709,142	243,545,017	376,970,383
門診醫療花費	186,006,481	97,797,749	137,508,344
急診醫療花費	43,349,981	18,897,349	32,949,166

住院醫療花費	251,352,680	126,849,919	206,512,873
--------	-------------	-------------	-------------

(二) 主診斷或次診斷出現 0743 之每年健保支出醫療花費

1. 本中心進行健保資料庫分析，將主診斷或次診斷出現 0743 的記錄留下，加總每年各筆記錄之【合計金額】欄位（住院檔為【醫療費用】欄位），計算出 2005 年至 2007 年各年腸病毒感染之每年醫療花費，其計算結果彙整如表 9。
2. 由表 9 得知，2005 年至 2007 年各年腸病毒感染之總醫療花費分別為 175,948,313、17,719,371 及 67,993,386 點，花費較高的也為住院案件。

年份	2005	2006	2007
總醫療花費	175,948,313	17,719,371	67,993,386
門診醫療花費	61,073,149	7,943,929	26,180,927
急診醫療花費	15,230,342	1,456,379	5,206,575
住院醫療花費	99,644,822	8,319,063	36,605,884

五、 國內腸病毒感染每個個案平均使用之醫療花費

(一) 主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 之每個個案平均使用醫療花費

1. 本中心進行健保資料庫分析，依計畫書方法部分所示，計算腸

病毒感染每個個案（主診斷或次診斷出現 0743 或 0740）發生 1 個月內之所有醫療處置花費，其分析結果彙整如表 10。

2. 由表 10 得知，腸病毒感染個案一個月內平均約進行門診 3.5 次，急診 0.07 次及住院 0.1 次，平均約住院 0.35 天。
3. 就醫療花費而言，腸病毒感染個案一個月內平均約使用健保 2,626 點左右，其中門診約 1,545 點，急診約 45 點，住院約 1,048 點。

表 10、主診斷或次診斷出現 0743 或 0740 後，每個個案一個月內之醫療資源耗用分析結果			
一個月內之醫療資源使用量			
年份	2005	2006	2007
一個月內平均門診次數	3.74	3.54	3.52
一個月內平均急診次數	0.07	0.07	0.07
一個月內平均住院次數	0.09	0.09	0.10
一個月內平均住院天數	0.34	0.35	0.38
一個月內之各醫療資源項目之平均單價			
年份	2005	2006	2007
平均單次門診費用	416.15	429.11	444.64
平均單次急診費用	622.06	679.34	648.98
平均單次住院費用	12,299.49	11,449.51	10,852.80
一個月內之平均醫療花費			
年份	2005	2006	2007
一個月內平均醫療總花費	2,646.89	2,570.19	2,664.64
一個月內平均門診花費	1,554.37	1,519.92	1,563.70
一個月內平均急診花費	44.08	45.43	46.95
一個月內平均住院花費	1,059.85	1,019.00	1,066.66

(二) 主診斷或次診斷出現 0743 之每個個案平均使用醫療花費

1. 本中心進行健保資料庫分析，依計畫書方法部分所示，計算腸病毒感染的每個個案（主診斷或次診斷出現 0743）發生 1 個月內之所有醫療處置花費，其分析結果彙整如表 11。
2. 由表 11 得知，腸病毒感染個案一個月內平均約進行門診 3.6 次，急診 0.07 次及住院 0.1 次，平均約住院 0.37 天。
3. 就醫療花費而言，腸病毒感染個案一個月內平均約使用健保 2,750 點左右，其中門診約 1,550 點，急診約 41 點，住院約 1,150 點。

表 11、主診斷或次診斷出現 0743 後，每個個案一個月內之醫療資源耗用分析結果			
一個月內之醫療資源使用量			
年份	2005	2006	2007
一個月內平均門診次數	3.68	3.59	3.46
一個月內平均急診次數	0.07	0.07	0.07
一個月內平均住院次數	0.10	0.10	0.10
一個月內平均住院天數	0.37	0.38	0.37
一個月內之各醫療資源項目之平均單價			
年份	2005	2006	2007
平均單次門診費用	418.32	451.69	441.14
平均單次急診費用	658.06	573.46	560.04
平均單次住院費用	12,877.44	12,083.50	10,041.18



一個月內之平均醫療花費			
年份	2005	2006	2007
一個月內平均醫療總花費	2,817.70	2,857.53	2,568.09
一個月內平均門診花費	1,538.43	1,621.33	1,524.69
一個月內平均急診花費	45.39	37.93	40.70
一個月內平均住院花費	1,247.54	1,204.47	1,009.35

## 六、疫苗介入後預估接種疫苗可能之效力，以及所能降低之醫療費用支出

本報告以醫療衛生觀點出發，預估比較兩種情境：(一) 未將腸病毒 71 型疫苗納入常規疫苗接種、及 (二) 將腸病毒疫苗納入常規疫苗接種，之下兩者在衛生體系的花費。

### (一) 未將腸病毒 71 型疫苗納入常規疫苗接種

如同目前情況下，每年可能會有因腸病毒 71 型感染而致病之相關花費。根據前述分析結果得知，若以較廣的定義 (ICD 碼含 0743 或 0740 者) 作為腸病毒感染病患來計算當年有關費用，則 2005 年至 2007 年的總費用為 2.4 億至 4.8 億間；若以較嚴謹的定義 (ICD 碼僅含 0743 者) 為腸病毒感染病患據以計算，則此三年間的總費用為 1,771 萬元至 1.8 億間。然而由文獻得知，腸病毒感染病患並非 100% 與 EV71 型有關。以 Chen et al 的數據來看[11]，2005 間 20% 的定點醫師報告病例 (不分輕重症)

為 EV71 相關、1998-2005 年間為 23%。而以重症者來看，較高的比例為 EV71 型，如 2005 年為 57.7%、2006 年為 18.2%；每年的感染情形狀況不同差異也很大[12]。若將前提之總費用 1,771 萬至 4.8 億元，假設僅有 23% 為與 EV71 型相關者，計算結果如下表所示，每年在腸病毒 71 型相關醫療花費估算約在 2 百萬元至 1.9 億元間。

表 12、不同病患定義及與 EV71 型有關的比例假設下當年腸病毒 71 型相關醫療花費估算			
	低假設 10%	基本假設 23%	高假設 40%
寬鬆病患定義			
2005 年費用 4.8 億元	0.5 億元	1.1 億元	1.9 億元
2006 年費用 2.4 億元	0.2 億元	0.6 億元	1.0 億元
2007 年費用 3.8 億元	0.4 億元	0.9 億元	1.5 億元
嚴格病患定義			
2005 年費用 1.8 億元	0.2 億元	0.4 億元	0.7 億元
2006 年費用 1,772 萬元	0.02 億元	0.04 億元	0.07 億元
2007 年費用 6,800 萬元	0.07 億元	0.16 億元	0.27 億元

## (二) 將腸病毒 71 型疫苗納入常規疫苗接種

在此情境下可能會包含以下幾個項目的費用：疫苗費用、行政費用、因未接種到疫苗而仍產生的醫療費用。

1. 疫苗費用 – 估算參數應包含接種對象、疫苗單價、疫苗政策的涵蓋率等。

由於目前疫苗尚未發展到臨床試驗階段，因此對於種種相關參數尚無法有更明確的數據來源。本報告暫以「一歲以上幼兒接種一劑，公費購買統一施打」的情境予以估算。

根據人口統計[10]，民國九十七年出生人數為 198.7 千人，故假設目標族群每年約 20 萬人。

目前上市在十年以內的疫苗自費價格，依不同項目及施打次數總價約在 1,200~13,000 元之間；參考陳明鶴碩士論文中所估算的「腸病毒 71 型疫苗願付價格」中所謂「一劑高預防性」疫苗約為 3,448~3,515 元，以 3,500 元為基本假設價格[13]。若以公費購買統一施打，或可以較低成數買得。此處假設為六成。

若以公費施打，或可達到 9 成以上的疫苗涵蓋率；此處假設 90%。因此疫苗部份費用每年約為  $(3500 \times 0.6) \times 200,000 \times 0.9 = 3.8$  億元。

2. 行政費用 – 接種單位（診所）代辦費、資訊系統建置費用等。

疫苗政策之行政成本可依據成本發生的特性區分為固定成本與變動成本。固定成本係指政策啟動初期必須一次投入的部份，

例如：疫苗登記與監測資訊系統、冷運冷藏及不斷電設備等；而變動成本係指每年公務部門對推廣相關疫苗接種之衛生教育、設備與資訊系統維護、外包人力等成本。本研究參考疾病管制局九十八年公務預算決算書[14]有關「根除三麻一風政策計畫」之預算進行概略推算，每年約 1,000 萬。

醫療服務費係參考流感疫苗接種方案之經驗[15]，自行至醫療院所接種方案每劑成本包含掛號費 50 元到 150 元不等，以及診察費 100 元（流感疫苗是由全民健康保險局代收代付，每人每診 100 點，固定點值 1 點 1 元）；此處假設每位接種者需 100 元代辦費用。

因此行政費用部份將包括  $10,000,000 + 100 \times 200,000 \times 0.9 = 0.28$  億元。

### 3. 因未接種到疫苗或疫苗失效而仍產生的醫療費用

相同地，因為疫苗尚在發展階段，對於相關的保護效力等參數均無資訊可供參考計算，此處簡單地假設保護效力在 95%，而每年因腸病毒 71 型相關醫療花費（2 百萬元至 1.9 億元），因九成的兒童施打疫苗及 95% 保護效力因而減少為  $2,000,000 \times (1 - 0.9 \times 0.95) = 290,000$  元，與

$190,000,000 \times (1 - 0.9 \times 0.95) = 27,550,000$  間。

表 13、將腸病毒 71 型疫苗納入常規疫苗接種之花費估算		
	各種假設	費用估算
1. 疫苗費用	-每年 20 萬名新生兒 -每人份疫苗定價需 3,500 元 -公費購買以定價六成計算 -涵蓋率 90%	3.8 億元
2. 行政費用	-行政成本約每年 1 千萬元 -醫療院所代辦費每位施打者 100 元	0.28 億元
3. 未接種疫苗或疫苗失效而仍產生的醫療費用	-保護效力在 95%	29~2,755 萬元
總計		4.08~4.35 億元

### (三) 財務衝擊

以前述各種基本假設情況下估算，一旦常規施打腸病毒 71 型疫苗，相較於無疫苗介入，預期會多付出 2.5~4.3 億元的醫藥衛生支出。

七、 成立「腸病毒疫苗專案工作小組」(EV71 Task Force Working Group, CDE)

查驗中心已組成「腸病毒疫苗專案工作小組」，包含負責「臨床前」試驗的審查工作的基礎醫學組、負責臨床試驗審查的臨床組以及負責控制案件審查時程、擔任對外溝通窗口的專案組。此外，為執行本計畫，今年度9月以後，本工作小組另有查驗中心醫藥科技評估組4位同仁參與；此小組除負責提供相關法規諮詢服務外，並執行腸病毒71型疫苗的經濟效益評估工作。

#### 八、 針對清大研發團隊提供臨床前與臨床試驗項目之諮詢

- (一) 就臨床部份，清大研發團隊今年自9月30日起截至目前為止，並未提出臨床試驗相關議題。此外，查驗中心「腸病毒疫苗專案工作小組」業於11月9日參與清大「腸病毒71型類病毒顆粒疫苗之開發」團隊於台大醫院東址CD棟10樓會議室召開的group meeting，以瞭解其研發現況。
- (二) 進行腸病毒疫苗臨床相關法規之整理，並完成「腸病毒疫苗71型臨床試驗設計參考要點(草案)」(附件一)：目前國際上並無腸病毒71型疫苗，亦無腸病毒疫苗之法規準則。在查驗登記相關法規方面，可供參考的一般準則為WHO之“Guidelines on

(三) 完成「腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量」(草案)(附件二):

其臨床前審查重點及考量以及廠商所需執行之項目，主要參考本國 91 年 1 月 31 日公告「藥品查驗登記審查準則 - 疫苗類藥品之查驗登記」[4]、WHO TRS904 and TRS910「Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine (oral)」 [17] 以及 WHO TRS910「Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine -inactivated」 [18]。由於目前大多數廠商不論是臨床試驗或查驗登記皆以國際通用之技術檔案格式 (CTD format) 來呈現，故查驗中心草擬之腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量以及廠商所需執行之項目，擬以 CTD 格式來呈現，以幫助國內廠商據已準備資料，並達到與國際法規協和化。【備註：本腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量僅代表目

前查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋應依衛生主管機關之指示為準。】

(四) 查驗中心將針對腸病毒 71 型疫苗臨床前所須執行之測試項目、臨床試驗設計、以及腸病毒疫苗經濟效益評估，邀請專家提供建議，故安排於 12 月 15 日召開「腸病毒 71 型疫苗技術性評估」專家座談會。相關開會通知及會議議程詳如附件三，會議結論仍在整理中，初步內容摘錄於下：

1. 關於腸病毒疫苗經濟效益評估報告

- 本份評估報告為收錄 2005~2007 年腸病毒案例的流行病學收據，若有後續研究，建議可新增數據資料至 2008 年，因 2008 年台灣地區腸病毒有大流行，該年度應有較多數據資料可供評估研究。
- 在病患費用評估方面，建議可增加關於社會成本方面的探討，如幼稚園停課、父母親請假…等費用開支討論。

2. 關於腸病毒 71 型疫苗臨床前之審查重點及考量（草案）

- 對於腸病毒 71 型疫苗的臨床前試驗要求，也需要符合目前國內的疫苗藥品的規範，因此研發單位亦須參考目前衛生署公告之「藥品查驗登記審查準則—疫苗類藥品之查驗登記」。



- 由於本疫苗為全球疫苗，建議 animal challenge study 最好能於 Phase I 前執行，但由於目前研究本疫苗的 animal model 都不算是 relevant animal species，若可行應盡量找到適當的 animal model 執行 challenge study。
  - 關於 viral clearance studies，由於此試驗為製程確效的一部分，因此即使是不活化疫苗產品仍建議須執行。對於 RNA 「low resistance」、「high resistance」..等定義，可參考「ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological / Biological Products」規範，與 FDA 公佈的「Characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases. FDA guidance for industry (2006)」內容。另外對於疫苗內 impurity 的含量，若可行亦可於本草案中直接訂定可接受之含量上限。
  - 由於腸病毒 71 型疫苗是屬於兒童施打之疫苗，於 reproductive and development toxicity studies 建議可直接刪除，不須執行。
3. 關於腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點（草案）報告
- Phase I 試驗的目的之一在於初步評估 immunogenicity，以目前臨床經驗，對於原先已有抗體者，施打疫苗後若抗體濃度上升

- 於 Phase I 的安全性評估方面，建議增加血清生化值的檢驗。
- 對於目標族群，建議以 1.5 個月~2 歲之幼兒為主，後續延伸性的研究可執行到 6 歲。
- 關於對照組的選取，應確認「不含活性成分」為佐劑或使用生理食鹽水。
- 對於免疫原性的評估，在探討是否具交叉保護力（cross protection）方面，應說明為 genotypes 的交叉保護力。
- Phase III 試驗之療效評估方面，所建議的療效指標可接受。
- Phase III study 的 sample size 方面，以 EMEA 的經驗，一般至少須執行 3000 人的試驗規模，另外若要觀察到 1/1000 以下的 SAE 時，試驗人數也需要上千人，不過也需考量到疾病發生率。
- 試驗執行期間若為 6 個月至 1 年可能略不足，有可能會沒有遇到流行季節，建議可執行 2 年至 3 年較佳，或是至少觀察 2 個流行季節（epidemic season）。

九、 提供其他單位腸病毒疫苗研發的法規諮詢。

今年度受理國內研發腸病毒疫苗之研究單位提出之諮詢案件共有 4 項 (其中第 4 項是在 9 月 30 日本計畫簽約後受理完成), 查驗中心皆已提供法規建議函覆申請並副知疾病管制局, 各項諮詢摘要如下:

(一) 國家衛生研究院疫苗研發中心 98 年 3 月 12 日針對細胞培養腸病毒 71 型 (EV 71) 之臨床前毒理試驗之設計 (97CONS03026.5 諮詢案) 提出諮詢。本案查驗中心已於 98 年 3 月 23 日回覆 (藥查專字 980143 號函), 建議其試驗設計考參考國內藥品非臨床試驗安全性規範第三版與 Note for guidance on repeated dose toxicity, EMEA 2000 等相關法規, 並對申請者試驗動物數與給藥劑量提供建議。

(二) 國家衛生研究院疫苗研發中心 98 年 4 月 7 日針對 EV 71 之臨床前毒理試驗之設計, 第二次提出諮詢 (97CONS03026.6 諮詢案)。本案查驗中心已於 98 年 4 月 30 日回覆 (藥查專字 980289 號函), 建議內容摘要如下:

1. The need for and extent of nonclinical testing will depend on the product under consideration. For example, for a product for which there is no prior nonclinical and clinical experience, nonclinical testing would be expected to be more extensive than for those vaccines previously licensed and used in animals. We strongly

2. Adjuvant activity is a result of many factors and the immune response obtained with one particular antigen/adjuvant formulation cannot be extrapolated to another antigen
3. We recommend the PI to refer to WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines.

(三) 國家衛生研究院疫苗研發中心 98 年 5 月 18 日提出，針對 EV 71 否需要做 pharmacodynamic studies？與 safety pharmacology study 是否在申請 IND 前就必須提供這方面的數據？

(97CONS03026.7 諮詢案)。本案查驗中心已於 98 年 8 月 5 日回覆 (藥查專字 980396 號函)，查驗中心建議：因目前尚未有 EV71 的疫苗產品上市，因此需執行 EV71 候選疫苗 (candidate vaccine) 相關的 pharmacodynamic studies 包括 immunogenicity studies，並提供其相關數據；在疫苗的研發過程中，safety pharmacology (安全藥理試驗) 的目的為鑑定主要生理系統的功能作用，用來推衍其候選疫苗在臨床實際產生的作用，因此建議這項試驗在臨床試驗初期前完成。

(四) 國家衛生研究院疫苗研發中心 98 年 11 月 11 日諮詢中心是否可



## 肆、結論與建議

一、持續運作「腸病毒疫苗專案工作小組」，以「腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量（草案）」以及「腸病毒疫苗 71 型臨床試驗設計參考要點（草案）」為藍本，廣納專家意見，以提供相關之法規諮詢。

## 二、經濟評估部分

（一）本研究藉由分析全民健康保險資料庫，瞭解腸病毒相關病症的盛行率與醫療費用。在 2005 至 2007 年間，每年的罹病人數與就醫次數相去甚遠，但是每年相關病症對健保財務的衝擊甚鉅（廣義：2.4-4.8 億元；狹義：0.2-1.7 億元）。由於腸病毒好發於嬰幼兒，對病患健康及家屬的影響更是深遠。

（二）在重症死亡個案的預估方面，由於受限於資料庫的特性，並不能確保其死亡資訊的正確性。目前亦無法串連戶籍或死亡檔，因此只能視為資料探索性的分析；不宜以此數據進行更進一步的估算。也由於此限制，在財務衝擊部份並未用到死亡數之資訊。

（三）透過財務衝擊分析，本案在有限的資料來源中，估計疫苗政策介入可能造成的影響。本案發現若在疫情高峰，相關醫療費用

較高的條件下，以適當價格導入疫苗接種方案，有助於平衡公務預算在疫苗支出與醫療成本節約，甚而降低整體公務預算的支出。

(四) 然由於疫苗產品的效果的定價均尚無可依循，因此評估結果的穩定性相當有限，建議隨著產品成熟，或資料逐步完備，能在重起評估機制，以促進政策實施效率。

## 伍、參考文獻

1. 衛生署疾病管制局。腸病毒感染併發重症。( Accessed August 14, 2009, at [http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease\\_content.asp&id=1662&mp=1&ctnode=1498](http://www.cdc.gov.tw/sp.asp?xdurl=disease/disease_content.asp&id=1662&mp=1&ctnode=1498) )
2. 張鑾英。行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告：以腸病毒 71 型小老鼠動物模式研究其治療及預防方法（第三年）。計畫編號：NSC 90 - 2314 - B - 002 - 463
3. 衛生署疾病管制局。腸病毒感染併發重症臨床處理注意事項。  
( Accessed August 14, 2009, at <http://www.cdc.gov.tw/public/Attachment/831713474771.pdf> )
4. 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記，民國 91 年 1 月 31 日發布。
5. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. World Health Organization Technical Report, Series No.924, 2004.
6. Characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases. FDA guidance for industry (2006).
7. ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived



- Pharmaceutical, 7/1997
8. CPMP Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, 6/1998
  9. US FDA Guidance for Industry: Considerations for Reproductive Toxicity Studies for Preventive Vaccines for Infectious Disease Indications, 9/2000
  10. 內政部戶政司全球資訊網。  
<http://www.ris.gov.tw/ch4/static/yhsh09700.xls>
  11. KT Chen, HL Chang, ST Wang, YT Cheng and JY Yang (2007). Epidemiologic Features of Hand-Foot-Mouth Disease and Herpangina Caused by Enterovirus 71 in Taiwan, 1998–2005, *Pediatrics* 120(2): 244-252.
  12. 林翠莉、陳國東、王恩慈、李宜學、黃教威、徐秋菊與吳和生 (2007)。1998-2006 年台灣地區腸病毒重症個案血清型之分析探討與警惕，*疫情報導* 514。
  13. 陳明鶴 (2009)。腸病圖 71 型疫苗願付價格：假設性市場評估法。國立中央大學產業經濟研究所。
  14. 行政院衛生署疾病管制局 (2008)。98 年度行政院衛生署疾病管制局單位預算 (法定預算書)。
  15. 行政院衛生署疾病管制局 (2008)。97 年度流感疫苗接種計畫。
  16. Guideline on clinical evaluation of new vaccines.  
EMA/CHMP/VWP/164653/2005

17. Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine, oral. World Health Organization Technical Report, Series No.904, 1999 & No.910, Annex 1, 2000.
18. Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine – inactivated. World Health Organization Technical Report, Series No.910, Annex 2, 2002

## 陸、附錄

附件一：腸病毒疫苗 71 型臨床試驗設計參考要點（草案）

附件二：腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量（草案）

附件三：「腸病毒 71 型疫苗技術性評估」專家座談會開會通知及會議議程

## 腸病毒疫苗 71 型臨床試驗設計參考要點（草案）

### 一、背景說明

目前國際上並無腸病毒 71 型疫苗，亦無腸病毒疫苗之法規準則。在查驗登記相關法規方面，可供參考的一般準則為 WHO 之” Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations”<sup>1</sup>，EMA 之” Guideline on clinical evaluation of new vaccines”<sup>2</sup>；國內相關準則為「藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記」<sup>3</sup>。下文將以上述準則為基礎，針對腸病毒 71 型疫苗，對臨床試驗相關要求加以整理。

### 二、臨床試驗

臨床試驗之進行，仍應依第一期、第二期及第三期之順序循序漸進。另應依據衛生署「藥品優良臨床試驗準則」<sup>4</sup>申請國內供查驗登記用藥品臨床試驗。

#### （一）第一期臨床試驗

##### 1. 試驗目的：

主要目的在於評估疫苗的耐受性與安全性，另在可能的範圍內收集初步的免疫原性（immunogenicity）資料。

##### 2. 試驗族群：

通常以健康、免疫正常（immunocompetent）之成人為主。由於第一期試驗的主要目的在於評估安全性，就疫苗可能引起的併發症而言，健康成人的風險較低，故受試者宜收納健康成人。

##### 3. 對照組的選取：

多數的第一期試驗不具對照組；但若包含對照組，則在安全性的評估上可以更客觀。

4. 安全性評估：

不良事件(adverse event)的評估包括局部反應(如 pain, induration, erythema) 與全身性反應 ( fever, nausea, malaise, headache, anaphylaxis)。評估方式須事先確立。在接受第二劑或第三劑疫苗前，應詢問對前一劑疫苗的反應。另對嚴重不良事件 (serious adverse event) 須主動加以監測。

5. 其他考量：

應儘量減少併用藥品 (包括疫苗)，以免干擾安全的評估。

## (二) 第二期臨床試驗

1. 試驗目的：

在目標族群 (target population) 探討免疫原性及安全性，以找出最適劑量、投與方式及投與時程。

2. 試驗族群：

針對目標族群，如腸病毒 71 型疫苗併發重症者以五歲以下幼兒居多，故宜納入五歲以下幼兒。以下狀況之受試者應予以排除：慢性疾病如心衰竭或腎衰竭患者、懷疑有漸進性神經疾患者、無法控制之癲癇或嬰兒痙攣症 (infantile spasm)、在 1-2 週內有接受其他試驗疫苗者或長期接受抗生素者。在考慮受試者是否可納入試驗時，免疫狀態亦是考慮因子之一，如免疫缺乏者 (immunodeficiency)、免疫抑制者 (immunosuppression) 與早產。對於免疫狀況不佳者，可能無法產生預期的免疫反應。

若疫苗的接種需投予第 2 或第 3 劑，應界定後續接種疫苗的禁忌症，如在給予第 1 或第 2 劑後出現嚴重反應 (如神經學反應)、或在 48 小時內出現體溫上升  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ 、或在 48 小時內出現全身性

過敏反應。

3. 對照組的選取：

由於目前並沒有腸病毒疫苗，故可接受以安慰劑作為對照組；所謂安慰劑可以是不含活性成分或是其他種類的疫苗產品。

4. 免疫原性的評估：

就腸病毒 71 型疫苗而言，由於目前並不明瞭免疫反應與臨床保護力的相關性，故在試驗中應詳細收集免疫原性資料，所有受試者在整個試驗過程中的血清應規則的採取，包括施打疫苗前與施打後的血清，應紀錄抗體的 geometric mean titer、median、standard deviation 與 range。宜以中和方式（neutralization assay）檢測抗體濃度，抗體分析的方式需標準化並經驗證。在可能的範圍內，應比較施打疫苗與自然感染（natural infection）兩者的免疫反應。宜探討是否具交叉保護力（cross protection）。

5. 安全性的評估：

不良事件(adverse event)的評估包括局部反應(如 pain, induration, erythema) 與全身性反應 ( fever, nausea, malaise, headache, anaphylaxis)，由於大多數的反應發生在接種疫苗後數天內，故應特別注意接種後 5-7 天內的不良反應。因腸病毒疫苗是針對幼兒族群，幼兒接受疫苗後的反應應同時由父母與試驗主持人（或試驗護士）加以評估。評估方式須事先確立。在接受第二劑或第三劑疫苗前，應詢問對前一劑疫苗的反應。另對嚴重不良事件（serious adverse event）須主動加以監測。

### （三）第三期臨床試驗

1. 試驗目的：

確認疫苗的療效與安全性。

2. 試驗族群：

與第二期臨床試驗要求相同，宜選擇腸病毒發生率高之區域以執行臨床試驗。

3. 試驗設計：

以前瞻性、隨機、雙盲、對照試驗為佳，因所提供的療效證據最具說服力。對照組的選取與第二期臨床試驗要求相同。

4. 療效評估：

應事先明確定義臨床症狀，如腸病毒 71 型引起之手足口症或疱疹性咽峽炎，即前述症狀患者經後續實驗室分析確定為腸病毒 71 型感染者；之後依照接種疫苗與未接種疫苗族群發生「腸病毒 71 型引起之手足口症」或「腸病毒 71 型引起之疱疹性咽峽炎」機率，計算疫苗效果（vaccine efficacy），計算方式如下：

$$\text{Vaccine efficacy} = \left( \frac{I_u - I_v}{I_u} \right) \times 100\%$$

*I<sub>u</sub>*: incidence in unvaccinated population, *I<sub>v</sub>*: incidence in vaccinated population

第三期試驗應可證明腸病毒疫苗優於安慰劑之療效（superiority），因目前無已上市之腸病毒疫苗，故無法進行不劣性試驗（non-inferiority）。

第三期試驗應評估免疫原性資料，以確認免疫反應與臨床保護力之相關性。

另應分析所有接受疫苗但仍感染腸病毒 71 型患者，是否與受試者無法產生足夠保護力有關。

5. 安全性評估：

應納入所有試驗中接受至少一劑疫苗的受試者。在臨床前試驗有偵測到可能的安全性議題均應在第一、二、三期試驗中加以評估。隨機試驗需可提供常見（>1/100 及 <1/10）不良事件的發生

率，並可偵測較少見不良事件的發生率。

可考慮設立 DSMB (data safety monitoring board)，以確保適當的安全監測。

其餘安全性評估的要求與第二期試驗相同。

6. 試驗期間：

試驗期間的考量與試驗目的有關，一般在接種最後一劑後至少須追蹤 6 個月至 1 年，以確定是否需追加疫苗 (booster)；若試驗主要目的在於評估某些安全議題，則追蹤時間可能需更長。

7. 批次之一致性 (lot to lot consistency)

疫苗為生物製劑，由於製程複雜，故需臨床試驗證實其批次之一致性。常用的方式為接種不同批次 (如三批) 之疫苗，檢測其引發的抗體濃度，比較批次間抗體濃度之比值 (geometric mean titer ratio)，其 95% 信賴區間應落在 0.6-1.5 之間。

### 參考文獻

1. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations.  
World Health Organization Technical Report, Series No.924, 2004.
2. Guideline on clinical evaluation of new vaccines.  
EMA/CHMP/VWP/164653/2005
3. 藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記，民國 91 年 1 月 31 日公布
4. 藥品優良臨床試驗準則，民國 94 年 1 月 6 日公布



## 腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量（草案）

盧青佑博士

腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量，因目前國內及國際上並無腸病毒疫苗之法規準則。故其臨床前審查重點及考量以及廠商所需執行之項目，主要參考本國 91 年 1 月 31 日公告「藥品查驗登記審查準則-疫苗類藥品之查驗登記」、WHO TRS904 and TRS910 「Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine (oral)」以及 WHO TRS910 「Recommendation for the production and control of poliomyelitis vaccine -inactivated」。

由於目前大多數廠商不論是臨床試驗或查驗登記皆以國際通用之技術檔案格式（CTD format）來呈現，故醫藥品查驗中心草擬之腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量以及廠商所需執行之項目，擬以 CTD 格式來呈現，以幫助國內廠商據已準備資料，並達到與國際法規協和化。

本腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量僅代表目前查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋應依衛生主管機關之指示為準。

- 化學、製造與管制文件建議至少包含下列表列內容

3.2.	Drug substance	
3.2.1.	Production and control of starting material	
3.2.1.1.	Generation of expression construct	若為基因重組來源的抗原，提供基因構築之資料。
3.2.1.2.	Virus Seed lot system	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Information of the strain origin</li><li>■ Passage history</li><li>■ Identity</li><li>■ Tests on virus seed lots: should be free from detectable extraneous viruses</li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stability of genotype and phenotype</li> </ul>
3.2.1.3.	Establishment of banking system	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Passage history</li> <li>■ The use of a cell line for the manufacture of vaccine should be based on the cell bank system.</li> <li>■ The maximum number of passages (or population doublings) by which the manufacture's working cell bank is derived from MCB should be established.</li> </ul>
3.2.1.3.1.	Cell bank system	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ MCB</li> <li>■ WCB</li> <li>■ EPC</li> </ul>
3.2.1.3.2.	Quality control of cell banking system	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sterility</li> <li>■ Mycoplasma</li> <li>■ Mycobacteria</li> <li>■ Identity</li> <li>■ General test on the adventitious viruses</li> <li>■ Species and species-borne viruses</li> <li>■ Tumorigenicity</li> </ul>
3.2.1.3.3.	Storage and maintenance of cell bank: Genetic stability of the cell banking system (MCB, WCB and EPC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Identity</li> <li>■ Average PDL/day/passage</li> <li>■ Average virus production</li> </ul>
3.2.2. Cell culture, harvest, purification and in-process controls		
3.2.2.1.	Control of Materials	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Certificates of Analysis (COA) for all reagents and biological raw materials</li> <li>■ Cell culture medium <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ The source of serum of bovine origin: suitable tests for detecting viruses</li> <li>✓ Human serum should not be used.</li> <li>✓ Penicillin and other <math>\beta</math>-lactams should not be used at any stage of manufacture.</li> <li>✓ Trypsin: free of cultivable bacteria, fungi, mycoplasmas and infectious viruses.</li> </ul> </li> </ul>
3.2.2.2.	Flow chart and in-process controls	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tests of cell cultures used for vaccine production</li> <li>■ Tests of control-cell cultures</li> <li>■ Control of single harvests</li> <li>■ Control of bulk suspension</li> </ul>

3.2.2.3.	Viral clearance studies	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RNA/envelope/low resistance</li> <li>■ RNA/no envelope/high resistance</li> <li>■ DNA/envelope/low to medium resistance</li> <li>■ DNA/no envelope/high resistance</li> </ul>
3.2.3.	Characterization of the drug substance	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Primary and higher order structure</li> <li>■ Molecular weight</li> <li>■ Antigenic activity</li> <li>■ Immunogenicity</li> </ul>
3.2.4.	Control tests	
3.2.4.1.	Specification	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Identity</li> <li>■ Purity</li> <li>■ Protein content</li> <li>■ Antigenic activity</li> <li>■ Sterility</li> <li>■ Endotoxin content</li> <li>■ Mycoplasma</li> <li>■ Species specific viruses</li> <li>■ Adventitious agents</li> </ul>
3.2.4.2.	Analytical procedures	Description of the analytical procedures
3.2.4.3.	Validation of Analytical procedures	
3.2.4.4.	Batch analysis	
3.2.4.5.	Reference standard	
3.2.5.	Impurities	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Host-derived <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ DNA (Real time quantitative PCR)</li> <li>✓ Protein (SDS-PAGE, Western Blotting)</li> <li>✓ RNA (RiboGreen fluorescence-based assay)</li> <li>✓ Total lipid (Phospho-vanillin colorimetric reaction)</li> <li>✓ Total carbohydrate (Phenol-sulfuric acid colorimetric reaction)</li> </ul> </li> <li>■ Process-derived</li> </ul>
3.2.6.	Container closure system	
3.2.7.	Stability of active Substance	Specification and storage
<b>3.3</b>	<b>Drug Product</b>	

3.3.1	Composition of drug product	
3.3.2	Manufacturing process	
3.3.3	Control test on the finished product	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Identity</li> <li>■ Sterility</li> <li>■ pH</li> <li>■ Volume</li> <li>■ Protein content</li> <li>■ Aluminum content</li> <li>■ Immunogenicity</li> <li>■ General safety (guinea pig and mice)</li> </ul>
3.3.4.	Batch analysis	
3.3.5	Stability of Drug Product	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stability Study Protocol</li> <li>■ Validation of the Assay Method</li> <li>■ Stability Results</li> </ul>

- 藥理毒理文件建議至少包含下列表列內容

4.2.	Pharmacology	
4.2.1.	Primary pharmacodynamics	<p>Conducted in mice and monkey</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Immunogenicity (Separately performed or include in the repeat dose toxicity study)</li> <li>■ Challenge/protection studies if the relevant animal species is available</li> </ul>
4.2.2.	Safety pharmacology	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cardiovascular, central nervous systems, respiratory and renal functions</li> <li>■ May be investigated in separate studies or incorporated in the design of toxicity and/or clinical studies</li> </ul>
4.3	Toxicology*	
4.3.1	General toxicity studies for adjuvant or excipient if novel	Two species (rodent and non-rodent)
4.3.2	Single dose study	Mice and/or monkey
4.3.3	Repeat-dose toxicity study	Mice and/or monkey
4.3.4.	Reproductive and Development Toxicity Studies	Only if a vaccine is intended for use in adolescents, adults, and women with child bearing potential.

4.3.5.	Local tolerance	If the potential adverse effects can be evaluated in single or repeated dose toxicity studies thus obviating the need for separate local tolerance studies.
--------	-----------------	---

\*Toxicity studies should be conducted in compliance with GLP.

#### 參考文獻

1. 基因工程藥品—91/1/3
2. 疫苗類藥品—91/1/31
3. 藥品安定性試驗基準：生物技術／生物性藥品之安定性試驗—92/12/11
4. Characterization and qualification of cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases. FDA guidance for industry (2006).
5. ICH Q5A(R1) Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin
6. EMEA Guideline on Virus safety Evaluation of Biotechnological Investigational Medicinal Products
7. ICH Q5B Analysis of the expression construct in cells used for production of rDNA derived protein products
8. ICH Q5C Stability testing of biotechnological products
9. ICH Q5D Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products
10. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products
11. ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

12. EMEA/CHMP/VEG/134716/2004 Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use 2005
13. 藥品非臨床試驗安全性規範，第三版— 89/6/8
14. ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceutical, 7/1997
15. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines Annex 1 2005
16. CPMP Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines, 6/1998
17. US FDA Guidance for Industry: Considerations for Reproductive Toxicity Studies for Preventive Vaccines for Infectious Disease Indications, 9/2000

# 財團法人醫藥品查驗中心 開會通知(稿)

機關地址：台北市中正區 100 杭州南路一段 15-1 號 1 樓  
電 話：02-2322-4567 Ext 603  
傳 真：02-2327-9136  
承辦單位：資源發展組 詹美華

(郵遞區號)

(地址)

受文者：(詳如主持人、出席者、副本受文者)

發文日期：中華民國 98 年 12 月○○日

發文字號：藥查企○字第○○○○○號

速別：最速件

密等及解密條件或保密期限：普通

附件：詳如備註

開會事由：「腸病毒 71 型疫苗技術性評估」專家座談會

開會時間：中華民國 98 年 12 月 15 日 (星期二) 下午三時正

開會地點：財團法人醫藥品查驗中心第一會議室 (台北市杭州南路一段 15-1 號  
1 樓)

主持人：陳恆德執行長

聯絡人及電話：詹美華；(02) 2322-4567 轉 603

出席者：何美鄉研究員、李慶雲教授、林宜玲副研究員、林敏雄主任、施信如教授、  
張鑾英醫師、湯澡薰教授、黃立民教授、黃昭蓮研究員、楊哲銘副教授、  
劉清泉教授、蘇銘嘉教授 (依姓名筆劃序)、行政院衛生署疾病管制局、  
行政院衛生署藥政處、行政院衛生署藥物食品檢驗局

列席者：陳恆德執行長、蒲若芳代組長、賴怡君審查員、盧青佑審查員、  
蔡承恩研究員、羅柏青助理研究員、詹明曉小組長、廖芷嫻、  
李逸琦專案經理、詹美華企劃經理

副 本：推動腸病毒製劑專案辦公室、本中心資源發展組

備註：1. 檢附 (相關單位出席調查表)、會議議程、會議資料

2. 所附會議資料僅供本次會議討論參考之用；為避免造成不必要的誤會，請勿散佈。

董事長 陳○○／執行長 陳○○

# 財團法人醫藥品查驗中心

## 「腸病毒 71 型疫苗技術性評估」專家座談會

### 議 程

---

時 間：中華民國 98 年 12 月 15 日（星期二）下午三時正

開會地點：財團法人醫藥品查驗中心第一會議室

（台北市杭州南路一段 15-1 號 1 樓）

主 持 人：陳恆德執行長

出 席 者：何美鄉研究員、李慶雲教授、林宜玲副研究員、林敏雄主任、  
施信如教授、張鑾英醫師、湯澡薰教授、黃立民教授、黃昭蓮研究員、  
楊哲銘副教授、劉清泉教授、蘇銘嘉教授（依姓名筆劃序）、  
行政院衛生署疾病管制局、行政院衛生署藥政處、  
行政院衛生署藥物食品檢驗局

列 席 者：陳恆德執行長、蒲若芳代組長、賴怡君審查員、盧青佑審查員、  
蔡承恩研究員、羅柏青助理研究員、詹明曉小組長、廖芷嫻、  
李逸琦專案經理、詹美華企劃經理

記 錄：李逸琦、詹美華

壹、主席致詞

貳、報告及討論事項：

1. 3:00-3:40 (1) 腸病毒 71 型疫苗臨床前之審查重點及考量（草案）  
(2) 腸病毒 71 型疫苗臨床試驗設計參考要點（草案）
2. 3:40-4:00 腸病毒疫苗經濟效益評估
3. 4:00- 討論及結論

參、散會



98 年度計畫重要研究成果及具體建議

(本資料須另附乙份於成果報告中)

計畫名稱：台灣腸病毒 71 型疫苗之經濟評估及法規科學諮詢服務

主持人：蒲若芳 計畫編號：DOH98-DC-1015

1.計畫之新發現或新發明

無

2.計畫對民眾具教育宣導之成果

無

3.計畫對醫藥衛生政策之具體建議

- (1) 提供 (一) 未將腸病毒 71 型疫苗納入常規疫苗接種、及 (二) 將腸病毒疫苗納入常規疫苗接種，兩種情況在衛生體系的花費預估及其財務衝擊。
- (2) 提供「腸病毒疫苗 71 型臨床試驗設計參考要點」(草案) 及「腸病毒疫苗之臨床前審查重點及考量」(草案) 供衛生主管單位研擬法規參考。