新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

113年2月 第187期

新藥介紹：Envacgen "高端" 腸病毒71型疫苗 (Inactivated EV71 Whole Virus)

黃國軒 吳奕璋

一、前言

腸病毒為一系列病毒的總稱，包含了：小兒麻痺病毒(Poliovirus)、克沙奇病毒(Coxsackievirus)等，其中容易引起手足口病(hand-foot-mouth disease, HFMD)的除了小兒麻痺病毒外，就是腸病毒71型(Enterovirus Type 71, EV71)。EV71有不同基因型，目前可分為A到D四型，其中B、C兩基因型可再細分為B1到B5、C1到C5等不同亞型。台灣曾於1998年發生過大流行，後續也於2000年、2001年、2005年、2008年與2012年間發生過流行，其中3次大流行，分別為：1998年流行的C2亞型、2000年的B4亞型、2008年B5亞型[1]。且至今仍有腸病毒併發重症的通報案例[2]，是國內影響小兒健康的傳染疾病之一。EV71可藉由糞口或飛沫等方式傳染，具有相當高的傳染力，預防方式主要為衛生保健動作如勤洗手、環境衛生消毒等方式[3]，但除了清潔、避免接觸病原外，有效的預防感染性疾病總是離不開疫苗的接種。我國政府於2002年開始研發EV71的不活化疫苗，採用先前(2000年)流行的病毒株B4亞型進行去活化，後續將技術轉移給廠商，進行開發與試驗[4]，後續衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)於2023核准Envacgen與EnVAX-A71上市，以下將介紹Envacgen及相關研究結果。

二、特性與作用機轉

Envacgen為不活化疫苗，抗原成分為腸病毒

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

新藥介紹：Envacgen "高端" 腸病毒71型疫苗 (Inactivated EV71 Whole Virus)...黃國軒 藥師 P1
Levosimendan 用於急性心臟衰竭
.....戴聖軒 藥師 P5
新光吳火獅紀念醫院112年12月、113年1月藥品異動總覽.....編輯室 P11
藥物不良反應相關公告...編輯室 P14

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

71型B4基因亞型。本疫苗使用非洲綠猴腎細胞(Vero Cell)培養病毒，過濾後將病毒顆粒分離濃縮，利用甲醛(Formaldehyde)將病毒去活化後再使用磷酸鋁作為佐劑吸附病毒顆粒製成疫苗。

如同所有不活化疫苗，接種Envacgen會將人體暴露在不具有複製或增生能力的抗原(不活化EV71)中，抗原進到細胞後會引起免疫反應，最終生成記憶B細胞(Memory B cell)，當EV71再次進到體內，就會刺激記憶B細胞迅速生成抗體與EV71結合，減少其進到宿主細胞的量，進而降低感染或發生重症的風險。

三、適應症、用法用量及禁忌症

Envacgen的TFDA核准適應症為：「適用於2個月以上至未滿6歲嬰幼兒的主動免疫接種，以預防腸病毒71型感染所引起之疾病」。符合適應症的兒童共需接種2劑以獲得完整的效果，2劑需間隔56天，另須注意，如果第1劑接種時的年齡不足2歲，除與第1劑間隔56天接種第2劑外，另需在第1劑接種滿1年後安排施打追加劑(第3劑)。另目前無疫苗混打相關的研究，所以接種須以同一廠牌的疫苗完成。

Envacgen為預充填式注射針筒，使用前輕輕上下倒轉混合均勻為混濁白色懸浮液即可進行肌肉注射，建議注射部位為手部或大腿外側，注射後建議觀察30分鐘。如注射後發生急性過敏反應則不可再接種第二劑。另由於本疫苗利用甲醛(formaldehyde)將EV71去活化，所以除了對本疫苗賦形劑過敏或曾發生嚴重過敏反應及不得再接種外，對於甲醛有嚴重過敏的病人也不得接種。

四、不良反應及注意事項

根據先前進行的臨床試驗，常見的副作用包含：注射部位疼痛、發熱、煩躁不安、食慾減退等。由於目前疫苗處於新上市的階段，尚無上市後不良反應的相關資料，應於接種疫苗時告知接種疫苗的風險並提醒家長留意任何異常狀況並主動告知以利後續追蹤統計。如同其他疫苗，如果病人正處於急性嚴重疾病且伴隨發燒或急性感染都須暫緩接種。如有凝血功能異常，在肌肉注射後出血的風險會較一般族群高，需特別注意。另須留意因先前的三期臨床試驗排除過去14天內曾接種活性疫苗的受試者，所以不建議於接種本疫苗的前後14天內接種其他活性疫苗。

五、臨床研究[5]

一個進行於台灣與越南的隨機分配、雙盲、多中心的三期臨床試驗，收納2到71個月，過去無接種過其他EV71疫苗、暴露於EV71、過去30天內無因腸病毒引起的皰疹性咽呾炎或HFMD、過去14天內無接種過活性減毒疫苗的健康孩童，以一比一的比例隨機分派接種EV71疫苗(EV71vac)與安慰劑。另為確保國家、年齡分布平均，本研究採用

隨機分派(Stratified randomization)，將年齡分為：2-5個月、6-23個月、24-71個月，國家則區分為台灣及越南，分別於各組別內利用interactive web response system(IWRS)進行隨機分派。最後共有1532位被分派到安慰劑組，1529位被分派到EV71vac組。若是在分派時年齡不足兩歲共會在第1、56、366天根據組別施打疫苗或安慰劑，年齡若為兩歲以上則會在第1、56天施打兩劑。為測量疫苗的免疫反應(Immunogenicity)，受試者會於第1、85、237、366與394天抽血，測量中和抗體效價(neutralising antibody titres, NTAb titres)。本試驗終點為接種第2劑疫苗14天後EV71相關疾病的發生，次要終點為EV71相關的住院與死亡事件。另由於預期達到EV71相關疾病的事件數較少，可能費時過長，所以除上述的主試驗(Main-study)外，另有設計進行免疫反應相關的子試驗(Sub-study)以供藥政單位審查。試驗進行於2019年4月至12月，期間越南發生EV71流行，導致主試驗終點比預期提早達到，後續便以主試驗的終點作為研究主要結果發表。達到試驗終點時共發生547例HFMD，其中有22例確認為主要終點所定義的EV71感染，這些案例皆屬安慰劑組，EV71vac組無發生EV71感染相關事件，即疫苗保護力達到100%，但由於樣本數較少，為避免高估疫苗的保護力，使用卜瓦松迴歸(Poisson regression)進行校正，經計算疫苗保護力為96.8% (95%信賴區間：85.5-100%)，與安慰劑相比有達到統計上差異(P<0.0001)。次要終點部分EV71vac組亦無發生EV71相關住院與死亡事件。

在免疫反應部分本試驗採用血清保護率(seroprotection rates)作為指標，定義為：中和抗體效價≥ 1:32。在接種第2劑疫苗後的第1個月、第6個月、一年後血清保護率分別為：99.5%、97.9%與97.9%，也都高於國內腸病毒疫苗臨床研發策略指導原則所訂的第1個月>90%與第6個月>70%。

另外針對使用B4亞型作為抗原的疫苗是否對其他亞型也具有保護力，試驗採用對B5亞型的幾何平均抗體效價(geometric mean titres, GMT)進行評估，在接種兩劑後1個月GMT達到150.6；血清保護率：90.5%，顯示本疫苗對於B5亞型也具有一定的保護力。另外在主要終點發生的EV71感染中經定序有11例為B5，10例為C4，顯示試驗期間越南流行的病毒亞型包含B5及C4，而EV71vac組無發生感染也與體外試驗結果一致，代表疫苗確實對於其他亞型具有一定程度的保護力。

安全性部分共分成兩部分，第一為預先計畫需觀察的副作用，包含：食慾減退、嗜睡、腹瀉、噁心嘔吐、注射部位痛、發熱、注射部位腫脹、注射部位發紅、注射部位瘀青、注射部位硬結、煩躁不安、四肢活動受限與皮疹，共追蹤7天，使用紀錄卡由家長負責觀察記錄；第二為所有不良反應，共追縱28天，同樣由家長進行紀錄。另外也會記錄試驗期間家長通報的所有(包含嚴重)的不良反應。由於不良反應是由家長進行評估，不同家長間可能存在判讀標準上的差異，所以在結果判讀上要較為保守。針對計畫觀察的不良反應，兩組發生率相仿，分別為EV71vac組55.8%與安慰劑組56.9%，接種後一個月的任何不良反應也類似，分別為64.2%與62.6%，與接種疫苗相關的嚴重不良

反應兩組也有差不多的人數(2與1例)，分別為蕁麻疹與發熱。從不良反應來看，接種疫苗並不會明顯提高不良反應的發生風險，且具有相當程度的安全性。

六、結論

感染腸病毒可能會造成HFMD等症狀，造成家長與醫療體系的負擔，嚴重者更可能產生神經系統方面症狀甚至死亡。腸病毒目前並未被根除，在亞太地區平均約每3-4年就會發生一次大流行1。若是感染EV71目前以支持治療為主，所以預防仍是面對腸病毒最好的手段。除了原有的衛生保健動作外，如今又多了疫苗這個選擇，且經過3期臨床試驗後證明了疫苗的安全及有效性，為小兒健康帶來多一層的保護。但即便有了疫苗，家長與小朋友仍需保有正確的個人衛生習慣，千萬不能因為接種疫苗後對腸病毒掉以輕心，如此才可以有效的降低感染腸病毒的風險。

七、參考資料

1. The History of Enterovirus A71 Outbreaks and Molecular Epidemiology in the Asia-Pacific Region. J Biomed Sci. 2019;26(1):75.
2. 衛生福利部疾病管制署傳染病統計資料查詢Retrieved October 3, 2023, from https://nidss.cdc.gov.tw/nndss/Cdcwnh07?id=0749
3. 衛生福利部疾病管制署腸病毒感染併重症疾病介紹Retrieved October 3, 2023, from https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/FgfRlDl6XxDkuqaOghuNfQ#
4. 衛生福利部疾病管制署腸病毒A71型疫苗 Retrieved October 3, 2023, from https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/u87VWWvbc8dH6BcgAguctw
5. Efficacy, safety, and immunogenicity of an inactivated, adjuvanted enterovirus 71 vaccine in infants and children: a multiregion, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2022;399(10336):1708-1717.
6. Envacgen中文仿單(2023-04-25版)