



# 安拓伏腸病毒71型疫苗

## EnVAX-A71

衛部菌疫製字 第 000149 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-04-12

### 1 性狀

本疫苗係將腸病毒 71 型 ( Enterovirus type 71, EV71 ) B4 基因亞型接種於非洲綠猴腎細胞 ( Vero cell )，培養後收取病毒液，經由層析過濾法將病毒顆粒進行純化，以甲醛 ( Formaldehyde ) 將病毒去活化後，加入氫氧化鋁佐劑進行調劑，使溶液中含有一定量之腸病毒 71 型抗原。

#### 1.1 有效成分及含量

主成分：

每劑 0.5 mL 注射懸浮液，含有不活化之腸病毒 71 型病毒顆粒 ( 不少於 1.5 Unit\* 的抗原含量 ) 吸附於氫氧化鋁佐劑。本疫苗不含防腐劑。

\* Unit : Antigen Unit ( 抗原含量單位 )，以免疫化學方法測定。

#### 1.2 賦形劑

氫氧化鋁佐劑、氯化鈉 ( NaCl )、磷酸氫二鈉 (  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  )、磷酸二氫鉀 (  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  ) 及注射用水。

#### 1.3 劑型

本疫苗為注射用懸浮液，預充填於注射針筒包裝 ( 0.5 mL / 劑 )。

#### 1.4 藥品外觀

本疫苗靜置時外觀為無色液體，搖勻後為混濁白色懸浮液。

### 2 適應症

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。此適應症係依據免疫反應之中和抗體指標加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

以肌肉注射的方式將疫苗注射於手臂，嬰幼兒則注射於大腿前外側。每次 1 劑 0.5 mL，共兩劑，兩劑間隔 28 天。本疫苗是否需要進行追加免疫尚未確立。

#### **其他注意事項：**

本疫苗限由醫師處方使用。

使用前應先將疫苗回溫至室溫，使用前請先搖勻，並目視觀察確認沒有異常的混濁、變呈色、異物和其他的異常。未使用的疫苗與消耗品應依當地法規丟棄。

目前尚無本疫苗與其他腸病毒疫苗交替使用的資料，第一劑施打本疫苗之嬰幼兒，第二劑應施打本疫苗以完成完整接種之程序。

#### 3.2 調製方式

本產品為預充填於注射針筒之懸浮液注射劑，提供醫師直接進行肌肉注射，給藥前無須再進行調製。

#### 4 禁忌

本疫苗不可用於先前接種本疫苗之後發生嚴重過敏反應者，或已知對此疫苗之任何成分（見「有效成分」與「賦形劑」段落）或任何殘存的微量成分如甲醛（Formaldehyde）曾發生嚴重過敏者。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

- 5.1.1 施打本疫苗前必須先經由醫師評估兒童目前的健康狀態，以確認是否適合接種本疫苗。
- 5.1.2 如同所有注射型疫苗，應備妥適當的醫療與監控措施，以即時發現並處置施打疫苗後可能出現的急性過敏反應。
- 5.1.3 和其他疫苗一樣，對於患有急性嚴重疾病且伴隨發燒或急性感染的病人，應延後疫苗接種。不過，不須因輕微的感染及/或輕微發燒（如感冒）而延後疫苗接種。
- 5.1.4 尚未評估本疫苗在免疫功能不全者（含接受免疫抑制劑治療者）之免疫原性、療效、與安全性，本疫苗對於此族群之保護力及安全性尚無數據。免疫功能不全者接種疫苗後所產生的免疫反應可能較低。
- 5.1.5 如同其他的肌肉注射疫苗，任何接受抗凝劑療法、血小板減少或任何凝血異常（例如血友病）者，於肌肉注射疫苗時較容易發生出血，需特別留意。
- 5.1.6 施打本疫苗後，可能會發燒。醫師應評估並考慮對於發燒之可能副作用採取預防措施，例如：預先開立退燒藥物於需要時服用、避免合併施打其他常規疫苗等。
- 5.1.7 本疫苗不可以血管內或皮下方式施打。
- 5.1.8 疫苗效果的限制：

本疫苗不能預防其他腸病毒（例如：A型克沙奇等病毒）感染所引起的手足口病、疱疹性咽峽炎等。

接種兩劑疫苗一段時間後，才可能產生較高的免疫原性以及可能的保護力。臨床試驗評估本疫苗的免疫原性是從第二劑後28天算起。但如同所有疫苗產品，不一定所有接種本品之兒童都能產生足夠的主動免疫反應。

##### 5.3 操作機械能力

不適用。

#### 6 特殊族群注意事項

##### 6.1 懷孕

不適用。本疫苗施打族群為2個月以上至未滿6歲之嬰幼兒。目前尚無本疫苗使用於懷孕婦女之相關資料。

##### 6.2 哺乳

不適用。本疫苗施打族群為2個月以上至未滿6歲之嬰幼兒。目前尚無本疫苗使用於授乳期間婦女之相關資料。

#### 7 交互作用

- 7.1 接受免疫抑制治療時，可能降低疫苗接種後的免疫反應。這類治療包括皮質類固醇、細胞毒性藥

物或放射性治療等。

7.2 本疫苗未曾執行任何藥物交互作用研究。

7.3 目前尚未研究本疫苗與其他疫苗併用時是否影響免疫反應。第三期臨床試驗中，規定施打每劑本疫苗之前14天禁止施打其他活性減毒或不活化疫苗。目前無資料說明施打本疫苗後28天內施打其他疫苗對於免疫反應的影響。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

本疫苗第三期臨床試驗收納2個月以上至未滿6歲兒童，隨機分配至試驗組（本疫苗）和對照組（鋁鹽安慰劑），共2劑，相隔28天，共有1266人至少接受一劑試驗藥物，其中年齡介於2個月到未滿1歲有280名（22.12%），1歲到未滿2歲有278名（21.96%），2歲到未滿3歲有284名（22.43%），3歲到未滿6歲有424名（33.49%）。男性佔49.5%，女性則佔50.5%；1266人均為台灣人。

試驗組和對照組於注射後7天內觀察到的局部和全身性不良事件發生頻率如下（下列項目為試驗預設應紀錄之不良事件（solicited adverse event））：

不良事件		發生頻率	
		試驗組（本疫苗）（N=1014）	對照組（鋁鹽安慰劑）（N=252）
局部性	疼痛	21.57%	19.92%
	壓痛	17.59%	17.13%
	發紅	13.42%	14.74%
	腫脹	7.36%	6.37%
	瘀青	3.88%	3.59%
全身性	發燒（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）	10.34%	11.55%
	噁心/嘔吐	6.56%	7.17%
	腹瀉	6.86%	6.77%
	食慾降低	12.52%	14.74%
	疲勞	10.74%	10.76%

### 8.2 臨床試驗經驗

如「8.1臨床重要副作用/不良反應」段落。

## 9 過量

目前尚無針對本疫苗施打過量之特定治療方法。若不慎施打本疫苗過量，應及時監測生命徵象並視情況給予症狀治療。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

安拓伏可誘發對抗腸病毒71型的中和抗體，進而提供主動免疫來預防腸病毒71型感染所引起之疾病。

### 10.2 藥效藥理特性

治療分類：疫苗，其他病毒疫苗。

ATC Code：腸病毒疫苗尚未有編碼。

### 10.3 臨床前安全性資料

一般毒性

本疫苗執行動物單一劑量急性毒性試驗及重複高低劑量毒性試驗。

大鼠單一劑量急性毒性試驗使用含20 µg總蛋白加上600 µg磷酸鋁佐劑之高劑量疫苗，以肌肉注射6週齡大鼠1次，並接連三日內進行犧牲觀察。重複高低劑量毒性試驗是以含20 µg總蛋白加上600 µg磷酸鋁佐劑之高劑量疫苗，含10 µg總蛋白加上300 µg磷酸鋁佐劑之低劑量疫苗，或600 µg磷酸鋁之佐劑對照組，採肌肉注射方式分別施打於6週齡大鼠及4月齡兔子，共施打3次，每次給藥間隔14天，觀察期為35天。動物試驗中未觀察到動物死亡及全身性反應。在大鼠毒性試驗中，除了注射部位出現水腫、微紅、發炎等反應外，未觀察到與疫苗相關之不良反應；兔子毒性試驗中，局部注射部位出現發炎反應，坐骨神經周邊觀察到嗜酸性球浸潤，但並未有神經組織損傷，也無相關臨床症狀。佐劑對照組觀察到母兔有QT及QTc間期延長現象。

基因毒性/致癌性

未執行基因毒性及致癌性試驗。本疫苗的組成分不預期具有基因毒性。

生殖毒性

未執行生殖毒性試驗。

## 11 藥物動力學特性

目前尚無資訊。

## 12 臨床試驗資料

本疫苗之免疫原性與安全性已於一項第三期臨床試驗中評估。該試驗為雙盲、隨機分配、安慰劑對照之試驗，收納2個月以上至未滿6歲的兒童，排除納入試驗前30天曾有任何腸病毒感染、或過去已知有腸病毒71型感染者，試驗亦排除免疫不全或在6個月內曾接受免疫抑制劑治療的病人。受試者隨機分配至試驗組（本疫苗）和對照組（鋁鹽安慰劑），接種兩劑本疫苗或鋁鹽安慰劑，兩劑間隔28天。

本試驗包含一臨床療效主試驗，以及一免疫原性子試驗，臨床療效主試驗之目的為評估本疫苗的臨床療效及安全性，免疫原性子試驗之目的為評估本疫苗的免疫原性。本試驗目前有免疫原性子試驗之結果，臨床療效主試驗尚在進行中。

第三期臨床試驗免疫原性分析族群共296人，試驗組237人，對照組59人，免疫原性分析族群受試者年齡介於2個月到未滿1歲有66名（22.3%），1歲到未滿2歲有62名（20.95%），2歲到未滿3歲有64名（21.62%），3歲到未滿6歲有104名（35.14%）。男性佔52.7%，女性則佔47.3%；296人均為台灣人。主要免疫原性指標為施打兩劑疫苗28天後中和抗體效價達 $\geq 1:32$ 的比例（血清保護率），次要免疫原性指標為施打兩劑疫苗半年後中和抗體效價達 $\geq 1:32$ 的比例。免疫原性結果如下表所示：

2個月以上嬰幼兒至未滿6歲兒童								
免疫反應指標	試驗組（本疫苗）				對照組（鋁鹽安慰劑）			
	施打前	第56天	第196天	第392天	施打前	第56天	第196天	第392天
受試者人數	N=237	N=237	N=232	N=230	N=59	N=59	N=58	N=59
血清保護率*, n (%) (95% CI)	11 4.64% (2.34, 8.15)	233 98.31% (95.74, 99.54)	228 98.28% (95.64, 99.53)	230 100.00% (98.41, 100.00)	2 3.39% (0.41, 11.71)	4 6.78% (1.88, 16.46)	4 6.90% (1.91, 16.73)	4 6.78% (1.88, 16.46)
中和抗體效價 (幾何平均) (95% CI)	5.11 (4.44, 5.89)	923.06 (803.35, 1060.61)	368.84 (318.77, 426.78)	610.56 (535.14, 696.61)	4.94 (3.72, 6.57)	5.86 (4.43, 7.74)	5.64 (4.21, 7.55)	5.60 (4.31, 7.26)



\*血清保護率定義為中和抗體效價  $\geq 1:32$  的比例。

各年齡層之免疫結果如下：

2 個月到未滿 1 歲嬰兒								
免疫反應指標	試驗組 ( 本疫苗 )				對照組 ( 鋁鹽安慰劑 )			
	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天
受試者人數	N=54	N=54	N=52	N=52	N=12	N=12	N=12	N=12
血清保護率, n (%) (95% CI)	1 1.85% ( 0.05, 9.89)	53 98.15% ( 90.11, 99.95)	51 98.08% ( 89.74, 99.95)	52 100.00% ( 93.15, 100.00)	0 0.00% ( 0.00, 26.46)	0 0.00% ( 0.00, 26.46)	1 8.33% ( 0.21, 38.48)	0 0.00% ( 0.00, 26.46)
中和抗體效價 (幾何平均) (95% CI)	4.21 ( 3.91, 4.53)	1014.77 ( 789.69, 1303.99)	751.47 ( 543.59, 1038.84)	1215.24 (1033.39, 1429.09)	4.00 ( 3.42, 4.67)	3.93 ( 2.31, 6.70)	6.07 ( 3.09, 11.92)	4.04 ( 2.88, 5.66)

1 歲到未滿 2 歲幼兒								
免疫反應指標	試驗組 ( 本疫苗 )				對照組 ( 鋁鹽安慰劑 )			
	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天
受試者人數	N=49	N=49	N=48	N=49	N=13	N=13	N=13	N=13
血清保護率, n (%) (95% CI)	1 2.04% ( 0.05, 10.85)	48 97.96% ( 89.15, 99.95)	48 100.00% ( 92.60, 100.00)	49 100.00% ( 92.75, 100.00)	0 0.00% ( 0.00, 24.71)	0 0.00% ( 0.00, 24.71)	0 0.00% ( 0.00, 24.71)	0 0.00% ( 0.00, 24.71)
中和抗體效價 (幾何平均) (95% CI)	4.42 ( 3.70, 5.27)	873.20 ( 654.34, 1165.26)	510.39 ( 408.93, 637.04)	848.73 ( 679.84, 1059.58)	4.00 ( 2.84, 5.64)	4.06 ( 2.31, 7.11)	4.05 ( 2.64, 6.20)	4.06 ( 2.64, 6.25)

2 歲到未滿 3 歲兒童								
免疫反應指標	試驗組 ( 本疫苗 )				對照組 ( 鋁鹽安慰劑 )			
	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天
受試者人數	N=51	N=51	N=49	N=49	N=13	N=13	N=12	N=13
血清保護率, n (%) (95% CI)	4 7.84% ( 2.18, 18.88)	49 96.08% ( 86.54, 99.52)	48 97.96% ( 89.15, 99.95)	49 100.00% ( 92.75, 100.00)	1 7.69% ( 0.19, 36.03)	3 23.08% ( 5.04, 53.81)	2 16.67% ( 2.09, 48.41)	3 23.08% ( 5.04, 53.81)
中和抗體效價 (幾何平均) (95% CI)	6.35 ( 4.03, 10.02)	870.14 ( 569.29, 1329.98)	326.20 ( 232.04, 458.57)	624.12 ( 443.58, 878.12)	6.46 ( 2.62, 15.94)	13.62 ( 5.88, 31.56)	7.94 ( 3.99, 15.80)	12.26 ( 6.32, 23.78)



3 歲到未滿 6 歲兒童								
免疫反應指標	試驗組 ( 本疫苗 )				對照組 ( 安慰劑組 )			
	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天	施打前	第 56 天	第 196 天	第 392 天
受試者人數	N=83	N=83	N=83	N=80	N=21	N=21	N=21	N=21
血清保護率, n (%) (95% CI)	5 6.02% ( 1.98, 13.50)	83 100.00% ( 95.65, 100.00)	81 97.59% ( 91.57, 99.71)	80 100.00% ( 95.49, 100.00)	1 4.76% ( 0.12, 23.82)	1 4.76% ( 0.12, 23.82)	1 4.76% ( 0.12, 23.82)	1 4.76% ( 0.12, 23.82)
中和抗體效價 (幾何平均) (95% CI)	5.54 ( 4.21, 7.29)	932.23 ( 775.97, 1119.97)	210.63 ( 171.89, 258.10)	314.22 ( 260.69, 378.75)	5.38 ( 3.12, 9.29)	5.43 ( 3.77, 7.82)	5.45 ( 3.64, 8.16)	5.10 ( 3.54, 7.34)

以試驗組其中一批次之血清樣品 ( N=81 )，分析接種本疫苗後對於腸病毒71型B5 及 C4 基因亞型之中和抗體交叉反應 ( cross reaction )，結果顯示，接種兩劑本疫苗後，對於B5 及 C4 基因亞型的中和抗體效價之血清保護率 ( 中和抗體效價  $\geq$  1:32的比例 ) 超過90%。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

預充填於附針頭及柱塞之注射針筒內，每劑0.5毫升 ( 單劑量 )。

#### 13.2 效期

請見外盒標示。

#### 13.3 儲存條件

2 ~ 8 °C 避光冷藏。請將注射針筒置於外包裝盒內儲存。

#### 13.4 儲存注意事項

避免冷凍，曾經凍結過的疫苗不可使用。

### 製造廠

原料藥製造廠(原料藥生產作業) 財團法人國家衛生研究院生物製劑廠 苗栗縣竹南鎮頂埔里科研路35號

成品製造廠(調劑、充填及包裝作業) 國光生物科技股份有限公司 台中市潭子區潭興路一段3號

### 藥商

安特羅生物科技股份有限公司 台北市大安區敦化南路二段76號18樓-2