

計畫書中文摘要

計畫書編號：TW-TV005-001

一、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、隨機分配、雙盲臨床試驗

二、目的：

本試驗目的為釐清 TV005 疫苗在 50 歲到 70 歲的台灣成年人身上產生登革病毒抵抗力的效果與安全性。目前台灣並無市售的、有效的登革病毒疫苗可供使用。TV005 疫苗在全球已經完成的 8 項臨床試驗中，以單劑或兩劑的皮下注射方式投予，劑量皆與本次試驗所用的劑量相似。在這些試驗中，發現 TV005 疫苗的耐受性良好，且可以提供 95% 以上的受試者產生登革病毒抵抗力。

三、試驗藥物 (含藥品/醫材)

1. 藥名/醫材名稱：4 價登革疫苗 TV005

2. 劑型/型號：針劑

3. 劑量：登革活性減毒疫苗包含 rDEN1Δ30 [10^3 plaque-forming unit (PFU)]、rDEN2/4Δ30 (10^4 PFU)、rDEN3Δ30/31 (10^3 PFU)、rDEN4Δ30 (10^3 PFU) 重組病毒株

4. 用法：皮下注射

5. 藥物作用機轉/醫材功能：本試驗藥品為四價活性減毒疫苗，將四種血清型登革病毒經由基因重組後混和配製而成，誘使人體引發後天性免疫反應，進而研究其安全性及免疫生成性。

6. 藥理分類：活性減毒疫苗

四、試驗設計

1. 對照： 安慰劑

有效藥 (藥名、劑型、用法)

其他

非對照

2. 盲性： 開放 單盲 雙盲 其他

3. 隨機分派： 是 無

4. 平行 交叉 其他

5. 計畫執行期間：自 IRB 通過日起至西元 2021 年 12 月 31 日

收案期間：自 IRB 通過日起至西元 2018 年 7 月 31 日

治療期間：自 IRB 通過日起至西元 2018 年 7 月 31 日

追蹤期間：自 IRB 通過日起至西元 2021 年 7 月 31 日

6. 多國多中心 台灣多中心 台灣單中心

7. 受試者人數：共 252 人

8. 是否有資料安全委員會 (DSMB, Data Safety Monitoring Board)：

是 無

五、評估項目及指標

1.療效/功效：

本試驗的主要目的 (primary endpoint)：

- 任何預期性局部性及全身性不良事件(觀察期間至第 20 天/Day20)的頻率、嚴重程度以及與疫苗接種的關聯性。
- 非預期性不良事件(觀察期間最長至第 28 天/Day28)的頻率、嚴重程度以及與疫苗接種的關聯性。
- 嚴重不良事件的發生率(期間為整個試驗期)。
- 測定接種疫苗後 180 天內單價、二價、三價和四價中和抗體陽轉率；血清陽性反應之定義係指血清 50%溶菌斑減少中和效價(PRNT₅₀) ≥ 1:10；血清轉換之定義係指第一血清型、第二血清型、第三血清型或第四血清型病毒中和抗體效價比接種前或第 72 天前升高≥ 4 倍。

本試驗的次要目的 (secondary endpoint)：

- 疫苗接種後，評估每一種疫苗單價成分發生病毒血症的頻率、病毒量與期間。將計算每一種單價成分的病毒血症期平均峰值以及病毒血症平均起始日。
- 評估接種疫苗後可檢出第一血清型、第二血清型、第三血清型、第四血清型或野生株登革病毒之受試者人數。

本試驗的探索性目的 (exploratory endpoint)：

- 評估接種疫苗後 360 天、720 天及 1080 天中和抗體持續存在的耐久性。
- 評估每一型登革血清之細胞及免疫反應。

2.安全性：依據先前臨床試驗結果顯示，部分受試者會產生皮膚起疹、頭痛、倦怠、噁心感、肌肉痠痛、嗜中性白血球減少以及影響肝功能，但均為輕微且暫時性，可自行恢復。

3.藥物動力學：不適用。(本試驗藥品為基因重組之四價活性減毒疫苗，屬預防性疫苗)

4.生活品質：預防登革病毒感染

六、參加試驗

1.主要納入條件：

- (1) 50 到 70 歲的男性或 50 到 70 歲未懷孕/未哺乳之婦女。
- (2) 能夠遵守所有試驗程序。
- (3) 允許我們查閱您的病歷資料。
- (4) 納入試驗後，在三年的追蹤期間內，居住在台灣可以依時間返回追蹤。
- (5) 藉由身體理學檢查，基本實驗室檢驗及病史檢視，確認其健康狀況良好。
- (6) 簽署受試者同意書，並註明日期。
- (7) 女性受試者若仍有生育之可能性 (停經未滿 1 年)，必須於接受疫苗前 30 天內採用禁慾及有效的避孕措施，如子宮內避孕器、使用保險套加殺精劑、口服避孕藥或是其他荷爾蒙避孕法(如植入黃體激素、避孕貼劑或注射法)，於接種試驗藥物前，其尿液驗孕篩檢須呈陰性反應。且於接種疫苗後 90 天內，須同意配合上述有效避孕措施。

2.主要排除條件：

- (1) 懷孕或哺乳中婦女、或計畫性生育 (注射疫苗後 90 天內未進行避孕措施)。
- (2) 根據病史、身體理學檢查及/或實驗室檢測證實有臨床上嚴重的肺臟、心臟、肝

臟、腎臟、自體免疫、血液方面，內分泌疾病或功能缺陷方面之疾病。

- (3) 具神經、精神異常、行為認知或癲癇之病史，孩童時期發生之熱痙攣除外。
- (4) 已知或懷疑有先天性或後天免疫缺乏；或無脾症；或接受免疫抑制療法，如在過去6個月內接受抗癌化學藥物治療或放射治療；或長期全身類固醇治療（過去3個月內連續接受2週以上、劑量使用 prednisone ≥ 0.5 毫克/公斤/天或 ≥ 20 毫克/天或等同藥物治療）。允許使用吸入性及外用劑型類固醇。
- (5) 經實驗室篩檢證實有人類免疫缺乏病毒(HIV)（以 HIV Ag/Ab combo test 或 HIV Ab test 陽性作為篩選檢驗、以 western blot 西方墨點法作為確認檢驗）、B 型肝炎 (HBV)（以 HBsAg 檢測陽性為依據）、或 C 型肝炎(HCV)感染者（以 Anti-HCV 檢測陽性為依據）；又或不願意接受人類免疫缺乏病毒(HIV)、C 型肝炎(HCV)及 B 型肝炎(HBV)檢測者。
- (6) 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 $< 1000/mm^3$ ）、血小板低下（ $< 100,000/mm^3$ ）、肌酸酐 > 1.5 mg/dL、總膽紅素大於正常值上限的1.5倍、或麩丙酮酸轉胺酶數值大於正常值上限2倍。
- (7) 已知對任何疫苗成分全身過敏，或出現過危及生命反應的病史。
- (8) 有酒精成癮或毒品使用情況，可能影響遵守試驗程序之能力。
- (9) 根據試驗主持人之意見判定受試者之其他任何狀況/疾病可能會影響受試者參與試驗後之安全性或權益，或使受試者無法遵從試驗計畫書。
- (10) 施打本試驗疫苗前30天有參與任何其他試驗疫苗之研究計畫，或注射30天後需施打其他非本研究疫苗者；不活化疫苗之流感疫苗或狂犬病疫苗（未施用免疫球蛋白）除外。
- (11) 施打本試驗疫苗前30天內或計畫在試驗期間使用任何研究性、未上市藥物或疫苗；或計畫在本研究前或期間接受其他研究性登革熱疫苗。
- (12) 施打本試驗疫苗前90天內或試驗期間有使用免疫球蛋白和/或血液製品者（可能影響免疫反應的評估）。或接種本試驗疫苗前14天內施打非活性疫苗；或接種本試驗疫苗前28天內施打活性減毒疫苗。
- (13) 參與本試驗期間無法依試驗安排時間返診及追蹤。
- (14) 試驗期間無法以電話聯繫者。
- (15) 已確認參與此試驗之試驗主持人及其員工，或是試驗中心內直接參與本試驗之人員，及試驗主持人及其員工之直系血親（如父母、配偶、親生或領養的孩子）。

七、試驗程序 (摘要)

1. 受試者在接受試驗特定程序之前，必須簽署受試者同意書 (請說明招募受試者步驟)

本試驗將持續3年，預計在台灣的五間醫院，分別為台大醫院、奇美醫院、成功大學附設醫院、高雄榮民總醫院及高雄醫學大學附設醫院，招募50至70歲之成年人，共約252名受試者。獲得各試驗醫院人體試驗委員會/研究倫理委員會許可後，將會在各試驗醫院之門診進行受試者招募，徵詢可能為潛在受試者之病患是否有意願加入本研究；試驗醫師及研究人員將會花費30到45分鐘向潛在受試者說明研究內容。藉著相關醫師門診傳單或醫院公佈欄張貼之海報，經計畫主持人或協同主持人向有意願參與試驗之受試者解釋本試驗研究方法的性質與目的，及可能產生的危險與利益，並給予充分時間考慮決定是否加入本試驗。在未簽署受試者同意書之前，不會進入真正試驗

程序。

2. 試驗進行之步驟 (扼要描述)

潛在受試者接受招募並簽署知情同意書後，進入篩選程序，將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)，對其進行理學檢查及一般實驗室檢查 (含 B 肝、C 肝、HIV 感染)，若為女性受試者必須進行尿液驗孕 (有生育之可能性者)。簽署完同意書後 5 至 30 天內，確定符合納入條件者，測量其生命徵象、理學檢查及相關血液檢驗後，採皮下注射方式，施打一劑 TV005 疫苗或安慰劑 (Day 0)，觀察至少 30 分鐘後再次進行理學檢查與測量生命徵象，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。受試者將於 Day 8 及 14 返回接受評估與抽血進行一般實驗室及病毒血症檢查。之後，受試者將於 Day 28、56、72、180、360、720 及 1080 返回接受醫療評估，並釐清是否有疑似登革感染或發燒之疾病。

八、併用治療：

1. 允許併用之醫療處置：除下列禁止併用之醫療處置。

2. 禁止併用之醫療處置：其他試驗用藥、抗病毒藥物(可能含有抗登革熱病毒之效用)、接種試驗疫苗前後 30 天內施打已上市疫苗、接種試驗疫苗前 90 天內或試驗期間任何時候施打免疫球蛋白及/或任何血液製品等、長期服用 (定義超過 14 天) 免疫抑制劑藥物；以及使用皮質類固醇 (皮質類固醇包括大於等於 0.5 毫克/公斤/每日的 prednisone 或其相等劑量)。

九、統計分析

1. 療效/安全性評估所採用之統計方法：於注射疫苗後第 72 天 (Visit 6) 時，中和抗體效價 \geq 1:10 之比率。