

腸病毒A71型抗原標準品與檢驗封緘

左淳熙 鄧子華 許家銓 林美智 曾素香

衛生福利部食品藥物管理署研究檢驗組

摘要

腸病毒A71型(EV-A71)於1997年至1998年間曾在臺灣、馬來西亞、新加坡等亞洲國家引發大規模流行，臺灣至今仍有常態性的流行病例，根據衛生福利部疾病管制署監測資料顯示，EV-A71為導致重症與死亡的最主要型別，惟目前尚無治療EV-A71感染之特效藥物，治療方式以支持性療法為主，預防則以接種疫苗為主要手段。我國共有兩間疫苗廠自行研發EV-A71疫苗產品(B4亞型)，分別為安特羅生物科技股份有限公司與高端疫苗生物製劑股份有限公司，兩間疫苗廠皆於2023年陸續取得藥品許可證。衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)基於國家實驗室之角色，需及早建置該疫苗抗原含量所需之標準檢驗方法與對照標準品，故於2022年製備一批甲醛不活化之EV-A71 B4亞型原液作為候選抗原國家標準品，邀集國內外共5間實驗室進行共同標定試驗，確認檢驗方法與對照標準品皆符合需求。食藥署於同年首度受理「"高端"腸病毒71型疫苗」及「安拓伏腸病毒71型疫苗」檢驗封緘申請，於同年7月完成檢驗放行，截至2023年底，食藥署共檢驗封緘14批共23萬2,516劑國產腸病毒A71型疫苗，保護臺灣孩童免於腸病毒威脅。

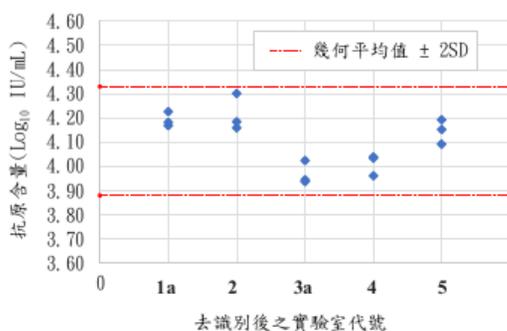
關鍵詞：腸病毒A71型疫苗、檢驗封緘

腸病毒71型(EV-A71)於1969年在美國加州首次被分離出，此後陸續在世界各地造成疫情。1997年至1998年間，EV-A71更是在臺灣、馬來西亞、新加坡等亞洲國家引發大規模流行，造成多起重症及死亡病例，至今仍常態性的流行於臺灣地區，根據衛生福利部疾病管制署(下稱疾管署)監測資料顯示，EV-A71仍為導致重症與死亡的最主要型別⁽¹⁾。EV-A71的感染症狀可能出現類似一般感冒的輕微症狀，典型之症狀為手足口病，及疱疹性咽峽炎。大多數患者會在數週內痊癒，但少數患者可能併發腦炎、心肌炎、肢體麻痺症候群等重症，甚至死亡。惟目前尚無治療EV-A71感染之特效藥

物，治療方式以支持性療法為主，包括退燒、止痛、補充水分及營養等。除了教育正確洗手、保持良好個人衛生習慣外，接種疫苗為預防EV-A71之主要手段，目前國際上完成臨床試驗之EV-A71疫苗之製造方法皆為不活化疫苗，係以細胞培養增殖病毒顆粒後，進行病毒不活化步驟以去除感染活性，再進一步製作成疫苗製劑。而不活化疫苗能否誘發足夠免疫保護力，其抗原含量則是一項重要關鍵⁽²⁾。

為配合國內腸病毒疫苗發展，衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)需及早建置檢測該疫苗抗原含量所需之標準檢驗方法與對照標準品，於2022年即製備一批甲醛不活化

之EV-A71 B4亞型原液作為候選抗原國家標準品，經確認分裝均勻度符合要求後，邀集國內外共5間實驗室進行共同標定試驗，以世界衛生組織(World Health Organization, WHO)腸病毒不活化疫苗參考標準品(code: 18/156)作為對照品，採用酵素免疫分析法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)標定此批候選標準品之抗原含量。參與標定研究之機構包括英國生物製劑標準品與管制國家實驗室(National Institute for Biological Standards and Control, NIBSC)、高端疫苗生物製劑股份有限公司、國光生物科技股份有限公司及國立成功大學。研究結果所得之數據平均，分別為4.19、4.22、3.97、4.01及4.15 Log IU/mL，幾何CV值為26%，此為無統一之校正標準下獲得之數值，顯示EV-A71候選抗原國家標準品在各實驗室之間具有再現性，綜合計算其幾何平均值為4.11 Log IU/mL。將15筆效價數據製成結果分布圖(圖一)，各數據亦皆在整體幾何平均值 ± 2 SD範圍內，因此採計所有效價數據，將幾何平均值以10作基數之指數計算後得到12,765 IU/mL。本批製備之病毒抗原國家標準品已做為食藥署封緘檢驗EV-A71疫苗之效價檢驗品質控制之用，亦對外供應，提供需求單位申請以作為國內腸病毒疫苗之研發、檢驗品質控管及相關學術研究之用，增加國內可得病毒標準品之管道。



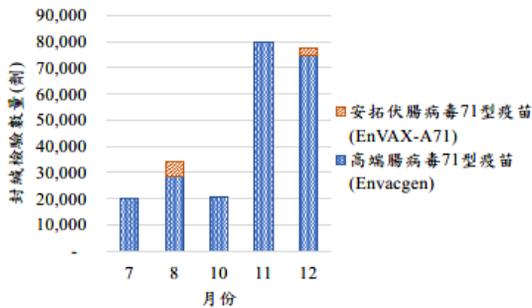
圖一、候選標準品國際共同標定結果與幾何平均值 ± 2 SD區間

我國於EV-A71疫苗之研發投入，最早於2008年由前衛生署疾病管制局(現疾管署)建立量產技術，並將產製技術技轉予國家衛生研究院進行臨床用疫苗生產。在完成第1期臨床試驗後，由國內疫苗廠商承接國衛院技術移轉，在累積足夠臨床試驗數據後，高端疫苗生物製劑股份有限公司與安特羅生物科技股份有限公司皆於2023年陸續取得食藥署新藥查驗登記通過核准。

依據藥事法⁽³⁾第74條及「生物藥品檢驗封緘作業辦法」⁽⁴⁾規定，生物藥品須進行逐批檢驗，食藥署於2023年5月至6月間陸續受理「“高端”腸病毒71型疫苗(Envacgen)」及「安拓伏腸病毒71型疫苗(EnVAX-A71)」首次檢驗封緘申請，這兩支疫苗皆屬於全病毒型不活化疫苗，適用滿2個月至未滿6歲幼兒(表一)，根據血清抗體的體外試驗，皆對EV-A71的B5及C4亞型具備交叉保護力。食藥署根據查驗登記資料對這兩支EV-A71疫苗進行檢驗，包含安全性、抗原含量、效價及鋁含量等至少10項試驗項目，於同年7月完成檢驗後放行首批「“高端”腸病毒71型疫苗(Envacgen)」2

表一、國內核准上市之兩支腸病毒疫苗產品資訊節錄

	“高端”腸病毒71型疫苗	安拓伏腸病毒71型疫苗
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。	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。
用法及用量	以肌肉注射的方式將0.5 mL “高端” 腸病毒71型疫苗(Envacgen)注射至手臂或大腿外側，共兩劑，兩劑間隔56天。接種第一劑時未滿2歲之嬰幼兒，建議於第一劑後一年接種追加劑。	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。



圖二、2023年各月份腸病毒疫苗檢驗封緘數量趨勢

萬123劑，同年8月則完成「安拓伏腸病毒71型疫苗(EnVAX-A7)」首次檢驗放行，2批共6,041劑。適逢國內腸病毒流行期而施打踴躍，一度出現供不應求之情況，食藥署全力配合進行檢驗封緘作業，完成文件審查及檢驗合格後即放行，以滿足民眾接種之需求，後續於10月至12月放行10批「"高端"腸病毒71型疫苗(Envacgen)」及1批「安拓伏腸病毒71型疫苗(EnVAX-A71)」。截至2023年底，共檢驗封緘

14批共23萬2516劑國產EV-A71腸病毒疫苗(圖二)，食藥署會持續進行品質監控，為國人預防接種安全把關，保護臺灣孩童免於腸病毒威脅。

參考文獻

1. Chen, S.C., Chang, H.L., Yan, T.R., Cheng, Y.T., and *et al.* (2007). An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus 71 infection in Taiwan. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77(1), 188-191.
2. Lin, J.Y., Kung, Y.A., & Shih, S.R. (2019). Antivirals and vaccines for Enterovirus A71. *Journal of Biomedical Science*, 26, 1-10.
3. 總統府公報。2018。藥事法。107.01.31總統華總一義字第10700009771號令。
4. 衛生福利部。2015。生物藥品檢驗封緘作業辦法。104.07.15部授食字第1041202578號令。

The Preparation of National Standard and Batch Release of Enterovirus A71 Vaccine

CHUN-HSI TSO, TZU-HUA TENG, JIA-CHUAN HSU, MEI-CHIH LIN AND SU-HSIANG TSENG

Division of Research and Analysis, TFDA, MOHW

ABSTRACT

During 1997-1998, enterovirus A71 (EV-A71) caused several major outbreaks in Asian countries including Taiwan, Malaysia, and Singapore. Taiwan continues to experience regular number of cases, with EV-A71 being the dominant strain leading to severe illness and fatalities. Currently, Devoid of specific antiviral treatment, supportive therapy remains the only approach. Vaccination is the primary preventive measure while two domestic vaccine manufacturers, Medigen Vaccine Biologics Corporation and Enimmune corporation produced EV-A71 vaccines (B4 subtype) in Taiwan. These vaccines received drug licenses in 2023. To ensure the quality, the Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) prepared a batch of formalin-inactivated EV-A71 B4 subtype as a candidate national standard, and conducted a collaborative study with five domestic and international laboratories as well. In 2022, TFDA received batch release applications for Envacgen and EnVAX-A71, produced by Medigen Vaccine Biologics Corporation and Enimmune corporation, respectively. After completion of test in July, the vaccines were released for use, coinciding with the peak enterovirus season in Taiwan. By the end of 2023, TFDA has released 14 batches totaling 232,516 doses of domestically produced EV-A71 vaccines, and thus safeguarded Taiwanese children from the threat of enterovirus infections.

Key words: enterovirus A71 vaccine, batch release