

# 新藥介紹：DTaP-IPV-HB-Hib (Hexaxim<sup>®</sup>)

國泰總院 藥劑科 陳和駿/林欣玫 藥師

## 一、前言

Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗，是一個五合一疫苗與 B 型肝炎疫苗的合併疫苗。在我國，為因應 2017 年 B 肝疫苗國際缺貨，暫以 Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗取代嬰幼兒應接種之第 3 劑 B 型肝炎疫苗及五合一疫苗，因此，國內已相關有使用經驗。

本文將介紹本院新進的 DTaP-IPV-HB-Hib (Hexaxim<sup>®</sup>)哈多星六合一疫苗。

## 二、成份

DTaP-IPV-HB-Hib (Hexaxim<sup>®</sup>)哈多星六合一疫苗，為預填注射器，內含 0.5 ml 懸浮液，其成份包含如下：(1) Diphtheria Toxoid(白喉類毒素)，不少於 20 IU。(2) Tetanus Toxoid(破傷風類毒素)，不少於 40 IU。(3) Bordetella pertussis antigens(百日咳桿菌抗原)\_ Pertussis Toxoid(百日咳類毒素)為 25 µg、Filamentous Haemagglutinin(絲狀血球凝集素)為 25 µg。(4) Poliovirus\_Inactivated(小兒麻痺病毒\_去活化)：第 1 型(Mahoney)為 40 抗原單位、第 2 型(MEF-1)為 8 抗原單位、第 3 型(Saukett)為 32 抗原單位。(5) Hepatitis B surface antigen(B 型肝炎表面抗原)為 10 µg。(6) Haemophilus influenzae type b polysaccharide\_Haemophilus influenzae(b 型嗜血桿菌多醣體)為 12 µg，接合於破傷風蛋白<sup>1</sup>。

## 三、治療用途

Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗適用於出生 6 週以上之嬰兒及幼兒的基礎接種和追加接種，以預防白喉、破傷風、百日咳、B 型肝炎、小兒麻痺及 b 型嗜血桿菌(Hib)所導致的侵襲

性疾病。

## 四、作用機轉

Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗包含白喉、破傷風、百日咳抗原毒素、B 型肝炎表面抗原、去活化小兒麻痺病毒和 b 型嗜血桿菌接合疫苗，藉由誘發嬰幼兒體內抗體生成，使六類抗體濃度維持高於認可的保護濃度或抗體閾值。

## 五、藥效學

Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗免疫原性(immunogenicity)研究中，疫苗血清保護效力是依據血清保護率(seroprotection rate)，或血清轉換率(seroconversion rate)，本藥品六類成份的疫苗血清保護效力定義如下：(1)抗白喉：抗體閾值 $\geq 0.01$  IU/mL。(2)抗破傷風：抗體閾值 $\geq 0.01$  IU/mL。(3)抗百日咳類毒素：相較於接種前的濃度至少增加 4 倍，或接種後的濃度必須 $\geq 8$  EU/mL。(4)抗小兒麻痺病毒第 1、2、3 型：給予定量病毒，檢體稀釋超過 8 倍以上才出現病毒感染。(5)抗 B 型肝炎表面抗原：抗體閾值： $\geq 10$  mIU/mL。(6)抗 Hib 多醣體：抗體閾值 $\geq 1.0$  µg/mL<sup>1</sup>。

在疫苗保護力方面，新生兒完成基礎接種 1 個月後的五類保護力(不包含 B 型肝炎)：接種 2 劑(第 3/5 個月)能夠到達 71.5~100%保護力，接種 3 劑(第 2/4/6 個月)能夠到達 96.0~100%保護力。再給追加劑 1 個月後的五類保護力：接種 2 劑以及出生第 11~12 個月追加劑能夠到達 93.5~100%保護力；接種 3 劑基礎疫苗以及出生第二年追加劑能夠到達 96.2~100%保護力<sup>1</sup>。

在疫苗持續性方面，統計資料顯示新生兒於 4.5 歲時(學齡前)仍有保護力，其中出生

時未接種 B 型肝炎疫苗的保護力有 73.3%，而出生時有接種 B 型肝炎疫苗的保護力有 96.1%；另外統計資料顯示疫苗能誘發嬰兒持續性的免疫記憶<sup>1</sup>。

## 六、劑量及用法

新生兒出生 6 週齡即可開始施打 Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗，建議接種基礎疫苗 3 劑，每劑間至少間隔 4 週；追加疫苗 1 劑，與最後一劑基礎疫苗至少間隔 6 個月。

考量到新生兒 B 型肝炎預防接種時程，若出生時有接種第 1、2 劑 B 型肝炎疫苗，則 Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一基礎疫苗接種，可視為從 6 週齡起的 B 型肝炎疫苗補充劑量，預防作用相當於第 3 劑的 B 型肝炎疫苗。

對於先前已完成前三劑五合一疫苗 (DTaP-IPV/Hib) 的新生兒，於 15 到 18 週齡可選擇給予五合一追加疫苗或是此 Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一追加疫苗。

給藥方式應以肌肉注射方式(IM)進行接種。建議注射部位為大腿上部的前外側(優先選擇)，或較大兒童(年齡大約 15 個月以上)可接種於三角肌。

當考慮與其他疫苗同時接種時，應分開注射於不同部位。哈多星六合一疫苗可以和肺炎鏈球菌多醣體結合疫苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹混合疫苗(MMR)、輪狀病毒疫苗、流行性腦脊髓膜炎疫苗 (meningococcal C conjugate vaccine 或 meningococcal group A、C、W-135、Y conjugate vaccine) 同時接種，因其個別抗原的抗體反應未見臨床相關干擾。但哈多星六合一疫苗和水痘疫苗的抗體反應有可能產生臨床相關干擾，因此這些疫苗不應同時接種。

此藥品應冷藏保存(2°C-8°C)，不可冷凍。連同外盒一起儲存以避免光照。根據穩定性數據顯示，疫苗成分在不超過 25°C 的情況下可維持穩定達 72 小時。

## 七、懷孕與授乳

無相關資料。

## 八、臨床治療地位

Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗自 2012 首次上市以來全球已有 10 年的施打歷史，統計至 2023 年 4 月止已有超過 25 項臨床試驗包含 7200 以上的嬰兒施打紀錄<sup>4</sup>。

根據我國衛生福利部疾病管制署公告之現行兒童疫苗接種時程，五合一疫苗(DTaP-Hib-IPV)，應於出生滿 2 個月、4 個月與 6 個月施打基礎疫苗，於出生滿 1 年 6 個月追加一劑，另外，滿 5 歲至入國小前，應施打一劑白喉破傷風非細胞性百日咳及不活化小兒麻痺混合疫苗(DTaP-IPV)。而 B 型肝炎疫苗應於出生 24 小時內給予第 1 劑，於出生滿 1 個月與 6 個月施打第 2、3 劑。若孕婦於妊娠第 12 週或第 1 次產檢結果若為 B 型肝炎表面抗原陽性者，其所生之嬰兒不論其出生體重亦或早產都應於出生 24 小時內給予 B 型肝炎疫苗，但體重滿 2,000 公克或出生滿 1 個月後，仍需依時程接種 3 劑 B 型肝炎疫苗，而出生接種劑次不列入計算<sup>2</sup>。

Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗基礎疫苗作為合併疫苗的效力，如同五合一疫苗外，能夠提供等同於第 2、3 劑的 B 型肝炎疫苗，可以減少新生兒打針次數，減少負擔。

## 九、臨床研究

Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗在出生第 2、4、6 個月基礎劑與 12-24 個月追加劑的接種時程下，總計有六個國家臨床試驗，包含墨西哥、秘魯、阿根廷、泰國、哥倫比亞與哥斯大黎加，結果皆顯示六合一疫苗的六類保護力包含血清保護率、血清轉換率不劣於該臨床試驗設計的的對照組<sup>4</sup>。

有關特殊族群的研究，一篇關於低出生體重與早產兒施打六合一或五合一疫苗的系統性回顧資料，收集了 4 項只有六合一疫苗

與 4 項有五和六合一的相關文獻<sup>5</sup>。在血清保護效力方面，其中一項資料次族群分析顯示在第 3 劑給藥一個月後，懷孕週數小於 30 週的早產兒對於抗 B 型肝炎保護力 100%，31 至 33 週的早產兒 83.3%，大於 37 週的早產兒 95.2%；在追加劑給藥一個月後，懷孕週數小於 30 週的早產兒對於抗 B 型肝炎保護力 100%，31 至 33 週的早產兒 78.3%，大於 37 週的早產兒 98.5%。還有另一項次族群分析資料，顯示極低出生體重(體重小於 1500 克)與低出生體重(體重 1500 至 2000 克)在給予第三劑給藥一個月後與追加劑給藥一個月後，血清保護效力，除了抗 Hib 多醣體外(65.4%比 80.8%)，皆無顯著差異<sup>5</sup>。

在安全性方面，一篇文獻顯示體重小於 2000 克的新生兒，第一次給予六合一疫苗，至少發生一次嚴重不良反應的有 20.1%(34/169)，且嚴重不良反應新生兒多數有感染疾病，有兩個新生兒死亡，一個可能與施打疫苗相關。局部不良反應，在極低出生體重(體重小於 1500 克)相較於低出生體重(體重 1500 至 2000 克)的族群發生率低(29.8%比 51.8%)；全身性不良反應，除了過敏反應(26.2%比 51.8%)，無顯著差異<sup>5</sup>。

## 十、藥物安全性

本藥品的臨床試驗和上市後不良反應統計分析，發生的不良反應包含：發燒、過敏反應、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、厭食、哭鬧、嘔吐、腹瀉、皮疹；而較嚴重的不良反應可能出現過敏性休克、注射部位硬塊、結節、廣泛性肢體腫脹、伴隨或不伴隨發燒之痙攣或低張力反應與低張力-低反應發作。另外極度早產的嬰兒(妊娠≤28 週)族群在給予疫苗後，曾有發生呼吸暫停的相關報告<sup>6</sup>。

本藥品的各成份疫苗本身可能發生的不良反應方面：接種含有破傷風類毒素的疫苗後，曾有出現臂神經炎和格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)之報告；接種含有 B 型肝炎抗原疫苗後，曾有出現周邊神經病變(多發性神經根神經炎、面部麻痺)、視神經炎、中樞神經系統脫髓鞘疾病(多發性硬化症)之

報告；接種含有 b 型嗜血桿菌的疫苗後可能造成 1 隻或 2 隻下肢水腫反應，接種後的最初數小時內發生但在 24 小時內會自動消退且無後遺症<sup>1</sup>。

## 十一、院內同類藥比較

相較於公費五合一疫苗(DTaP-Hib-IPV)的比較，列於表一。

## 十二、結語

新生兒疫苗接種疫苗種類繁多，多合一疫苗能夠增加疫苗接種的順從性與減少打針的次數。Hexaxim<sup>®</sup>哈多星六合一疫苗在國內已有 5 年以上的使用經驗，且預填注射劑型能簡化操作的難度與減少錯誤施打的風險。目前無健保給付為自費品項，可以作為新生兒疫苗接種的一個選擇。

## 十三、參考文獻

1. 廠商資料：Hexaxim(R) IM injection, Diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inactivated) and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine SANOFI, 歐洲, 2020/9/24.
2. 現行兒童預防接種時程表(10805 版)。台灣衛生福利部疾病管制署。民 113 年 3 月 20 日，取自：<http://at.cdc.gov.tw/988Wyu>
3. 預防接種紀要(11303 版)。台灣衛生福利部疾病管制署。民 113 年 3 月 20 日，取自：<http://at.cdc.gov.tw/EgF0k3>
4. Boissard F, Manson C, Serradell L, Macina D. DTaP-IPV-HB-Hib vaccine (Hexaxim): an update 10 years after first licensure. Expert Rev Vaccines. 2023 Jan-Dec;22(1):1196-1213.
5. Knuf M, Charkaluk ML, The Nguyen PN, et al. Penta- and hexavalent vaccination of extremely and very-to-moderate preterm infants born at less than 34 weeks and/or under

1500 g: A systematic literature review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2023 Dec 31;19(1):2191575.

6. Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, And Polio Vaccine. In: Merative™ Micromedex® Alternative Medicine (electronic version). Merative, Ann Arbor, Michigan, USA. [cited 2024 Mar 15]. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.libproxy.cgh.org.tw:8443/>.

表一、院內類似藥物比較

學名	Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis, Inactivated Poliomyelitis Virus, Hepatitis B surface antigen, and Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine	Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis, Inactivated Poliomyelitis, and Haemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine
商品名	Hexaxim <sup>®</sup>	Infanrix <sup>®</sup>
含量/劑型	破傷風類毒素至少 40 IU 白喉類毒素至少 20 IU 非細胞型百日咳抗原： 百日咳類毒素 25 µg 絲狀血凝素 25 µg 小兒麻痺病毒第一/二/三型： 40/ 8/ 32 抗原單位 b 型嗜血桿菌多醣體 (Hib) 12 µg B 型肝炎表面抗原 10 µg 為 0.5 毫升懸浮液，預充針筒(pre-filled syringe)	破傷風類毒素至少 40 IU 白喉類毒素至少 30 IU 非細胞型百日咳抗原： 百日咳類毒素 25 µg 絲狀血凝素 25 µg 小兒麻痺病毒第一/二/三型： 40/ 8/ 32 抗原單位 b 型嗜血桿菌多醣體 (Hib) 10 µg 為 0.5 毫升懸浮液，玻璃小瓶裝(vial)
適應症 (衛福部)	適用於出生 6 週以上之嬰幼兒，以預防白喉、破傷風、百日咳、B 型肝炎、小兒麻痺及 b 型嗜血桿菌。	適用於出生 2 個月以上嬰幼兒，以預防白喉、百日咳、破傷風、小兒麻痺及 b 型嗜血桿菌。
用法	基礎接種	6 週大時開始接種 3 劑(至少間隔 4 週)
	追加接種	2-6 個月大時開始接種 3 劑(至少間隔 4 週) 與最後 1 劑基礎接種至少間隔 6 個月
副作用	注射部位反應 (疼痛、紅斑/發紅、腫脹)、發燒、食慾不振、易怒、嗜睡	
優缺點	<ol style="list-style-type: none"> <li>六合一疫苗減少新生兒疫苗施打次數，增加施打的順從性。</li> <li>預充填劑型,臨床使用更方便且降低感染與 medical error 機率。</li> <li>為自費品項。</li> </ol>	非預充填劑型, 感染與 medical error 機率較高。