

新藥介紹：

Diphtheria, Tetanus and acellular Pertussis Vaccine (Boostrix[®])

新竹國泰 藥劑科 楊光浚 藥師

一、前言

白喉是由革蘭氏陽性桿菌白喉棒狀桿菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 引起的傳染病，人類被認為是已知白喉桿菌的唯一宿主。一旦懷疑可能是白喉，採檢後無須等待細菌檢驗確定，即立刻給予抗毒素與抗生素 erythromycin 及 penicillin 其一混合使用，通常肌肉注射即可，而預防白喉最有效之方法是疫苗接種^{1,2}。

破傷風為由產毒厭氧菌破傷風梭菌 (*Clostridium tetani*) 引起的神經系統疾病，“牙關緊閉”為要特徵之一，病人的上下顎和頸部會因肌肉攣縮而感到疼痛，身軀有時亦會受影響，一旦影響幫助呼吸的肌肉組織，可令病人迅速死亡。若無法確定過去接種破傷風疫苗記錄的病人，在治療時亦須接種疫苗。由於破傷風梭菌孢子無法從環境中消除，因此接種疫苗以及正確護理傷口對於預防破傷風至關重要³。

百日咳也稱為“哮咳”，是由百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*) 引起的高傳染性急性呼吸道疾病。且人類是唯一已知的宿主。診斷為百日咳且在咳嗽發作後三週內就診的病人，具有高傳染力，預防百日咳的方式包括隔離已知或疑似百日咳病人及接種疫苗。本文將介紹院新引進預防白喉、破傷風及百日咳之疫苗 Boostrix[®]^{4,5}。

二、成份

本疫苗為混濁的白色懸浮注射液。存放時會觀察到白色沈澱物與透明無色的上清液。一劑疫苗為 0.5ml，含有白喉類毒素 (Diphtheria toxoid) 至少 2 個國際單位 (IU) (2.5 Lf)、破傷風類毒素 (Tetanus toxoid) 至少 20 個國際單位 (IU) (5 Lf)、百日咳類毒素 (Pertussis toxoid) 18mcg、絲狀血凝 (Filamentous haemagglutinin) 18 mcg、百日咳外膜蛋白 (Pertactin) 2.5mcg，皆吸附於氫氧化鋁水合物 Al(OH)₃ (0.3 mg Al³⁺) 及磷酸鋁 AlPO₄ (0.2 mg Al³⁺)。商品名為 Boostrix[®]，中文藥名為補施追疫苗⁷。

三、治療用途

Boostrix[®] 適用於四歲 (含) 以上者之追加疫苗接種，以預防白喉、破傷風及百日咳⁷。

四、作用機轉

白喉與破傷風類毒素可降低患病的風險，並誘導產生中和抗體，給予接種者至少 10 年的保護力，即使染病也僅造成輕度病症。非細胞性百日咳疫苗成分可保護接種者免受百日咳博德特氏菌的侵害。但對於百日咳免疫的確切作用機制尚不清楚⁸。

五、藥物動力學

此疫苗產生免疫起始時間為一個月，非

細胞性百日咳疫苗在隔月施打 2 至 3 劑，經過至少 16 個月後，血清仍可測得百日咳毒素抗體，對於白喉與破傷風的保護力可維持 10 年⁹。

六、劑量及用法

Boostrix[®]的建議施打劑量為單劑 0.5ml，適用於肌肉深部注射，並以三角肌為優先注射部位⁷。

七、懷孕與授乳

目前缺乏足夠的人體實驗證據。目前動物研究並未發現本疫苗會對雌性生育力以及懷孕、胚胎/胎兒發育、生產或出生後發育造成直接或間接的有害影響。根據一項對孕婦於第三孕期投予 Boostrix[®] 之前瞻性觀察研究 (793 例懷孕結果) 的安全性資料，以及針對暴露於 Boostrix[®] 或 Boostrix[®] Polio (dTpa-IPV 疫苗) 之孕婦所進行之上市後監視的資料，在懷孕或胎兒/新生兒健康狀態方面皆未發現任何疫苗相關不良影響。可考慮在第三孕期使用 Boostrix[®]；目前並無在第一及第二孕期使用 Boostrix[®] 之前瞻性臨床研究的人體研究資料可供參考。有限的資料顯示，母親若於懷孕期間接種 Boostrix[®]，母體抗體可能會降低其所生下之嬰兒對某些疫苗產生免疫反應的程度。目前並不確知此觀察結果的臨床關聯性。只有在潛在效益超越對胎兒的潛在危險時，才可在懷孕期間使用 Boostrix[®]。

目前不清楚 Boostrix[®] 是否會分泌至人類母乳中，故無法評估授乳期間使用 Boostrix[®] 的安全性。只有當潛在效益大於潛在危險時，才可在授乳期間使用 Boostrix[®]。

八、臨床治療地位

減量破傷風白喉非細胞性百日咳疫苗 (Tdap) 主要做為青少年或成人的加強劑或補打，可增加對破傷風、白喉及百日咳的免疫力；不但能降低患病率，也可以減少傳染給幼童的機會，防止重症產生目前國內外還沒有接種第二劑 Tdap 疫苗的建議。對孕婦而言，

不論過去是否接種過破傷風、減量白喉混合疫苗 (Td) 或減量破傷風白喉非細胞性百日咳混合疫苗 (Tdap)，應於每次懷孕時接種 1 劑 Tdap 疫苗，於任何孕期都可以接種。本次介紹的疫苗 Boostrix[®] 屬於 Tdap，在台灣作為四歲(含)以上國人的追加疫苗接種，用於預防白喉、破傷風及百日咳感染⁶。

與它同類疫苗 Adacel[®] 相比，Boostrix[®] 屬於預填充型疫苗，不需再另外抽出來注射，可降低汙染風險；研究也顯示 Boostrix[®] 的保護力與效果持續時間更佳。

九、臨床研究

一篇關於 Boostrix[®] 的重要試驗，為一個觀察者單盲前瞻性試驗 (NCT00346073)，主要在評估 Boostrix[®] 疫苗對成人的有效性與安全性。

該試驗中作者 Mark Blatter 等人將試驗者以 2:1 的比例隨機分派成兩組，個別接種 Boostrix[®] 與 Adacel[®] 疫苗，共有 2284 名年齡在 19-64 歲之間的健康美國成年人在美國 46 個中心執行試驗，在疫苗接種前及接種後 1 個月採集血樣，並評估接種疫苗後 15 天的疫苗反應原性根據結果，接種 Boostrix[®] 與 Adacel[®] 後在 >98% 的受試者中皆顯示對白喉及破傷風類毒素產生相當的血清保護抗體濃度 (≥ 0.1 IU/mL)。而 Boostrix[®] 疫苗的百日咳成分被證明具有免疫原性。在 Boostrix[®] 組成人中發現其百日咳類毒素 (PT)、絲狀血凝素 (FHA) 和百日咳外膜蛋白 (PRN) 的追補反應率分別為 77.2%、96.9% 和 93.2%，而 Adacel[®] 組則分別 47.1%、94.0% 和 91.7%。兩組在白喉與破傷風血清抗體保護率上相當，在百日咳的 FHA 與 PRN 追補反應率上亦皆有達到目標值 ($\geq 80\%$)。雖然 PT 並沒有達到目標值，但追補反應率上 Boostrix[®] 為 77.2%，高於 Adacel[®] 的 47.1%，但此差異的臨床重要性並不清楚。作者也比較了成人接種單劑量 Boostrix[®] 疫苗與初級接種三劑 Infanrix[®] 的嬰兒對百日咳的保護力，其效力以抗百日咳抗體的幾何平均濃度 (GMCs) 表示。結果顯示，成人接種 Boostrix[®] 疫苗的抗百日咳抗體 GMCs 大於初級接種三劑 Infanrix[®] 的嬰兒。在

性別的次族群分析中顯示，男性的所有抗體 GMCs 皆高於女性，且兩組中都有相同的趨勢；而年齡的次族群分析中顯示，兩組均顯示疫苗的免疫效力皆會隨年齡增長而下降。在安全性方面，兩疫苗在試驗中皆展現良好的耐受性。注射部位反應（疼痛、發紅和腫脹）和發燒($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)在 Adacel[®] 接受者的發生率高於 Boostrix[®] 接受者 ($p < 0.05$)，而在 3 級疲勞（會阻礙日常活動）則相反，Boostrix[®] 接受者 (2.5%) 顯著高於 Adacel[®] 的接種者 (1.2%, $p < 0.05$)¹⁰。

十、藥物安全性

常見副作用：注射部位疼痛(青少年/兒童 75.3%~77.8%；成人 21.5%~87.6%)、胃腸道症狀(兒童 26%；成人 7.6%~15.9%)、疲勞(兒童 30.2%~37%；成人 12.5%~30%)、頭痛(青少年 / 兒童 43.1%~43.7%；成人 11.5%~53.2%)。

嚴重副作用：過敏(上市後有案例，比例不明)、癲癇(後有案例，比例不明)⁷。

十一、院內同類藥比較

Boostrix[®] 與 Adacel[®] 比較於表一。

十二、結語

Boostrix[®] 疫苗在台灣可用於 4 歲以上的成人施打，其中也包括孩童及孕婦，而且該疫苗是預填充劑型，在接種上較為便利與安全，雖然台灣目前只提供自費施打，但該疫苗的效果及安全性都具有充分實證。

十三、參考文獻

1. Luis F Barroso, MD P Samuel Pegram, MD, FACP Epidemiology and pathophysiology of diphtheria In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021 Retrieved

from : <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/09/2021).

2. 衛生福利部疾病管制署 白喉疾病介紹 (Revised 2018/12) Available from URL: <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/8S3Pa1EbfmboAdmSYYILNQ> As accessed 12/09/ 2021.
3. Louise Thwaites, MD Tetanus In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021 Retrieved from: <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/09/2021).
4. Paul Cornia, MD Pertussis infection in adolescents and adults: Treatment and prevention uation and diagnosis In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021 Retrieved from: <http://www.uptodate.com/contents/search/> (cited: 12/09/2021).
5. 衛生福利部疾病管制署 百日咳疾病介紹 (Revised 2018/12) Available from URL : <https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/nE7gtdlnvDmBx00FwsJd2Q> As accessed 12/09/ 2021.
6. 衛生福利部疾病管制署 破傷風、白喉、百日咳相關疫苗簡介 (Revised 2019/03) Available from URL: : https://www.cdc.gov.tw/Category/Page/MXy9TPGNNXMS_rzotG7xzQ As accessed 12/09/ 2021.
7. 廠商資料 Boostrix[®] Diphtheria toxoid1 not less than 2 International Units (IU) (2.5 Lf) Tetanus toxoid1 not less than 20 International Units (IU) (5 Lf) Bordetella pertussis antigens Pertussis toxoid1 8 micrograms Filamentous Haemagglutinin1 8 micrograms Pertactin1 2.5 micrograms 1 adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (Al(OH)₃) 0.3 milligrams Al³⁺ and aluminium phosphate

- (AlPO₄) 0.2 milligrams Al³⁺ 肌肉注射劑 :
GlaxoSmithKline Biologicals S.A Rue de
l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium
2016
8. Product Information: Boostrix® 5 Lf of tetanus toxoid, 2.5 Lf of diphtheria toxoid, 8 mcg of inactivated PT, 8 mcg of FHA, and 2.5 mcg of pertactin, aluminum hydroxide as adjuvant (not more than 0.39 mg aluminum by assay), 4.5 mg of sodium chloride, ≤100 mcg of residual formaldehyde, ≤100 mcg of polysorbate 80, Vaccin, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium, 2011
 9. Boostrix In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (cited: 12/26/2021).
 10. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. *Vaccine*. 2009 Jan 29;27(5):765-72.
 11. Decker MD, Greenberg DP, Johnson DR, Pool V. Randomized study of immune responses to two Tdap vaccines among adolescents primed with DTaP and comparison with results among adolescents primed with DTwP. *Vaccine*. 2019 Aug 14;37(35):5003-5008.
 12. Plosker GL. Combined, reduced-antigen content tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Boostrix): a review of its use as a single-dose booster immunization in individuals aged 10-64 years in the US. *BioDrugs*. 2009;23(4):253-67.
 13. McCormack PL. Reduced-antigen, combined diphtheria, tetanus and acellular pertussis vaccine, adsorbed (Boostrix®): a review of its properties and use as a single-dose booster immunization. *Drugs*. 2012 Sep 10;72(13):1765-91.
 14. Southern J, Andrews N, Burrage M, Miller E. Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers. *Vaccine*. 2005 May 31;23(29):3829-35.
 15. Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, et al. Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2020 Feb 18;38(8):2095-2104.

表一、院內類似藥物比較

學名	Diphtheria, tetanus and pertussis(acellular, component)vaccine (adsorbed,reduced antigen(s) content)	Diphtheria, tetanus and pertussis(acellular, component)vaccine (adsorbed,reduced antigen(s) content)
商品名	Boostrix [®]	Adacel [®]
含量/劑型	白喉類毒至少 2 個國際單位 (IU)(2.5Lf) 破傷風類毒至少 20 個國際單位(IU)(5Lf) 百日咳球桿菌抗原: 百日咳類毒 8 mcg 絲狀血凝素 8 mcg 百日咳外膜蛋白 2.5 mcg 吸附於氫氧化鋁水合物 (Al(OH)3) 0.3 mcg Al3+及磷酸鋁(AIPO4)0.2 mcg Al3+ 0.5 毫升，預充針筒	破傷風類毒素 (tetanus toxoid) 5 Lf 白喉類毒素 (diphtheria toxoid) 2 Lf 非細胞型百日咳 (component pertussis) : 百日咳類毒素 (PT) 2.5 mcg 絲狀血凝素 (FHA) 5 mcg 百日咳外膜蛋白 (PRN) 3 mcg 纖毛凝集原 2+3 (FIM) 5 mcg 磷酸鋁 (佐劑) 1.5 mcg 二苯氧基乙醇 (2-phenoxyethanol) 0.6% (v/v) 製造過程殘留物: 甲醛 (formaldehyde) 及 戊二醛 (glutaraldehyde) 有微量存在 單一劑量 0.5 毫升，玻璃小瓶裝
適應症 (衛福部)	適用於四歲以上者之追加疫苗接種，以預防白喉、破傷風及百日咳。	適用於 4 歲(含)以上之追加疫苗接種，以預防白喉、破傷風、百日咳。
用法	一次注射一劑 (0.5 毫升) 用於肌肉深部注射，並以三角肌為優先注射部位	一次注射一劑 (0.5 毫升) 以肌肉注射方式接種。三角肌是較佳的接種部位。
副作用	注射部位反應(包括疼痛、發紅、腫脹)、疲勞、不適、頭痛	注射部位反應(疼痛、紅斑/發紅、腫脹)、疲倦、頭痛、肌痛、腹瀉
優缺點	1. 本疫苗目前為國內仿單唯一有於第三孕期接 Boostrix/Boostrix Polio 之母親所生下的 3 個月大以下之嬰兒中的抗百日咳 VE。 2. 抗體濃度與抗體陽轉率較高,且研究顯示保護力較持久。 3. 預充填劑型,臨床使用更方便且降低感染與 medical error 機率。	1. 無孕婦相關之安全性資訊 2. 非預充填劑型, 感染與 medical error 機率較高