

# 必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗

## Bexsero Meningococcal Group B Vaccine

衛部菌疫輸字第 001150 號

### 產品說明

B 型腦膜炎雙球菌複合疫苗(重組吸附性)

### 配方與含量

注射用懸浮液

1 劑(0.5 毫升)含有：

重組 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NHBA 融合蛋白 <sup>1,2,3</sup>	50 微克
重組 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NadA 蛋白 <sup>1,2,3</sup>	50 微克
重組 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 fHbp 融合蛋白 <sup>1,2,3</sup>	50 微克
B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 NZ98/254 株外膜囊(OMV)，計量標準為含有 PorA P1.4 之蛋白質的總量 <sup>2</sup>	25 微克

<sup>1</sup>利用重組DNA技術在*E. coli*細胞中製造而得

<sup>2</sup>吸附於氫氧化鋁(0.5 毫克 Al<sup>3+</sup>)

<sup>3</sup>NHBA (奈瑟氏肝素結合抗原)、NadA (奈瑟氏黏附蛋白 A)、fHbp (H 因子結合蛋白)

本疫苗為白色並帶有乳白色光彩的液態懸浮液。

### 賦形劑

氯化鈉、組胺酸、蔗糖、注射用水

### 殘留物質

Kanamycin (製程初期會使用 kanamycin，但在製程後期便會去除。如果還有殘留，kanamycin 在疫苗成品中的含量也不會超過每劑 0.01 微克)

### 臨床相關資訊

#### 適應症

適用於 2 個月以上兒童及成人之主動免疫接種，以預防 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引起的侵入性腦膜炎雙球菌疾病。(參見「藥效學作用」中關於預防特定 B 型菌株方面的資訊)。

說明：

Bexsero 的核准是基於施打疫苗後針對特殊菌株的免疫反應(serum bactericidal activity)，其對於其他多種不同菌株的 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌的疫苗效果尚未確認，施打 Bexsero 應考量不同區域流行的 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌菌株。Bexsero 應遵照官方建議使用。

## 劑量與用法

本藥須由醫師處方使用。

## 劑量

第一劑的施打年齡	基礎免疫接種	施打基礎劑的間隔時間	追加劑
嬰兒， 2 至 5 個月大 <sup>a</sup>	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 2 個月	是，應於第 12 到 15 個月大時施打一劑，且基礎系列與追加劑之間應間隔至少 6 個月 <sup>b,c</sup>
	3 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 1 個月	
嬰兒， 6 至 11 個月大	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 2 個月	是，應於出生後第二年施打一劑，且基礎系列與追加劑之間應間隔至少 2 個月 <sup>b</sup>
兒童， 12 至 23 個月大	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 2 個月	是，應施打一劑，且基礎系列與追加劑之間應間隔 12 至 23 個月 <sup>b</sup>
兒童， 2 至 10 歲	2 劑， 每劑 0.5 毫升	不少於 1 個月	依據官方的建議，有暴露於腦膜炎雙球菌疾病之持續風險的人應考慮施打一劑追加劑 <sup>b</sup>
青少年(11 歲以上) 與成人*			

<sup>a</sup> Bexsero 用於未滿 8 週大之嬰兒的安全性與預防效果尚未確立。目前並無任何相關資料。

<sup>b</sup> 參見「藥效學作用」。

<sup>c</sup> 追加劑施打不應晚於 24 個月大之後。

\* Bexsero 用於 50 歲以上者的安全性與預防效果尚未確立。

## 給藥方式

本疫苗應以深部肌肉注射的方式給藥，最好注射在嬰兒的大腿前外側或年紀較大者的上臂三角肌區域。

切勿以靜脈注射、皮下注射、或皮內注射方式施打。

若同時施打多種疫苗，應施打於不同的注射部位。不可將 Bexsero 與其他疫苗混合於同一個注射針筒內。

關於施打 Bexsero 前的操作指示，請參見「使用與操作」。

## 禁忌

對「配方與含量」及「賦形劑」段落中所列的活性成分或任何賦形劑過敏者。

## 警語及注意事項

和其他疫苗一樣，對患有急性嚴重發燒性疾病的病人，應延後接種 Bexsero。不過，並不須因出現輕微的感染現象(如感冒)而延後接種疫苗。

切勿以血管內注射、皮下注射或皮內注射的方式施打本疫苗。

和所有的注射用疫苗一樣，應隨時備妥適當的醫療與監控措施，以防萬一於接種本疫苗之後發生過敏性事件。

施打疫苗時可能會因對針頭注射產生心理性反應而發生焦慮相關反應，包括血管迷走神經性反應(暈厥)、過度換氣或壓力相關反應(參見「不良反應」)。因此一定要在適當的場所施打疫苗，以免因昏倒而受傷。

和任何疫苗一樣，接種 Bexsero 可能無法保護所有的疫苗接種者。

Bexsero 並不能預防所有流行的 B 型腦膜炎雙球菌菌株(參見「藥效學作用」)。

和許多疫苗一樣，健康照護專業人員應注意，嬰兒與兒童(小於 2 歲)在接種疫苗後可能會出現體溫升高的現象。預防性投予退燒藥可降低接種疫苗後之發燒反應的發生率與嚴重程度，可考慮於接種疫苗時和接種疫苗後給予退燒藥。對嬰兒與兒童(小於 2 歲)，應根據當地的指引開始使用退燒藥。

免疫反應能力減弱的人，不論是使用免疫抑制療法、遺傳疾病還是其他原因所致，其對主動免疫接種所產生的抗體反應都可能會降低。

目前已有補體不足、無脾症或脾臟功能障礙者的免疫生成性資料(參見「免疫生成性」)。

在患有家族性補體缺陷(familial complement deficiencies)，例如C3缺乏症或C5缺乏症的病人，或是接受會抑制終端補體活化作用之藥物(如eculizumab)治療的人，即使在接種Bexsero之後，發生由B型奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引發之侵襲性疾病的風險還是會高於一般人。

Bexsero用於50歲以上者的安全性與預防效果尚未確立。

在患有慢性病的病人方面，目前的資料有限。

對極早產的嬰兒(出生≤懷孕28週)，尤其是先前有呼吸系統發育不成熟之病史的嬰兒，施打基礎免疫接種系列時，應考慮發生呼吸暫停的潛在風險，以及施打後48-72小時之內監測呼吸的必要性。由於接種疫苗對這類嬰兒的效益極高，因此不應停止或延後接種疫苗。

乳膠敏感者：

雖然在針筒頂蓋中並未檢出任何天然橡膠乳膠成分，但 Bexsero 用於乳膠敏感者的安全性尚未確立。

製程初期會使用 kanamycin，但在製程後期便會去除。如果還有殘留，kanamycin 在疫苗成品中的含量也不會超過每劑 0.01 微克。Bexsero 用於 Kanamycin 敏感者的安全性尚未確立。

## 交互作用

### 與其他疫苗併用

Bexsero 可與下列任何疫苗抗原併用，不論是單價疫苗還是複合疫苗：白喉、破傷風、無細胞性百日咳、b 型嗜血桿菌、非活性小兒麻痺、B 型肝炎、7 價肺炎鏈球菌接合型疫苗、麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘與 A、C、W、Y 型腦膜炎雙球菌接合型疫苗。

臨床試驗顯示，併用之常規疫苗所引發的免疫反應並不會因同時投予Bexsero而受到影響。在探討去活性小兒麻痺病毒第2型疫苗與6B型肺炎鏈球菌接合型疫苗所引發之反應的試驗中曾發現不一致的結果，但這些資料並不表示發生具臨床意義的干擾。

除了較常發生發燒、注射部位觸痛、飲食習慣改變和躁動之外，併用疫苗的安全性概況並不會因同時投予Bexsero而受到影響。預防性使用paracetamol可降低發燒的發生率與嚴重度，而且不會影響Bexsero或常規疫苗的免疫生成性。目前尚未研究過paracetamol以外之退燒藥對免疫反應的影響。

目前尚未研究過Bexsero與上述疫苗以外之疫苗併用的結果。

目前尚未研究過含有全細胞百日咳成分之疫苗與Bexsero併用的結果，因此不建議併用。

要與其他疫苗同時施打時，應將Bexsero注射在不同的注射部位(參見「給藥方式」)。

## 懷孕與授乳

### 生育力

目前並無人類生育力方面的資料。

在動物試驗中，對雌性生育力並無影響。

在一項發育毒性試驗中，對雌兔於交配前35天、21天和7天及懷孕後第7天和第20天肌肉注射Bexsero，幼兔直到出生後第29天，並未觀察到造成胚胎胎兒、出生前後的發育影響。

### 懷孕

目前並無足夠孕婦接種本疫苗的臨床資料。

目前並不確知孕婦的潛在風險。不過，當有明確的暴露於腦膜炎雙球菌感染的風險時，即不應停止接種疫苗。

在一項對母兔投予約相當於 10 倍人類劑量(依據體重)之 Bexsero 的試驗中，並無證據顯示具有母體或胎兒毒性，Bexsero 也未對懷孕、母體行為、雌性生育力或出生後發育造成影響。

### 授乳

目前並沒有疫苗對哺乳期間之婦女及其幼兒之安全性方面的資料。在決定於哺乳期間施打疫苗之前，應先評估效益風險比率。

在接種疫苗的母兔或其仔兔哺乳到第 29 天後，並未發現任何不良反應。在開始哺乳前接種 Bexsero 疫苗的母體動物中具有免疫原性，在子代中亦可檢出抗體，但乳汁中的抗體濃度尚未被確定。

### 進行需要判斷、運動或認知技巧之活動的能力

Bexsero 對駕駛和操作機械的能力並無任何影響或影響極微。不過，有些在「不良反應」段落中論及的作用可能會對駕駛或操作機械的能力產生暫時性的影響。

## 不良反應

### 臨床試驗的資料

有 13 項涵蓋 7802 位接種至少 1 劑 Bexsero 之受試者(2 個月大以上)的試驗(包括 9 項隨機分組對照性臨床試驗)，以及 1 項針對 974 位年輕成人所進行的後續試驗，曾評估過 Bexsero 的安全性。在接種 Bexsero 的受試者中，有 5849 位為嬰兒與幼

童(2 歲以下)，250 位為兒童(2 至 10 歲)，2677 位為青少年與成人。在接種 Bexsero 之基礎嬰兒系列的受試者中，有 3285 位於出生後第二年接種一劑追加劑。曾另外針對在後續試驗中接種 Bexsero 的 988 位嬰兒與幼童(2 歲以下)及 801 位兒童(2 至 10 歲)的資料進行評估。

就嬰兒與幼童(2 歲以下)而言，在臨床試驗中最为常見的局部與全身性不良反應為注射部位觸痛與發紅、發燒及躁動。

在針對於 2、4、6 個月大時接種疫苗之嬰兒所進行的臨床試驗中，將 Bexsero 與常規疫苗(含有下列抗原：7 價肺炎鏈球菌接合型疫苗、白喉、破傷風、無細胞性百日咳、B 型肝炎、去活性小兒麻痺及 B 型嗜血桿菌)同時投予時，有 69%至 79%的受試者通報出現發燒現象( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )，在僅接種常規疫苗的受試者中則有 44%至 59%。在接種 Bexsero 與常規疫苗的嬰兒中，通報使用退燒藥的比率也較高。在臨床試驗期間，單獨投予 Bexsero 時，發燒的發生頻率和常規嬰兒疫苗大致相當。發燒現象的發生通常都會遵循一種可預測的模式，且大多數在接種疫苗的第二天便會消退。

在青少年與成人中，最為常見的局部與全身性不良反應為注射部位疼痛、不適與頭痛。

在疫苗接種系列的後續劑次中，並未發現不良反應的發生率或嚴重度升高的現象。

被認為至少可能與接種疫苗相關的不良反應(接種基礎劑或追加劑之後)已依照發生頻率分類。

發生頻率的定義如下：

極常見	$\geq 1/10$
常見	$\geq 1/100$ to $<1/10$
少見	$\geq 1/1000$ to $<1/100$
罕見	$\geq 1/10000$ to $<1/1000$
極罕見	$<1/10000$

在各個發生頻率分欄中，不良作用皆依嚴重程度由高至低列出。

### 嬰兒與兒童(10 歲以下)

#### 代謝與營養疾患

極常見：飲食失調

#### 神經系統疾患

極常見：嗜睡、異常啼哭、頭痛

少見：癲癇發作(包括熱痙攣)

#### 血管疾患

少見：臉色蒼白(罕見於施打追加劑之後)

罕見：川崎症候群

#### 胃腸道疾患

極常見：腹瀉、嘔吐(少見於施打追加劑之後)

#### 皮膚與皮下組織疾患

極常見：皮疹(12 至 23 個月大的幼童) (少見於施打追加劑之後)

常見：皮疹(嬰兒與 2 至 10 歲的兒童)

少見：濕疹

罕見：蕁麻疹

#### 肌肉骨骼與結締組織疾患

極常見：關節痛

#### 全身性疾患與投藥部位症狀

極常見：發燒( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )、注射部位觸痛(包括嚴重注射部位觸痛，定義為注射肢移動時即啼哭)、注射部位發紅、注射部位腫脹、注射部位結節、躁動

少見：發燒( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ )

#### 青少年(11 歲以上)與成人

#### 神經系統疾患

極常見：頭痛

#### 胃腸道疾患

極常見：噁心

#### 肌肉骨骼與結締組織疾患

極常見：肌痛、關節痛

#### 全身性疾患與投藥部位症狀

極常見：注射部位疼痛(包括嚴重注射部位疼痛，定義為無法進行一般的日常活動)、注射部位腫脹、注射部位結節、注射部位發紅、不適

#### 上市後的資料

除了臨床試驗的報告之外，以下也列出了自 **Bexsero** 上市以來所接獲的不良反應全球主動通報。由於這些反應都是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率。

#### 血液及淋巴系統疾患

淋巴結腫大

#### 免疫系統疾患：

過敏反應(包括過敏性反應)

#### 神經系統疾患：

低張力低反應性事件、對注射產生暈厥反應或血管迷走神經性反應、腦膜刺激

#### 皮膚與皮下組織疾患

紅疹(11 歲以上的青少年與成人)

全身性疾患與投藥部位症狀：

發燒(11 歲以上的青少年與成人)、注射部位反應(包括注射肢廣泛腫脹、注射部位或周圍起水泡及注射部位結節，並可能持續超過一個月)

## 過量

使用過量的經驗相當有限。如果使用過量，建議監測生命機能，並施行可能的症狀治療。

## 臨床藥理學

### 藥效學

### ATC 代碼

藥物治療分類：腦膜炎雙球菌疫苗，ATC 代碼：J07AH09

### 作用機轉

使用 Bexsero 進行免疫接種是為了刺激生成可辨識疫苗抗原 NHBA、NadA、fHbp 及 PorA P1.4 (OMV 成分中的免疫顯性抗原) 的殺菌性抗體，從而預防侵襲性腦膜炎雙球菌疾病 (IMD)。這些抗原在不同菌株中的表現程度各異，抗原表現程度足夠的腦膜炎雙球菌很容易便會被疫苗所誘發的抗體殺死。

腦膜炎雙球菌抗原分型系統 (MATS) 被開發以建立不同 B 型腦膜炎雙球菌菌株之抗原概況與人類補體血清殺菌能力分析 (hSBA) 殺菌作用的關聯性，以及最後能夠預測菌株覆蓋的範圍。

### 藥效學作用

## 臨床預防效果

目前尚未透過臨床試驗評估過 Bexsero 的預防效果。疫苗的預防效果乃是根據顯示個別疫苗抗原可誘發血清殺菌性抗體反應的試驗結果推斷而得(參見「免疫生成性」)。

### 免疫生成性

利用一種含有 4 種 B 型腦膜炎雙球菌參考菌株的檢驗套組來評估個別疫苗抗原 NadA、fHbp、NHBA 與 PorA P1.4 所引發的血清殺菌性抗體反應。以採用人類血清做為補體來源的血清殺菌能力分析 (hSBA) 來檢測可對抗這些菌株的殺菌性抗體。然而並非所有疫苗接種時程都有 NHBA 參考菌株的殺菌性抗體資料。

大部份的免疫生成性試驗都是隨機分組的對照性多中心臨床試驗。免疫生成性試驗受試者包含嬰兒、兒童、青少年與成人。

### 嬰兒與幼童中的免疫生成性

在嬰兒試驗中，受試者於 2、4、6 個月大或 2、3、4 個月大時接種 3 劑 Bexsero，並於出生後第二年(最早 12 個月大時)接種 1 劑追加劑。兩組皆於接種疫苗前、接種第三劑 1 個月後(表 1)及接種追加劑 1 個月後(表 2)進行血清檢驗。在一項延長研究中，曾於施打追加劑 1 年後評估免疫反應的持續性(表 2)。在另一項臨床試驗中，曾針對 2 至 5 個月大的嬰兒評估接種 2 或 3 劑疫苗再接種 1 劑追加劑之後的免疫生成性。接種兩劑疫苗之後的免疫生成性也在另一項針對進入試驗時為 6 至 8 個月大之嬰兒所進行的試驗中獲得證實(表 3)。

先前未接種疫苗的幼童也在出生後第二年接種 2 劑疫苗，並於接種第二劑 1 年後評估抗體持續性(表 3)。

### 2 至 5 個月大之嬰兒的免疫生成性

#### 3 劑基礎系列後再施打一劑追加劑

於 2、3、4 和 2、4、6 個月大時施打 3 劑 Bexsero 1 個月後的免疫生成性相關結果摘列於表 1。在兩種 Bexsero 接種時程中，接種第三劑 1 個月後，fHbp、NadA 及 PorA P1.4 抗原所引發可對抗腦膜炎雙球菌參考菌株的殺菌性抗體反應都很高。在依 2、4、6 個月時程接種疫苗的嬰兒中，NHBA 抗原所引發的殺菌性反應也很高，但在 2、3、4 個月時程中，此抗原的免疫生成性似乎較低。目前並不確知 NHBA 抗原在此時程中的免疫生成性降低的臨床影響。

表 1. 於 2、3、4 或 2、4、6 個月大施打 Bexsero 時，施打第三劑 1 個月後的血清殺菌性抗體反應

抗原		試驗 V72P13 2、4、6 個月	試驗 V72P12 2、3、4 個月	試驗 V72P16 2、3、4 個月
fHbp	血清陽性率%* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	血清陽性率% (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	血清陽性率% (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (95% CI)	14 (13-15)	11 (9.14-12)	10 (8.59-12)
NHBA	血清陽性率%	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)

	(95% CI)			
	hSBA GMT (95% CI)	16 (13-21)	3.24 (2.49-4.21)	3.29 (1.85-5.83)

\*血清陽性率% = 達到 hSBA  $\geq$  1:5 之效果的受試者比例。

\*\* GMT = 幾何平均效價。

於 2、3、4 個月大接種 Bexsero 8 個月後及於 2、4、6 個月大接種 Bexsero 6 個月後 (施打追加劑前的時間點) 的殺菌性抗體持續性資料，以及於 12 個月大時接種第 4 劑 Bexsero 後的追加劑資料，摘列於表 2。施打追加劑 1 年後的免疫反應持續性資料也列於表 2。

表 2. 於 2、3、4 個月大或 2、4、6 個月大時施打基礎系列再於 12 個月大時施打 1 劑追加劑後的血清殺菌性抗體反應，以及施打追加劑 1 年後的殺菌性抗體持續性

抗原		2、3、4、12 個月	2、4、6、12 個月
fHbp	施打追加劑前*	N=81	N=426
	血清陽性率%** (95% CI)	58% (47-69)	82% (78-85)
	hSBA GMT*** (95% CI)	5.79 (4.54-7.39)	10 (9.55-12)
fHbp	施打追加劑 1 個月後	N=83	N=422
	血清陽性率% (95% CI)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (95% CI)	135 (108-170)	128 (118-139)
fHbp	施打追加劑 12 個月後	-	N=299
	血清陽性率% (95% CI)	-	62% (56-67)
	hSBA GMT (95% CI)	-	6.5 (5.63-7.5)
NadA	施打追加劑前	N=79	N=423
	血清陽性率% (95% CI)	97% (91-100)	99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	63 (49-83)	81 (74-89)
NadA	施打追加劑 1 個月後	N=84	N=421
	血清陽性率% (95% CI)	100% (96-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (95% CI)	1558 (1262-1923)	1465 (1350-1590)
NadA	施打追加劑 12 個月後	-	N=298
	血清陽性率% (95% CI)	-	97% (95-99)
	hSBA GMT (95% CI)	-	81 (71-94)
PorA P1.4	施打追加劑前	N=83	N=426
	血清陽性率% (95% CI)	19% (11-29)	22% (18-26)
	hSBA GMT (95% CI)	1.61 (1.32-1.96)	2.14 (1.94-2.36)

	施打追加劑 1 個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=86 97% (90-99) 47 (36-62)	N=424 95% (93-97) 35 (31-39)
	施打追加劑 12 個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=300 17% (13-22) 1.91 (1.7-2.15)
NHBA	施打追加劑前 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=69 25% (15-36) 2.36 (1.75-3.18)	N=100 61% (51-71) 8.4 (6.4-11)
	施打追加劑 1 個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=67 76% (64-86) 12 (8.52-17)	N=100 98% (93-100) 42 (36-50)
	施打追加劑 12 個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=291 36% (31-42) 3.35 (2.88-3.9)

\*施打追加劑前的時間點是代表於 2、3、4 個月大接種 Bexsero 8 個月後及於 2、4、6 個月大接種 Bexsero 6 個月後的殺菌性抗體持續性。

\*\*血清陽性率% = 達到 hSBA  $\geq$  1:5 之效果的受試者比例。

\*\*\* GMT = 幾何平均效價。

## 2 劑基礎劑後再施打一劑追加劑

一項額外的第 3 期臨床試驗曾評估於接種 2 劑(3 個半月及 5 個月大時)或 3 劑(2 個半月、3 個半月及 5 個月大時) Bexsero 後再施打 1 劑追加劑之後的免疫生成性。施打第二劑 1 個月後的血清陽性受試者(亦即達到 hSBA 至少為 1:4 的效果)的比例為 44%至 100%，施打第三劑 1 個月後則為 55%至 100%。於施打最後一劑 6 個月後施打一劑追加劑 1 個月之後，2 劑時程的血清陽性受試者比例為 87%至 100%，3 劑時程則為 83%至 100%。

一項延長試驗曾針對 3 至 4 歲的兒童評估抗體持續性。在先前曾於接種 2 劑 Bexsero 後再接種一劑追加劑的受試者(35%至 91%)或接種 3 劑後再接種一劑追加劑的受試者(36%至 84%)中，2 至 3 歲時的血清陽性受試者比例大致相當。在同一項試驗中，於施打追加劑 2 至 3 年後額外施打一劑疫苗的結果顯示具有免疫記憶，因為受試者對所有的 Bexsero 抗原都產生強烈的抗體反應，範圍分別為 81%至 100% 和 70%至 99%。在接種 2 劑和接種 3 劑基礎劑 Bexsero 後再施打一劑追加劑的嬰兒中，這些觀察結果都符合充分誘發抗體的表現。

## 6 至 11 個月大之嬰兒與 12 至 23 個月大之幼童中的免疫生成性

6 至 23 個月大的幼童間隔 2 個月施打 2 劑後的免疫生成性已在兩項試驗中獲得證實，試驗結果摘列於表 3。在 6-8 個月大的嬰兒與 13-15 個月大的幼童中，接種 2 劑系列之後，可對抗個別疫苗抗原之抗體的的血清反應率與 hSBA GMTs 都很高且大致相當。於 13 及 15 個月大時接種 2 劑疫苗 1 年後的抗體持續性資料也摘列於表 3。

表 3. 於 6、8 個月大或 13、15 個月大時接種 Bexsero 後的血清殺菌性抗體反應，以及於 13、15 個月大時接種 2 劑疫苗 1 年後的殺菌性抗體持續性

抗原		年齡範圍	
		6至11個月大	12至23個月大
		接種疫苗時的年齡	
		6、8個月大	13、15個月大
fHbp	施打第二劑1個月後 血清陽性率%* (95% CI) hSBA GMT** (95% CI)	N=23 100% (85-100) 250 (173-361)	N=163 100% (98-100) 271 (237-310)
	施打第二劑12個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 74% (61-83) 14 (9.4-20)
NadA	施打第二劑1個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=23 100% (85-100) 534 (395-721)	N=164 100% (98-100) 599 (520-690)
	施打第二劑12個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 97% (90-100) 70 (47-104)
PorA P1.4	施打第二劑1個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=22 95% (77-100) 27 (21-36)	N=164 100% (98-100) 43 (38-49)
	施打第二劑12個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=68 18% (9-29) 1.65 (1.2-2.28)
NHBA	施打第二劑1個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=46 63% (48-77) 11 (7.07-16)
	施打第二劑12個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=65 38% (27-51) 3.7 (2.15-6.35)

\*血清陽性率% = 達到 hSBA  $\geq$  1:4 (6 至 11 個月大的嬰兒)及 hSBA  $\geq$  1:5 (12 至 23 個月大的幼童)之效果的受試者比例。

\*\* GMT = 幾何平均效價。

於 13 及 15 個月大時施打 2 劑疫苗約 1 年後再施打一劑追加劑之後，所有菌株的血清反應率皆為 98% 至 100%。

### 2 至 10 歲之兒童中的免疫生成性

一項第 3 期臨床試驗及其延長試驗曾針對 2 至 10 歲的兒童評估間隔 1 或 2 個月施打 2 劑 Bexsero 後的免疫生成性。在初始試驗中(結果摘列於表 4)，受試者皆間隔 2 個月接種 2 劑 Bexsero。在這些兒童中，完成 2 劑接種時程之後，可對抗個別疫苗抗原之抗體的血清反應率與 hSBA GMTs 都很高(表 4)。

**表 4. 2-10 歲的兒童依 0、2 個月時程接種疫苗之後，施打第二劑 1 個月後的血清殺菌性抗體反應**

抗原		2至5歲	6至10歲
fHbp	血清陽性率%* (95% CI)	N=99 100% (96-100)	N=287 99% (96-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	140 (112-175)	112 (96-130)
NadA	血清陽性率% (95% CI)	N=99 99% (95-100)	N=291 100% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	584 (466-733)	457 (392-531)
PorA P1.4	血清陽性率% (95% CI)	N=100 98% (93-100)	N=289 99% (98-100)
	hSBA GMT (95% CI)	42 (33-55)	40 (34-48)
NHBA	血清陽性率% (95% CI)	N=95 91% (83-96)	N=275 95% (92-97)
	hSBA GMT (95% CI)	23 (18-30)	35 (29-41)

\*血清陽性率% = 達到 hSBA  $\geq$  1:4 (可對抗參考菌株之 fHbp、NadA、PorA P1.4 抗原的抗體)及 hSBA  $\geq$  1:5 (可對抗參考菌株之 NHBA 抗原的抗體)之效果的受試者比例。

\*\* GMT = 幾何平均效價。

在延長試驗中，未接種疫苗的兒童皆間隔 1 個月施打 2 劑 Bexsero，施打第二劑 1 個月後的血清陽性受試者比例也很高。另外也針對施打第一劑後的初期免疫反應進行評估。在各種菌株中，施打第一劑 1 個月後的血清陽性受試者(亦即達到

hSBA 至少為 1:4 的效果)的比例為 46%至 95%，施打第二劑 1 個月後則為 69%至 100%。

這項試驗也針對於 2-5 或 6-10 歲時接種 2 劑基礎系列的兒童評估抗體持續性和施打一劑追加劑的反應。經過 24-36 個月之後，血清陽性受試者(亦即達到 hSBA 至少為 1:4 的效果)的比例有下降的現象，在 4-7 歲的兒童中，各種菌株中的比例為 21%至 74%，在 8-12 歲的兒童中則為 47%至 86%。於接種基礎系列 24-36 個月後施打一劑追加劑的反應顯示具有免疫記憶，在 4-7 歲的兒童中，各種菌株的血清陽性受試者比例為 93%至 100%，在 8-12 歲的兒童中則為 96%至 100%。

#### 青少年(11 歲以上)與成人中的免疫生成性

青少年係間隔 1、2 或 6 個月接種 2 劑 Bexsero，這些資料摘列於表 5 和表 6。最早於接種第一劑疫苗 1 個月後，達到 hSBA  $\geq$  1:4 之效果的受試者比例為 90%至 97% (表 5)。

成人的試驗乃是於間隔 1 或 2 個月施打 2 劑 Bexsero 之後取得資料(表 7)。

在成人與青少年中，間隔 1 或 2 個月施打 2 劑的疫苗接種時程都呈現類似的免疫反應。在間隔 6 個月施打 2 劑 Bexsero 的青少年中也觀察到類似的反應。

**表 5. 在青少年中，依不同 2 劑時程施打 1 劑及 2 劑 Bexsero 一個月後的血清殺菌性抗體反應，以及施打第二劑 18 至 23 個月後的殺菌性抗體持續性**

抗原		0、1 個月	0、2 個月	0、6 個月
fHbp	施打第一劑 1 個月後	N=677	N=342	N=112
	血清陽性率% * (95% CI)	94% (92-96)	92% (88-94)	92% (85-96)
	hSBA GMT** (95% CI)	60 (53-69)	52 (43-63)	46 (33-63)
	施打第二劑 1 個月後	N=638	N=319	N=86
	血清陽性率% (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (99-100)
	hSBA GMT (95% CI)	210 (193-229)	234 (209-263)	218 (157-302)
	施打第二劑 18-23 個月後	N=102	N=106	N=49
	血清陽性率% (95% CI)	82% (74-89)	81% (72-88)	84% (70-93)
	hSBA GMT (95% CI)	29 (20-42)	34 (24-49)	27 (16-45)

<b>NadA</b>	施打第一劑 1 個月後	N=677	N=342	N=111
	血清陽性率% (95% CI)	97% (95-98)	96% (94-98)	97% (92-99)
	hSBA GMT (95% CI)	73 (64-82)	69 (58-82)	81 (61-109)
	施打第二劑 1 個月後	N=639	N=320	N=86
	血清陽性率% (95% CI)	100% (99-100)	99% (98-100)	99% (94-100)
	hSBA GMT (95% CI)	490 (455-528)	734 (653-825)	880 (675-1147)
	施打第二劑 18-23 個月後	N=102	N=106	N=49
	血清陽性率% (95% CI)	93% (86-97)	95% (89-98)	94% (83-99)
	hSBA GMT (95% CI)	40 (30-54)	43 (33-58)	65 (43-98)
<b>PorA P1.4</b>	施打第一劑 1 個月後	N=677	N=342	N=111
	血清陽性率% (95% CI)	94% (92-96)	92% (88-94)	90% (83-95)
	hSBA GMT (95% CI)	49 (43-55)	40 (33-47)	42 (31-56)
	施打第二劑 1 個月後	N=639	N=319	N=86
	血清陽性率% (95% CI)	100% (99-100)	100% (99-100)	100% (96-100)
	hSBA GMT (95% CI)	92 (84-102)	123 (107-142)	140 (101-195)
	施打第二劑 18-23 個 月後	N=102	N=106	N=49
	血清陽性率% (95% CI)	75% (65-83)	75% (66-83)	86% (73-94)
	hSBA GMT (95% CI)	17 (12-24)	19 (14-27)	27 (17-43)
<b>NHBA</b>	施打第二劑 1 個月後	N=46	N=46	-
	血清陽性率% (95% CI)	100% (92-100)	100% (92-100)	-
	hSBA GMT (95% CI)	99 (76-129)	107 (82-140)	-

\*血清陽性率% = 達到 hSBA  $\geq$  1:4 之效果的受試者比例。

\*\* GMT = 幾何平均效價。

在青少年的試驗中，將施打 2 劑 Bexsero 後的殺菌性反應依基礎期 hSBA 低於 1:4 或等於或高於 1:4 進行分層。施打第二劑 Bexsero 1 個月後的血清反應率及 hSBA 效價較基礎期升高至少 4 倍的受試者比例摘列於表 6。不論先前的疫苗接種狀態為何，接種 Bexsero 之後都有高比例的受試者呈血清陽性反應，以及達到 hSBA 效價升高 4 倍的效果。

表 6. 依不同 2 劑時程施打 1 劑及 2 劑 Bexsero 1 個月後產生血清反應及殺菌性抗體效價升高至少 4 倍的青少年比例 – 依接種疫苗前的效價分層

抗原			0、1 個月	0、2 個月	0、6 個月	
fHbp	施打第一劑後的血清陽性率%* (95% CI)	接種疫苗前的效價<1:4	N=388 90% (87-93)	N=193 86% (80-91)	N=65 86% (75-93)	
		接種疫苗前的效價≥1:4	N=289 100% (98-100)	N=149 99% (95-100)	N=47 100% (92-100)	
	施打第一劑後升高 4 倍的比例% (95% CI)	接種疫苗前的效價<1:4	N=388 87% (84-91)	N=193 84% (78-89)	N=65 86% (75-93)	
		接種疫苗前的效價≥1:4	N=289 71% (65-76)	N=149 68% (60-75)	N=47 62% (46-75)	
	施打第二劑後的血清陽性率% (95% CI)	接種疫苗前的效價<1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)	
		接種疫苗前的效價≥1:4	N=269 100% (99-100)	N=140 100% (97-100)	N=31 100% (89-100)	
	施打第二劑後升高 4 倍的比例% (95% CI)	接種疫苗前的效價<1:4	N=369 100% (98-100)	N=179 100% (98-100)	N=55 100% (94-100)	
		接種疫苗前的效價≥1:4	N=268 90% (86-93)	N=140 86% (80-92)	N=31 90% (74-98)	
	NadA	施打第一劑後的血清陽性率% (95% CI)	接種疫苗前的效價<1:4	N=454 95% (93-97)	N=223 96% (92-98)	N=79 96% (89-99)
			接種疫苗前的效價≥1:4	N=223 100% (98-100)	N=119 98% (94-100)	N=32 100% (89-100)
		施打第一劑後升高 4 倍	接種疫苗前的效價<1:4	N=454 94% (92-96)	N=223 95% (91-98)	N=79 96% (89-99)

	的比例% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=223 74% (67-79)	N=119 72% (63-80)	N=32 69% (50-84)	
	施打第二劑 後的血清陽 性率% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $<$ 1:4	N=427 100% (99-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)	
		接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=109 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)	
	施打第二劑 後升高 4 倍 的比例% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $<$ 1:4	N=426 99% (98-100)	N=211 99% (97-100)	N=64 98% (92-100)	
		接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=212 96% (93-98)	N=109 95% (90-98)	N=22 95% (77-100)	
<b>PorA P1.4</b>	施打第一劑 後的血清陽 性率% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $<$ 1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 87% (82-91)	N=75 85% (75-92)	
		接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=226 100% (98-100)	N=123 100% (97-100)	N=36 100% (90-100)	
	施打第一劑 後升高 4 倍 的比例% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $<$ 1:4	N=450 91% (88-94)	N=219 85% (80-90)	N=75 85% (75-92)	
		接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=226 64% (57-70)	N=123 55% (46-64)	N=36 64% (46-79)	
	施打第二劑 後的血清陽 性率% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $<$ 1:4	N=427 100% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)	
		接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=212 100% (98-100)	N=111 100% (97-100)	N=22 100% (85-100)	
	施打第二劑 後升高 4 倍 的比例% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $<$ 1:4	N=426 99% (98-100)	N=208 100% (98-100)	N=64 100% (94-100)	
		接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=211 81% (75-86)	N=111 77% (68-84)	N=22 82% (60-95)	
	<b>NHBA</b>	施打第二劑 後的血清陽 性率% (95% CI)	接種疫苗前 的效價 $<$ 1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
			接種疫苗前 的效價 $\geq$ 1:4	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-

	施打第二劑後升高4倍的比例% (95% CI)	接種疫苗前的效價<1:4	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
		接種疫苗前的效價≥1:4	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-

\*血清陽性率%=達到 hSBA ≥ 1:4 之效果的受試者比例。

在一項第3期延長試驗中也取得青少年試驗的抗體持續性資料。在接種2劑基礎系列約7.5年之後，hSBA ≥ 1:4 的受試者比例有下降的現象，各種菌株中的比例為29%至84%。於接種基礎系列7.5年後施打一劑追加劑的反應顯示具有免疫記憶，各種菌株中達到 hSBA ≥ 1:4 之效果的受試者比例為93%至100%。

同一項試驗也評估了源自一項額外針對青少年所進行之第3期初始試驗的抗體持續性資料。在接種2劑基礎系列約4年後，各種菌株中達到 hSBA ≥ 1:5 之效果的受試者比例從施打第二劑後的68%至100%普遍下降至9%至84%。於接種基礎系列4年後施打一劑追加劑的反應顯示具有免疫記憶，各種菌株中達到 hSBA ≥ 1:5 之效果的受試者比例為92%至100%。

表 7. 依不同2劑時程施打2劑 Bexsero 之成人中的血清殺菌性抗體反應

抗原		0、1個月	0、2個月
fHbp	施打第二劑1個月後	N=28	N=46
	血清陽性率%* (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	100 (75-133)	93 (71-121)
NadA	施打第二劑1個月後	N=28	N=46
	血清陽性率% (95% CI)	100% (88-100)	100% (92-100)
	hSBA GMT (95% CI)	566 (338-948)	144 (108-193)
PorA P1.4	施打第二劑1個月後	N=28	N=46
	血清陽性率% (95% CI)	96% (82-100)	91% (79-98)
	hSBA GMT (95% CI)	47 (30-75)	32 (21-48)

\*血清陽性率%=達到 hSBA ≥ 1:4 之效果的受試者比例。

\*\* GMT = 幾何平均效價。

尚未評估 NHBA 抗原所引發的血清殺菌性反應。

#### 特殊族群中的免疫生成性

#### 補體不足、無脾症或脾臟功能障礙的兒童與青少年

在一項第 3 期臨床試驗中，曾針對補體不足(40)、患有無脾症或脾臟功能障礙(107)的 2 至 17 歲的兒童與青少年及年齡相當的健康受試者(85)間隔 2 個月施打 2 劑 Bexsero。在完成 2 劑疫苗接種時程 1 個月後，補體不足及患有無脾症或脾臟功能障礙者中達到 hSBA  $\geq$  1:5 之效果的受試者比例分別為抗原 fHbp 87%與 97%、抗原 NadA 95%與 100%、抗原 PorA P1.4 68%與 86%、抗原 NHBA 73%與 94%，這表示這些免疫功能減弱的受試者可以產生免疫反應。達到 hSBA  $\geq$  1:5 之效果的健康受試者比例為抗原 fHbp 98%、抗原 NadA 99%、抗原 PorA P1.4 83%、以及抗原 NHBA 99%。

### 接種疫苗對疾病發生率的影響

在英國，Bexsero 已於 2015 年 9 月納入國家免疫接種計畫(NIP)，並採用嬰兒 2 劑接種時程(於 2、4 個月大時)，之後再接種一劑追加劑(於 12 個月大時)。在此情況下，英格蘭公共衛生部進行了一項涵蓋整個出生世代的 3 年國家層級觀察性研究。

這項研究經過 3 年後，在不考慮嬰兒之疫苗接種狀態或預測之 B 型腦膜炎雙球菌菌株覆蓋率的情況下，觀察到適合接種疫苗之嬰兒中由 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引發的 IMD 病例統計上顯著減少了 75% [發生率比率為 0.25 (95% CI : 0.19 ; 0.36)]。

### **藥物動力學**

疫苗並不須進行藥物動力學特性評估。

### **非臨床相關資訊**

根據非臨床重覆劑量毒性試驗及生殖發育毒性試驗之結果，並未發現造成動物特殊不良反應。

### **藥劑學資訊**

#### **貯架期**

詳見外盒標示。

#### **貯存**

請存放於冰箱中(2°C-8°C)。

切勿冷凍。

請避免光線照射。

#### **容器的材質與內容物**

0.5 毫升懸浮液，盛裝於附有推桿活塞(第 I 型溴化丁基橡膠)及保護頂蓋(第 II 型橡膠)的預充針筒(第 I 型玻璃)。

包裝規格為 1 支或 10 支預充針筒裝，附有或未附有針頭。

並非所有的包裝規格都會上市販售。

## 不相容性

在沒有相容性試驗的情況下，本品不可與其他藥品混合使用。

## 使用與操作

懸浮液在存放期間可能會形成細微的灰白色沉澱物。

使用此疫苗前請充分振搖，使形成均勻的懸浮液。

施打此疫苗之前，應先目視檢查是否有微粒異物和變色的現象。如果發現任何外來微粒異物及/或物理性質方面的變化，切勿施打此疫苗。如果包裝中附有 2 支不同長度的針頭，請選擇適當的針頭，以確保能夠進行肌肉注射。

任何未使用的藥品或廢棄材料都應遵照當地的規定處理。

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies

©2021 GSK group of companies or its licensor

版本編號：GDS13

核發日期：2021 年 6 月 1 日

製造廠：

廠名：GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l.

地址：Bellaria Rosia, 53018 Sovicille (Siena), Italy

藥商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市忠孝西路一段 66 號 24 樓