



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

須由醫師處方使用

版本日期 2023-04-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

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 ^{1,2,3}	50 微克
重組B型奈瑟氏腦膜炎雙球菌NadA蛋白 ^{1,2,3}	50 微克
重組B型奈瑟氏腦膜炎雙球菌fHbp融合蛋白 ^{1,2,3}	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 ²	25 微克

¹利用重組DNA技術在E. coli 細胞中製造而得

²吸附於氫氧化鋁(0.5毫克Al³⁺)

³NHBA (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)

1.2 賦形劑

氯化鈉、組胺酸、蔗糖、注射用水

1.3 劑型

注射用懸浮液

1.4 藥品外觀

本疫苗為白色並帶有乳白色光彩的液態懸浮液。

2 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「臨床試驗資料」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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

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 ^a	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 ^{b,c}
	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 ^b
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 ^b
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 ^b
青少年(11歲以上)與成人*			

^a 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。

^b 參見「臨床試驗資料」。

^c 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「病人使用須知」。

4 禁忌

對「有效成分及含量」及「賦形劑」段落中所列的活性成分或任何賦形劑過敏者。

5 警語及注意事項

5.1 警語/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「副作用/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「臨床試驗資料」)。

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原性資料(參見「臨床試驗資料-免疫原性」)。

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。

5.3 操作機械能力

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「副作用/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。

6 特殊族群注意事項

6.1 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。

6.2 哺乳

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。

6.3 有生育能力的女性與男性

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。

7 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 或常規疫苗的免疫原性。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「用法用量-給藥方式」)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

被認定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

8.2 臨床試驗經驗

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，在臨床試驗中最為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。

8.3 上市後經驗

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)

9 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。

10 藥理特性

10.1 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。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：腦膜炎雙球菌疫苗，ATC代碼：J07AH09

10.3 臨床前安全性資料

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。

11 藥物動力學特性

疫苗並不須進行藥物動力學特性評估。

12 臨床試驗資料

臨床療效

未曾透過臨床試驗評估過Bexsero的療效。疫苗的療效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論而得(參見「免疫原性」)。疫苗的臨床效益和實質影響曾藉由真實世界數據呈現。

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)，之後再接再劑追加劑(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MenB IMD病例統計上顯著減少了75% [發生率比率为0.25 (95% CI : 0.19 ; 0.36)]。

免疫原性

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。

大部份的免疫原性試驗都是隨機分組的對照性多中心臨床試驗。免疫原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原性

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劑疫苗再接再劑追加劑之後的免疫原性。接種兩劑疫苗之後的免疫原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)。

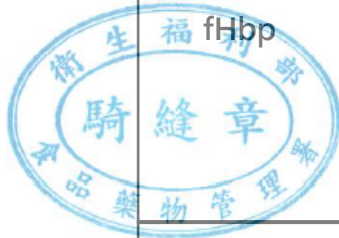
2至5個月大之嬰兒的免疫原性

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個月後的免疫原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，此抗原的免疫原性似乎較低。目前並不確知NHBA抗原在此時程中的免疫原性降低的臨床影響。

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% (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (95% CI)	16 (13-21)	3.24 (2.49-4.21)	3.29 (1.85-5.83)

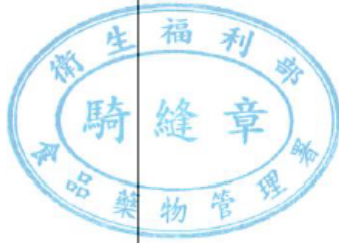
*血清陽性率% = 達到hSBA \geq 1:5之效果的受試者比例。

** 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* 血清陽性率%** (95% CI) hSBA GMT*** (95% CI)	N=81 58% (47-69) 5.79 (4.54-7.39)	N=426 82% (78-85) 10 (9.55-12)
	施打追加劑1個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 100% (96-100) 135 (108-170)	N=422 100% (99-100) 128 (118-139)
	施打追加劑12個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=299 62% (56-67) 6.5 (5.63-7.5)
NadA	施打追加劑前 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=79 97% (91-100) 63 (49-83)	N=423 99% (97-100) 81 (74-89)



	施打追加劑1個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=84 100% (96-100) 1558 (1262-1923)	N=421 100% (99-100) 1465 (1350-1590)
	施打追加劑12個月後 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	-	N=298 97% (95-99) 81 (71-94)
PorA P1.4	施打追加劑前 血清陽性率% (95% CI) hSBA GMT (95% CI)	N=83 19% (11-29) 1.61 (1.32-1.96)	N=426 22% (18-26) 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原性。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原性

6至23個月大的幼童間隔2個月施打2劑後的免疫原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歲之兒童中的免疫原性

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後的免疫原性。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)與成人中的免疫原性

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)
NadA	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)
PorA P1.4	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)
NHBA	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

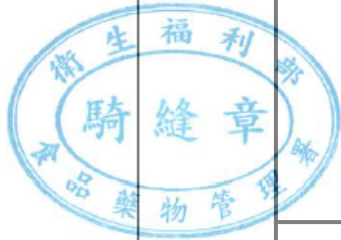
** GMT = 幾何平均效價。

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

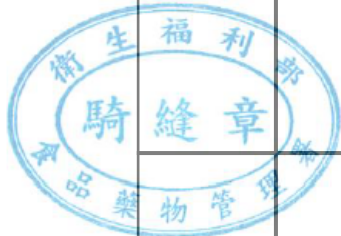
列於表6。不論先前的疫苗接種狀態為何，接種Bexsero之後都有高比例的受試者呈血清陽性反應，以及達到hSBA效價升高4倍的效果。

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倍的比例%	接種疫苗前的效價 < 1:4	N=454 94% (92-99)	N=223 95% (91-99)	N=79 96% (89-99)



	(95% CI)		6)	8)	9)
		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)
PorA P 1.4 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)



NHBA	施打第二劑後的血清陽性率% (95% CI)	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)
		接種疫苗前的效價 $< 1:4$	N=2 100% (16-100)	N=9 100% (66-100)	-
	施打第二劑後升高4倍的比例% (95% CI)	接種疫苗前的效價 $\geq 1:4$	N=44 100% (92-100)	N=37 100% (91-100)	-
		接種疫苗前的效價 $< 1:4$	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-
	施打第二劑後升高4倍的比例% (95% CI)	接種疫苗前的效價 $\geq 1:4$	N=44 30% (17-45)	N=37 19% (8-35)	-
		接種疫苗前的效價 $< 1:4$	N=2 100% (16-100)	N=9 89% (52-100)	-

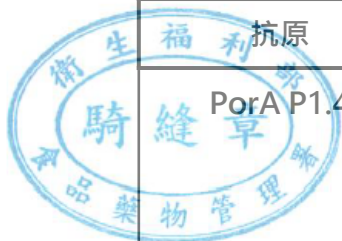
*血清陽性率% = 達到hSBA $\geq 1:4$ 之效果的受試者比例。

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 $\geq 1:4$ 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 $\geq 1:4$ 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 $\geq 1:5$ 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 $\geq 1:5$ 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)



抗原		0、1個月	0、2個月
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 \geq 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。

特殊族群中的免疫原性

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%。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

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。

13.2 效期

詳見外盒標示。

13.3 儲存條件

請存放於冰箱中(2°C-8°C)。

切勿冷凍。

請避免光線照射。

14 病人使用須知

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。

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。

112.04.14

15 其他



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

©2023 GSK group of companies or its licensor

版本編號：GDS15

核發日期：2022年2月18日

製造廠

裕利股份有限公司(二級包裝)

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l

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

台北市中正區忠孝西路一段66號23樓