

欣剋疹帶狀疱疹疫苗

SHINGRIX HERPES ZOSTER VACCINE

衛部菌疫輸字第 001182 號

產品說明

帶狀疱疹疫苗(非活性基因重組疫苗，使用 AS01_B 佐劑)

Herpes zoster (HZ, or shingles) vaccine (non-live recombinant, AS01_B adjuvanted)

商品名

欣剋疹

Shingrix

配方與效價

供泡製成懸液注射劑用的粉末與懸液。

泡製之後，每劑(0.5 毫升)含有 50 微克 gE 抗原¹(使用 AS01_B 佐劑²)。

¹源自水痘帶狀疱疹病毒(Varicella Zoster Virus, VZV) 的 glycoprotein E (gE)蛋白抗原是利用 DNA 重組技術在中國倉鼠卵巢細胞中製造而得。

²葛蘭素史克公司的專利 AS01_B 佐劑系統係由植物萃取物 *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21) (50 微克)與來自 *Salmonella minnesota* 的 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 微克)所組成。

粉末為白色。

懸液為帶有乳白色光澤、無色至淡棕色液體。

賦形劑

粉末(gE 抗原)：

Sucrose

Polysorbate 80

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate

Dipotassium phosphate

懸液(AS01_B 佐劑系統)：

Dioleoyl phosphatidylcholine

Cholesterol

Sodium chloride

Disodium phosphate anhydrous

Potassium dihydrogen phosphate

Water for injections

臨床相關資訊

適應症

Shingrix 適用於下列對象，以預防帶狀疱疹及其相關併發症，如疱疹後神經痛(post-herpetic neuralgia, PHN)：

- 50 歲(含)以上的成人
- 18 歲(含)以上且具有罹患帶狀疱疹風險較高的成人

應遵照官方建議使用 Shingrix。

劑量與給藥方式

本藥須由醫師處方使用。

Shingrix 的免疫接種時程應依循官方建議而定。

劑量

初次接種時程共包含兩劑，每劑 0.5 毫升；第二劑於第一劑施打 2 至 6 個月後施打。

對免疫功能缺乏、免疫功能受到抑制或因已知疾病或治療而可能使免疫功能受到抑制的人，以及可因較短的疫苗接種時程而獲益的人，第二劑可於第一劑施打 1 至 2 個月後施打(參見藥效學作用)。

施打追加劑量的必要性尚未確立。

對於先前曾經接種過活性減毒帶狀疱疹疫苗的人，可依相同的時程施打 Shingrix(參見藥效學作用)。

Shingrix 並不適用於預防原發性水痘感染。

使用方法

Shingrix 僅供肌肉注射，理想的注射部位是三角肌。

施打前的泡製方法，參見使用與操作。

禁忌症

對本疫苗的活性成份或任何組成嚴重過敏(參見配方與效價及賦形劑)。

警語和注意事項

進行免疫接種之前

在接種前應先查看過去病史(特別是有關先前的疫苗接種及疑似發生不良事件的紀錄)並進行臨床診察。

和所有的注射用疫苗一樣，應隨時備妥適當的醫療與監測措施，以預防施打此疫苗之後發生的過敏反應。

和其他疫苗一樣，罹患急性嚴重發熱性疾病的病人應延後接種 Shingrix。但不須因出現輕微的感染現象(如感冒)而延後接種。

和任何的疫苗一樣，並非所有的疫苗接種者都可以產生具保護性的免疫反應。

在一項針對 65 歲(含)以上的人所進行的上市後觀察性研究中，在接種 Shingrix 疫苗後的 42 天內觀察到了罹患格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome, GBS)的風險增加(估計每百萬劑有三例超額病例發生)。現有的資訊不足以確定格林-巴利症候群與 Shingrix 的因果關係。(參見上市後資料)

使用注意事項

切勿以血管內、皮內或皮下注射的方式施打本疫苗。

不慎透過皮下途徑施打本疫苗可能會導致暫時性的局部反應增加。

和其他以肌肉注射方式施打的疫苗一樣，對患有血小板減少症或任何凝血功能障礙的病人施打 Shingrix 時應謹慎，因為這些病人在接受肌肉注射之後可能會發生出血的現象。

在施打任何疫苗之後(甚至之前)都可能會因為針頭注射產生心理性反應而發生暈厥(昏倒)的現象。因此一定要在適當的場所施打疫苗，以免因昏倒而受傷。

交互作用

與其他疫苗併用

Shingrix 可與未使用佐劑的季節性流感疫苗、23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗(23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, PPV23)或抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗(diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine, dTpa)同時施打(參見藥效學作用)。

如果要將 Shingrix 和另一種注射型疫苗同時施打，一定要將兩種疫苗施打於不同的注射部位。

生育力、懷孕與授乳

生育力

動物研究結果並未顯示 Shingrix 對雄性或雌性的生育力具有直接或間接的影響。

懷孕

目前並無任何懷孕婦女使用 Shingrix 方面的資料。動物研究結果並未顯示 Shingrix 對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩、或產後發育方面具有直接或間接的有害作用。(參見非臨床相關資訊)

已知懷孕的婦女應避免接種 Shingrix 疫苗。

授乳

目前尚未研究母親在施打 Shingrix 後，對接受母乳哺育之嬰兒的影響。

進行需要判斷、運動或認知技巧之活動的能力

目前尚無 Shingrix 影響駕駛能力和機械操作能力方面的研究。

不良反應

以下的安全性概況係以超過 14,500 位 ≥ 50 歲且接種至少一劑 Shingrix 之成人所進行的合併分析為基礎。這些數據源自依 0、2 個月時程施打 Shingrix 的安慰劑對照性臨床研究(在歐洲、北美、拉丁美洲、亞洲和澳洲進行的研究)。

此外，在臨床研究中，對免疫功能缺乏、或因疾病或治療而導致免疫功能受到抑制(稱為免疫功能低下，immunocompromised, IC)的受試者施打至少一劑 Shingrix。所通報的不良反應和列於下表的不良反應一致。

上市後監測期間報告的不良反應也列於下表。

通報的不良反應依下列發生頻率列出：

極常見 $\geq 1/10$

常見 $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$

少見 $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$

罕見 $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$

很罕見 $< 1/10,000$

| 系統器官類別 ¹ | 發生頻率 | 不良反應 |
|---------------------|------|----------------------------------|
| 血液與淋巴系統疾患 | 少見 | 淋巴結病變 |
| 免疫系統疾患 | 罕見 | 過敏反應，包括皮疹、蕁麻疹、血管性水腫 ² |
| 神經系統疾患 | 極常見 | 頭痛 |
| 腸胃道疾患 | 極常見 | 腸胃道症狀(包括噁心、嘔吐、腹瀉及/或腹痛) |
| 肌肉骨骼與結締組織症狀 | 極常見 | 肌痛 |
| | 少見 | 關節痛 |

| | | |
|-------------|-----|----------------------------|
| 一般症狀與施打部位症狀 | 極常見 | 注射部位反應(如疼痛、發紅、腫脹)、疲倦、發冷、發燒 |
| | 常見 | 注射部位搔癢、不適 |

¹依據 MedDRA (medical dictionary for regulatory activities)術語

²主動通報的不良反應

整體而言，有些不良反應在較年輕族群中的發生率較高。不過，這些事件的整體發生率與嚴重程度並未顯示較年輕族群中的反應原性具有臨床意義的差異性。在對免疫功能低下的成年人研究中，18 至 49 歲之受試者的注射部位疼痛、疲倦、肌痛、頭痛、顫抖及發燒的發生率較 50 歲(含)以上的受試者高。在對較年長成年人的研究中，50 至 69 歲之受試者的注射部位疼痛與腫脹、疲倦、肌痛、頭痛、顫抖、發燒及胃腸道症狀的發生率較 70 歲(含)以上的受試者高。

在一項對 119 位 ≥ 50 歲之受試者依 0、6 個月時程接種 Shingrix 的臨床研究中，安全性概況和依 0、2 個月時程接種 Shingrix 之受試者的觀察結果大致相同。

接種 Shingrix 後發生格林-巴利症候群之風險的上市後觀察研究

曾針對 65 歲(含)以上的 Medicare 保險受益人評估接種 Shingrix 與發生 GBS 之間的關聯性。利用 2017 年 10 月至 2020 年 2 月的 Medicare 保險給付資料，透過國家藥品代碼找出接種 Shingrix 的保險受益人，再透過國際疾病分類碼在 Shingrix 接種者中找出可能的 GBS 住院病例。

以採用接種後 1 至 42 天之風險時間範圍與接種後 43 至 183 天之對照時間範圍所進行的自我對照病例系列分析來評估接種 Shingrix 後發生 GBS 的風險。主要分析(依據保險給付資料，所有劑次)發現，在接種 Shingrix 後的 42 天期間，發生 GBS 的風險有升高的現象，在 65 歲(含)以上的成人中，估計每施打百萬劑疫苗會多出 3 個 GBS 病例。在次要分析中發現，在施打第一劑 Shingrix 後的 42 天期間，發生 GBS 的風險有升高的現象，在 65 歲(含)以上的成人中，估計每施打百萬劑疫苗會多出 6 個 GBS 病例，在施打第二劑 Shingrix 之後並未觀察到發生 GBS 之風險升高的現象。這些針對保險給付資料中之 GBS 診斷所進行的分析，在針對藉由病歷檢視確認之 GBS 病例所進行的分析中也獲得佐證。雖然此項觀察性研究的結果顯示 GBS 與 Shingrix 之間存有相關性，但現有的證據並不足以確立其因果關係。

過量

現有資料不足。

藥理學特性

藥效學特性

藥物治療分類：水痘帶狀疱疹疫苗，ATC 代碼：J07BK03。

作用機制

藉由結合 VZV 特有抗原(gE)以及 AS01_B 佐劑系統，Shingrix 的設計可針對對於水痘帶狀疱疹病毒已有預存免疫力的人，誘發其產生抗原特異性的細胞和體液免疫反應。

非臨床資料顯示，AS01_B 可透過特定的分子作用機制誘使先天免疫系統發生局部及暫時性的活化，這有助於使帶有 gE 抗原的抗原呈現細胞在引流淋巴結中聚集並活化，進而促使具 gE 特異性的 CD4⁺ T 細胞和抗體生成。AS01_B 的佐劑作用是來自包含在微脂粒載體中的 MPL 與 QS-21 之間的交互作用結果。

藥效學作用

臨床效果

帶狀疱疹和疱疹後神經痛的預防效力

曾針對 ≥50 歲的成人以間隔 2 個月施打兩劑的方式進行的兩個安慰劑對照、觀察者盲性之第 III 期 Shingrix 預防效力研究：

- Zoster-006 (ZOE-50)：整體疫苗接種族群(Total Vaccinated Cohort, TVC)包含 15,405 位 ≥50 歲且接種至少一劑 Shingrix (N=7,695)或安慰劑(N=7,710)的受試者。
- Zoster-022 (ZOE-70)：整體疫苗接種族群包含 13,900 位 ≥70 歲且接種至少一劑 Shingrix (N=6,950)或安慰劑(N=6,950)的受試者。

曾針對 ≥18 歲的免疫功能低下的成年人以間隔 1 至 2 個月施打兩劑的方式進行兩個安慰劑對照、觀察者盲性之第 III 期 Shingrix 預防效力研究：

- Zoster-002：整體疫苗接種族群包含 1,846 位接受自體造血幹細胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplants, aHSCT)且於移植手術後接種至少一劑 Shingrix (N=922)或安慰劑(N=924)的受試者。
- Zoster-039：整體疫苗接種族群包含 562 位患有血液惡性腫瘤且於癌症療程中或整個癌症療程結束後接種至少一劑 Shingrix (N=283)或安慰劑(N=279)的受試者。

這些研究的目的並不是要評估同時使用免疫抑制療法對疫苗預防效果的影響，或是評估特定免疫抑制療法對疫苗預防效果的影響。大部份的疫苗接種者在接種疫苗時並未接受免疫抑制療法(見上文)。並非所有類型的免疫抑制療法都曾用於受試族群。

針對修正整體疫苗接種族群(modified Total Vaccinated Cohort, mTVC，亦即排除未接種第二劑疫苗或於接種第二劑後 1 個月內確診帶狀疱疹的受試者)後，來評估帶狀疱疹與疱疹後神經痛病例的發生率，以及疫苗預防效力(Vaccine Efficacy)。

Shingrix 和安慰劑相比，顯著的降低受試者的帶狀疱疹與疱疹後神經痛的發生率：

- ≥50 歲的成人(Zoster-006)：6 例相對 210 例帶狀疱疹病例，0 例相對 18 例疱疹後神經痛病例；
- ≥70 歲的成人(Zoster-006 與 Zoster-022 的整合分析)：25 例相對 284 例帶狀疱疹病例，4 例相對 36 例疱疹後神經痛病例；
- ≥18 歲且接受自體造血幹細胞移植的成人(Zoster-002)：49 例相對 135 例帶狀疱疹病例，1 例相對 9 例疱疹後神經痛病例；

Shingrix 在預防疱疹後神經痛的益處歸因於本疫苗對預防帶狀疱疹的效力。由於疫苗組中的帶狀疱疹病例數有限，無法進一步驗證 Shingrix 為確診帶狀疱疹的病患降低疱疹後神經痛發生率的效力。

疫苗預防效力方面的結果如表 1 所示。

表 1：帶狀疱疹和疱疹後神經痛的預防效力(修正整體疫苗接種族群)

| 年齡(歲) | 帶狀疱疹 | | | 疱疹後神經痛 | | |
|--|-------|---------|------------|--------|--------------------|-------------|
| | N | 預防效力(%) | 95% CI | N | 預防效力(%) | 95% CI |
| Zoster-006* | | | | | | |
| ≥50 | 7,344 | 97.2 | 93.7; 99.0 | 7,340 | 100.0 | 77.1; 100.0 |
| 50-59 | 3,492 | 96.6 | 89.6; 99.4 | 3,491 | 100.0 | 40.8; 100.0 |
| ≥60 | 3,852 | 97.6 | 92.7; 99.6 | 3,849 | 100.0 | 55.2; 100.0 |
| 60-69 | 2,141 | 97.4 | 90.1; 99.7 | 2,140 | 100.0 [§] | <0; 100.0 |
| Zoster-006 與 Zoster-022 的整合分析** | | | | | | |
| ≥70 | 8,250 | 91.3 | 86.8; 94.5 | 8,250 | 88.8 | 68.7; 97.1 |
| 70-79 | 6,468 | 91.3 | 86.0; 94.9 | 6,468 | 93.0 | 72.4; 99.2 |
| ≥80 | 1,782 | 91.4 | 80.2; 97.0 | 1,782 | 71.2 [§] | <0; 97.1 |
| Zoster-002*** (接受自體造血幹細胞移植者 [#]) | | | | | | |
| ≥18 | 870 | 68.2 | 55.5; 77.6 | 870 | 89.3 | 22.5; 99.8 |
| 18-49 | 213 | 71.8 | 38.7; 88.3 | 213 | 100.0 [§] | <0; 100.0 |
| ≥50 | 657 | 67.3 | 52.6; 77.9 | 657 | 88.0 | 10.4; 99.8 |
| Zoster-039 (患有血液惡性腫瘤的病人 [#]) | | | | | | |

| | | | | | | |
|-----|-----|----------|------------|---|---|---|
| ≥18 | 259 | 87.2**** | 44.2; 98.6 | - | - | - |
|-----|-----|----------|------------|---|---|---|

N 可評估的受試者人數

CI 信賴區間

* 通報帶狀疱疹與疱疹後神經痛病例的追蹤期間中位數分別為 3.1 與 4.1 年

** 通報帶狀疱疹與疱疹後神經痛病例的追蹤期間中位數為 4 年

*** 通報帶狀疱疹與疱疹後神經痛病例的追蹤期間中位數為 21 個月

****於事後進行預防效力計算；追蹤期間中位數為 11.1 個月

允許使用與當地標準照護相符的預防性抗病毒藥物

§ 不具統計學顯著意義

Zoster-006 mTVC：N (Shingrix)=7,344，N (安慰劑)=7,415

Zoster-006 與 Zoster-022 的整合分析 mTVC：N (Shingrix)=8,250，N (安慰劑)=8,346

Zoster-002 mTVC：N (Shingrix) = 870，N (安慰劑)=851

Zoster-039 mTVC：N (Shingrix) = 259，N (安慰劑)=256

在接種疫苗後第四年，在 ≥50 歲的受試者(Zoster-006)與 ≥70 歲的受試者(Zoster-006 與 Zoster-022 的整合分析)中，對帶狀疱疹的預防效力分別為 93.1 % (95% CI：81.2；98.2)與 87.9% (95% CI：73.3；95.4)。

在 Zoster-002 中，在接種第二劑後 1 個月(亦即相當於接受自體造血幹細胞移植後約 6 個月)開始至接受自體造血幹細胞移植後 1 年的追蹤期間(發生帶狀疱疹之風險最高的期間)，對帶狀疱疹的預防效力為 76.2% (95% CI：61.1；86.0)。

對其他帶狀疱疹相關併發症的預防效力

所評估的帶狀疱疹相關併發症(除了疱疹後神經痛外)包括：帶狀疱疹血管炎、瀰漫性疾病、眼科疾病、包括中風在內的神經系統疾病，以及內臟疾病。

在 Zoster-006 與 Zoster-022 的整合分析中，Shingrix 可使 ≥50 歲之受試者(1 例相對 16 例)與 ≥70 歲之受試者(1 例相對 12 例)罹患帶狀疱疹相關併發症分別大幅減少 93.7 % (95% CI：59.5；99.9)與 91.6% (95% CI：43.3；99.8)。

在 Zoster-002 中，Shingrix 可使 ≥18 歲且接受自體造血幹細胞移植者罹患帶狀疱疹相關併發症大幅減少 77.8% (95% CI：19.0；96.0) (3 例相對 13 例)。

此外，在 Zoster-002 中，Shingrix 亦明顯降低與帶狀疱疹相關的住院治療，減少 84.7% (95% CI：32.1；96.6) (2 例相對 13 例)。

Shingrix 對帶狀疱疹相關疼痛的影響

在 Zoster-022 中，在 ≥70 歲且至少發生一次確定帶狀疱疹事件的受試者中，Shingrix 可使帶狀疱疹相關疼痛治療藥物的用量與使用期間分別明顯減少 39.6% (95% CI：10.7；64.8)與 49.3% (95% CI：2.9；73.5)。在 Shingrix 組與安慰劑組中，使用疼痛治療藥物的時間中位數分別為 30.0 天與 38.0 天。

整體而言，接種 Shingrix 之受試者罹患嚴重帶狀疱疹相關疼痛，比起安慰劑組有減輕的趨勢。

在 Zoster-002 中，在 ≥18 歲、接受自體造血幹細胞移植、且至少發生一次確定帶狀疱疹事件的受試者中，Shingrix 可使嚴重「最劇烈」帶狀疱疹相關疼痛的持續時間明顯減少 38.5% (95% CI：11.0；57.6)。

Shingrix 的免疫生成性

免疫生成性與保護作用的關聯性尚未確立；因此，目前並不確知可防禦帶狀疱疹的保護作用所需的免疫反應程度。

在 ≥50 歲的成人方面，曾針對第 III 期預防效力研究 Zoster-006(體液免疫與細胞免疫)與 Zoster-022 (體液免疫)的部分受試者評估 Shingrix 所引發的免疫反應。施打第二劑 1 個月後，Shingrix 所引發的 gE 特異性免疫反應(體液免疫與細胞免疫)分別如表 2 和表 3 所示。

表 2：施打第二劑 1 個月後，Shingrix 在 ≥50 歲的成人中的體液免疫生成性(分析免疫生成性的 ATP 族群)

| 抗 gE 免疫反應 [^] | | | | |
|-------------------------------|-------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 年齡(歲) | N | 疫苗反應率 [§] (%) | 幾何平均濃度 (95% CI) | 和接種疫苗前相比較的濃度升高 倍數中位數(Q1 ; Q3) |
| Zoster-006 | | | | |
| ≥ 50 | 1,070 | 98.5 (97.6; 99.1) | 52,376.6 (50,264.1; 54,577.9) | 41.9 (20.8; 86.9) |
| Zoster-006 與 Zoster-022 的整合分析 | | | | |
| ≥ 70 | 742 | 96.6 (95.1; 97.8) | 49,691.5 (47,250.8; 52,258.2) | 34.3 (16.7; 68.5) |

ATP According-To-Protocol

[^] 抗 gE 免疫反應=抗 gE 抗體濃度，利用抗 gE 酵素免疫吸附法 (gE ELISA)進行檢測

N 在指定時間點可評估幾何平均濃度的受試者人數

[§] 抗 gE 抗體之疫苗反應率(Vaccine response rate, VRR)的定義為：和接種疫苗前的抗 gE 抗體相比較(基礎期呈血清陽性的受試者)，或和血清陽性的抗 gE 抗體閾值相比較(基礎期呈血清陰性的受試者)，接種第二劑後的抗 gE 抗體濃度升高至少 4 倍的受試者比例

CI 信賴區間

Q1;Q3 第一與第三四分位數

在施打第二劑 3 年後，≥50 歲的成人中，和基礎期相比較的升高倍數的中位數為 9.3 (Q1 : 4.9 ; Q3 : 19.5) (Zoster-006)，≥70 歲的成人中為 7.2 (Q1 : 3.5 ; Q3 : 14.5) (Zoster-006 與 Zoster-022 的合併分析)。

表 3：施打第二劑 1 個月後，Shingrix 在 ≥50 歲的成人中的細胞免疫生成性(分析免疫生成性的 ATP 族群)

| gE 特異性 CD4[2+] T 細胞反應 [^] | | | |
|------------------------------------|-----|-------------------------------|--|
| 年齡(歲) | N | 中位數 (Q1 ; Q3) | 和接種疫苗前相比較細胞反應頻率升高 倍數的中位數 (Q1 ; Q3) |
| Zoster-006 | | | |
| ≥ 50 | 164 | 1,844.1 (1,253.6; 2,932.3) | 24.6 (9.9; 744.2) |
| ≥ 70* | 52 | 1,494.6 (922.9; 2,067.1) | 33.2 (10.0; 1,052.0) |

ATP According-To-Protocol

[^] gE 特異性 CD4[2+] T 細胞反應=gE 特異性 CD4+ T 細胞活性。檢測(CD4[2+] T 細胞，是利用細胞內之細胞激素螢光染色(intracellular cytokine staining, ICS)分析法進行，定義為表現的 4 種特定免疫標記中至少 2 種免疫標記的 CD4+ T 細胞

N 在指定時間點可用來估計細胞反應的受試者人數

Q1;Q3 第一與第三四分位數

* 僅在 Zoster-006 中取得 ≥70 歲之年齡群的 gE 特異性 CD4[2+]資料，因為 Zoster-022 並未評估 CD4+ T 細胞的活性

在 Zoster-006 中，施打第二劑 3 年後，≥50 歲的成人中，和基礎期相比較，升高倍數的中位數為 7.9 (Q1 : 2.7 ; Q3 : 31.6)，≥70 歲的成人族群則為 7.3 (Q1 : 1.7 ; Q3 : 31.6)。

一項針對 ≥60 歲之成人所進行之第 II 期、開放性、單一試驗組、追蹤臨床研究(Zoster-024)顯示，依 0、2 個月時程施打之後，疫苗所引發的免疫反應(體液免疫與細胞免疫)可持續至第 72 個月(約為施打第一劑 6 年後，亦即施打第二劑 70 個月後) (N= 119)。

抗 gE 抗體濃度的中位數較接種疫苗前的基礎期中位數濃度高出 7 倍。gE 特異 CD4[2+] T 細胞反應出現頻率的中位數較接種疫苗前的高出 3.7 倍。

下列研究曾針對 ≥18 歲的免疫功能低下的成年人評估 Shingrix 所引發的體液免疫反應與細胞免疫反應：

- 一項第 I/II 期研究：Zoster-015 (HIV 感染者)；

- 一項第 II/III 期研究：Zoster-028 (正在進行化學治療的固態腫瘤病人)；
- 三項第 III 期研究：Zoster-002 (接受自體造血幹細胞移植且於移植手術後接種疫苗的病人)、Zoster-039 (於癌症療程中或整個癌症療程結束後接種疫苗的血液惡性腫瘤病人)及 Zoster-041 (於接種疫苗時正在接受長期免疫抑制治療的腎臟移植病人)。

施打第二劑 1 個月後，Shingrix 在所有受試免疫功能低下的族群中所引發的 gE 特異性免疫反應(體液免疫與細胞免疫反應)分別如表 4 和表 5 所示。

表 4：施打第二劑 1 個月後，Shingrix 在 ≥18 歲之免疫功能低下的成人中的體液免疫生成性(分析免疫生成性的 ATP 族群)

| 抗 gE 免疫反應 [^] | | | |
|---------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| N | 疫苗反應率 [§] (%) (95% CI) | 幾何平均濃度 (95% CI) | 和接種疫苗前相比較的濃度升高倍數 中位數(Q1 ; Q3) |
| Zoster-002 (接受自體造血幹細胞移植者) | | | |
| 82 | 67.1 (55.8; 77.1) | 12,753.2 (7,973.0; 20,399.4) | 14.1 (1.7; 137.0) |
| Zoster-028 (固態腫瘤病人) | | | |
| 87 | 86.2 (77.1; 92.7) | 18,291.7 (14,432.1; 23,183.5) | 21.5 (7.0; 45.2) |
| Zoster-039 (血液惡性腫瘤病人) | | | |
| 217 | 65.4 (58.7; 71.7) | 13,445.6 (10,158.9; 17,795.6) | 17.2 (1.4; 87.4) |
| Zoster-041 (腎臟移植病人) | | | |
| 121 | 80.2 (71.9; 86.9) | 19,163.8 (15,041.5; 24,416.0) | 15.1 (6.1; 35.0) |
| Zoster-015 (HIV 感染者) | | | |
| 53 | 98.1 (89.9; 100) | 42,723.6 (31,233.0; 58,441.6) | 40.9 (18.8; 93.0) |

ATP According-To-Protocol

[^] 抗 gE 免疫反應=抗 gE 抗體濃度，利用抗 gE 酵素免疫吸附法 (gE ELISA)進行檢測

N 在指定時間點可用來估計幾何平均濃度的受試者人數

[§] 抗 gE 抗體之疫苗反應率(Vaccine response rate, VRR)的定義為：和接種疫苗前的抗 gE 抗體相比較(基礎期呈血清陽性的受試者)，或和血清陽性的抗 gE 抗體閾值相比較(基礎期呈血清陰性的受試者)，接種第二劑後的抗 gE 抗體濃度升高至少 4 倍的受試者比例

CI 信賴區間

Q1;Q3 第一與第三四分位數

表 5：施打第二劑 1 個月後，Shingrix 在 ≥18 歲之免疫功能低下的成人中的細胞免疫生成性(分析免疫生成性的 ATP 族群)

| gE 特異性 CD4[2+] T 細胞反應 [^] | | |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| N | 中位數 (Q1 ; Q3) | 和接種疫苗前相比較細胞反應頻率升高倍數的中位數 (Q1 ; Q3) |
| Zoster-002 (接受自體造血幹細胞移植者) | | |
| 51 | 6,644.9 (1,438.3; 13,298.6) | 109.0 (34.4; 2,716.4) |
| Zoster-028* (固態腫瘤病人) | | |
| 22 | 778.8 (393.1; 1,098.2) | 4.9 (1.7; 33.0) |
| Zoster-039 (血液惡性腫瘤病人) | | |
| 53 | 3,081.9 (1,766.2; 7,413.6) | 45.9 (16.4; 2,221.9) |
| Zoster-041 (腎臟移植病人) | | |
| 32 | 2,149.0 (569.4; 3,695.1) | 47.7 (14.7; 439.6) |
| Zoster-015 (HIV 感染者) | | |
| 41 | 2,809.7 (1,554.5; 4,663.7) | 23.4 (8.5; 604.1) |

ATP According-To-Protocol

[^] gE 特異性 CD4[2+] T 細胞反應=gE 特異性 CD4+ T 細胞活性。檢測(CD4[2+] T 細胞，是利用細胞內之細胞激素螢光染色(intracellular cytokine staining, ICS)分析法進行，定義為表現的 4 種特定免疫標記中至少 2 種免疫標記的 CD4+ T 細胞)

N 在指定時間點可評估細胞反應出現頻率的受試者人數

Q1;Q3 第一與第三四分位數

* 僅在 Zoster-006 中取得 ≥70 歲之年齡群的 gE 特異性 CD4[2+]資料，因為 Zoster-022 並未評估 CD4+ T 細胞的活性

施打第二劑 1 年後，在抗 gE 抗體濃度方面，和基礎期相比較的升高倍數的中位數範圍為 2.7 至 6.5，在 gE 特異性 CD4[2+] T 細胞反應出現頻率的中位數則為 2.0 至 43.6 (研究 Zoster-002、Zoster-028、Zoster-039 和 Zoster-041)。

在 Zoster-002 中，施打第二劑 2 年後，在抗 gE 抗體濃度方面，和基礎期相比較的升高倍數的中位數為 1.3，在 gE 特異性 CD4[2+] T 細胞)反應出現頻率的中位數則為 50.9。

合併接種後的免疫生成性

在三個有控制組、開放性的第 III 期臨床研究中，≥50 歲的成人於隨機分組後間隔 2 個月接種兩劑 Shingrix，並於接種第一劑時合併或不合併接種未使用佐劑的季節性流感疫苗(N=828；Zoster-004)、23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗(N=865；Zoster-035)或配方中含有 0.3 毫克 Al³⁺的抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗(N=830；Zoster-042)。將 Shingrix 與流感疫苗、23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗和抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗同時施打後的疫苗反應率(抗 gE 抗體)分別為 95.8% (95% CI：93.3；97.6)、98.3% (95% CI：96.4；99.3)及 97.8% (95% CI：95.8；99.1)。除了將 Shingrix 與抗原減量的白喉-破傷風-無細胞性百日咳疫苗同時施打時，其中一種百日咳抗原的幾何平均濃度較低之外，同時施打疫苗的免疫反應並未受到影響。不過，這些資料並不表示存有具臨床意義的相關性干擾。

接種疫苗前有帶狀疱疹病史之受試者中的免疫生成性

在一個、無控制組的第 III 期開放性臨床研究中(Zoster-033)，有 96 位 ≥50 歲且有帶狀疱疹病史的成人間隔 2 個月接種兩劑 Shingrix。接種疫苗 1 個月後的疫苗反應率(抗 gE 抗體)為 90.2% (95% CI：81.7；95.7)。

間隔 6 個月接種兩劑 Shingrix 之受試者中的免疫生成性

在一個開放性的第 III 期臨床研究中(Zoster-026)，有 238 位 ≥50 歲的受試者於平均隨機分組後間隔 2 或 6 個月接種兩劑 Shingrix，依 0、6 個月時程接種疫苗 1 個月後的疫苗反應率(抗 gE 抗體)為 96.5% (95% CI：90.4；99.2)。

依 0、6 個月時程接種疫苗後的體液免疫反應(抗 gE 抗體濃度)並不劣於依 0、2 個月時程接種疫苗後的體液免疫反應，因為抗體濃度比率的 97.5% CI 上限低於 1.50 [1.16 (97.5% CI：0.98；1.39)]。

先前曾接種活性減毒帶狀疱疹疫苗者中的免疫生成性

在一個開放性的第 III 期多中心臨床研究中(Zoster-048)，430 位 ≥65 歲且有或沒有在 ≥5 年前接種活性減毒帶狀疱疹疫苗之記錄的成人依 1:1 的比例分成條件相當的兩組後，間隔 2 個月接種兩劑 Shingrix。Shingrix 所引發的免疫反應並未因先前曾接種活性減毒帶狀疱疹疫苗而受到影響。

藥物動力學

疫苗並不須進行藥物動力學特性評估。

臨床研究

參見藥效學作用

非臨床相關資訊

臨床前安全性資料

根據急毒性與重覆劑量毒性試驗、局部耐受性、心血管/呼吸系統安全性藥理學以及生殖與發育毒性等常規非臨床試驗資料，並未顯示本疫苗對人體具有特殊危害。

藥劑學資訊

有效期限

有效期限標示於標籤及外盒上。

本品泡製後的有效期限請參見使用與操作。

儲存方式

保存在攝氏 2°C 至 8°C，不得冷凍。請置於原始包裝中保存，避光保存。

泡製後的儲存條件請見使用與操作。

容器的材質與內容物

- 1 劑粉末，盛裝於附有瓶塞(丁基橡膠)的小瓶(第 I 型玻璃)中
- 1 劑懸液，盛裝於附有瓶塞(丁基橡膠)的小瓶(第 I 型玻璃)中

Shingrix 有 1 小瓶粉末加 1 小瓶懸液的包裝，或 10 小瓶粉末加 10 小瓶懸液的包裝

不相容性

本疫苗不能與其他藥品混合使用。

使用與操作

應目視檢查粉末與懸液是否有任何微粒異物及/或外觀改變的現象。如果發現任何一種現象，切勿泡製此疫苗。

如何製備 Shingrix：

施打 Shingrix 前必須先進行泡製。

1. 將裝有懸液之小瓶中的全部內容物抽入針筒。
2. 將針筒中的全部內容物加入裝有粉末的小瓶中。
3. 輕輕振搖，直到粉末完全溶解。

泡製後的疫苗為帶有乳白色光澤、無色至淡棕色的液體。

應目視檢查泡製後的疫苗是否有任何微粒異物及/或外觀改變的現象。如果發現任何一種現象，切勿施打此疫苗。

泡製之後，疫苗應立即使用；如果無法立即使用，應將疫苗存放於冰箱中(2°C 至 8°C)。如果未在 6 小時內使用，應予以丟棄。

施打之前：

1. 將裝有泡製後疫苗之小瓶中的全部內容物抽入針筒。
2. 更換針頭，確保您是使用新的針頭來施打疫苗。

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：GDSv06

核發日期：2021 年 3 月 5 日

製造廠(調液、充填、凍晶乾燥及包裝作業)

廠名：GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

地址：Parc de la Noire Epine, Rue Fleming 20, B-1300 Wavre, Belgium

製造廠(充填及凍晶乾操作業)

廠名：GlaxoSmithKline Biologicals

地址：637 Rue des Aulnois 59230 Saint Amand Les Eaux, France

或

廠名：Patheon Italia S.p.A.

地址：Viale G.B. Stucchi, 110, 20900 Monza (MB), Italy

二級包裝廠：

廠名：GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l.

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

放行廠：

廠名：GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

地址：Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium

二級包裝廠：

廠名：裕利股份有限公司

地址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

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 23 樓