

腦寧安 腦膜炎雙球菌四價接合型疫苗

MENVEO MENINGOCOCCAL GROUP A, C, W-135 AND Y CONJUGATED VACCINE

衛部菌疫輸字第 000968 號

產品說明

腦膜炎雙球菌四價接合型疫苗

Meningococcal Group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine

商品名

腦寧安

Menveo

配方與效價

供注射用凍晶乾燥粉末與注射用液劑

泡製之後，每劑含(0.5 毫升泡製後的疫苗)：

- | | |
|--------------------------------|----------------|
| • 腦膜炎雙球菌血清 A 型寡糖多醣體 | 10 微克 |
| 結合白喉棒狀桿菌 CRM ₁₉₇ 蛋白 | 16.7 至 33.3 微克 |
| • 腦膜炎雙球菌血清 C 型寡糖多醣體 | 5 微克 |
| 結合白喉棒狀桿菌 CRM ₁₉₇ 蛋白 | 7.1 至 12.5 微克 |
| • 腦膜炎雙球菌血清 W-135 型寡糖多醣體 | 5 微克 |
| 結合白喉棒狀桿菌 CRM ₁₉₇ 蛋白 | 3.3 至 8.3 微克 |
| • 腦膜炎雙球菌血清 Y 型寡糖多醣體 | 5 微克 |
| 結合白喉棒狀桿菌 CRM ₁₉₇ 蛋白 | 5.6 至 10.0 微克 |

腦膜炎雙球菌血清 A 型結合成分為白色至雪白色粉末

腦膜炎雙球菌血清 C 型、W-135 型與 Y 型結合成分為無色澄清溶液

賦形劑

凍晶乾燥粉末：

Sucrose

Potassium dihydrogen phosphate

液劑：

Sodium chloride

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate

Disodium phosphate dihydrate

Water for injections

臨床相關資訊

適應症

Menveo 可用於幼童(2 歲及以上)、青少年與成人(≤55 歲)的主動免疫接種，以預防腦膜炎雙球菌 (*Neisseria meningitidis*)血清型 A、C、W-135 與 Y 所引起的侵入性疾病。

本疫苗應遵照官方建議使用。

劑量與給藥方式

一般對象

兒童(2 歲及以上)、青少年與成人給予 1 劑 Menveo (每劑 0.5 毫升)。

追加接種

對先前曾使用 Menveo、其他腦膜炎雙球菌 ACWY 結合疫苗(ACWY-D)或腦膜炎雙球菌 ACWY 非結合多醣體疫苗(ACWY-PS)進行基礎疫苗接種的人，可考慮使用 Menveo 做為追加接種。追加接種腦膜炎雙球菌 ACWY 疫苗的必要性與時機，應視國內衛生主管機關建議而定。

老年人

尚未有 65 歲以上老人的使用經驗。

僅有少量的 56-65 歲老人的使用經驗。

使用方法

Menveo 應該以肌肉注射的方式接種，理想的注射部位是兒童、青少年與成人的三角肌(上臂)。

若同時施打多種疫苗，應於不同注射部位施打。

施打本品前的泡製方法請見使用與操作。

禁忌症

對本疫苗的活性成份或任何賦形劑，包括白喉類毒素 (CRM₁₉₇)，會產生過敏反應，或先前接種含有類似成分的疫苗後有生命脅迫性的過敏反應者禁用 Menveo。(請見配方與效價及賦形劑)。

警語和注意事項

注射任何疫苗之前，負責施打疫苗的人必須採取一切預防措施，以防止因已知的醫療史和當前健康狀態，所引起的任何過敏反應。與所有的注射疫苗一樣，接種疫苗後若有過敏性事件，應給予適當醫療救治與監督。

和其他疫苗一樣，對患有急性嚴重發燒性疾病的患者，應延後接種 Menveo。出現輕微的感染現象並非接種本疫苗的禁忌。

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。

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。

Menveo 無法對於疫苗中所含的腦膜炎雙球菌血清型以外的感染提供保護作用。

與任何的注射疫苗一樣，不是所有的接種者皆可誘發有效的免疫保護反應。(請見藥效學作用)。

對於免疫功能不全的個體，接種疫苗可能無法獲得預期的免疫效果。Menveo 不曾在免疫功能不全的個體中評估免疫反應。HIV 感染、補體不足、脾臟功能缺損的個體可能不會產生足夠的腦膜炎雙球菌血清型 A、C、W-135 與 Y 的免疫反應。

Menveo 的臨床試驗顯示，serogroup A 在使用人類補體執行血清殺菌抗體分析時，抗體效價較弱，目前此結果在臨床上與療效的關聯性尚未得知。若接種疫苗者已知可能曝露於 A 型腦膜炎雙球菌感染風險而且曾接種過一劑 Menveo 超過一年以上，可能需要考慮給予一劑追加劑量。

接受抑制末端補體活化治療的個體(例如：Eculizumab)，仍然處於由腦膜炎雙球菌血清型 A、C、W-135 與 Y 引起的侵入性疾病增加的風險，甚至在接種後亦是如此。

交互作用

Menveo 可與下列疫苗併用：單價或複合型 A 型與 B 型肝炎疫苗、黃熱病疫苗、傷寒疫苗(Vi 多醣體)、日本腦炎疫苗及狂犬病疫苗。Menveo 可與 B 型腦膜炎雙球菌疫苗(Bexsero)同時給予；Bexsero 應依照衛生主管機關建議給予。

在臨床試驗(11 至 18 歲的青少年)中，併用破傷風、減毒白喉與非細胞性百日咳混合疫苗(dTpa)及四價人類乳突狀病毒疫苗(第 6、11、16 與 18 型)(HPV)之後，並未發現這些疫苗有任何反應原性升高、安全性概況改變的現象。

針對出現血清反應的受試者比例進行評估的結果顯示，於施打 dTpa 一個月後接續施打 Menveo 會導致血清型 W-135 的免疫反應顯著較低，但未直接影響血清保護率。目前並不清楚此觀察結果與臨床保護力的臨床關聯性。此外，證據顯示，對三個百日咳抗原中的兩個抗原的抗體反應有部分抑制作用。目前也未知這個現象在臨床上的意義。在接種疫苗後，超過 97% 的受試者可測得產生所有三種百日咳抗原的效價。

針對年齡 2 至 10 歲的兒童，目前尚未評估過其他兒童用疫苗與 Menveo 併用時的安全性與免疫生成性。

Menveo 和上述疫苗以外的疫苗的併用結果尚未被研究。併用疫苗時，如果要將 Menveo 與另一種注射用疫苗同時施打，請務必將兩種疫苗注射在不同的注射部位，最好是對側部位。

如果接受疫苗施打者，同時接受免疫抑制劑治療，免疫反應可能會減少。

懷孕與授乳

生育力

動物研究顯示，Menveo 對雌性生育力並無任何影響。目前尚未在動物研究中評估過雄性生育能力的影響。

懷孕

目前並無足夠的孕婦曝藥方面的臨床資料。以 Menveo 進行的動物研究並未發現任何直接或間接對於懷孕母體、胚胎或胎兒發育、生產或出生後發育方面的有害影響。(參考非臨床相關資訊)

只有在明確需要且潛在效益超越胎兒可能面臨的風險的情況下，才可於懷孕期間使用 Menveo。

授乳

目前並無在授乳期間使用 Menveo 的臨床資料可用，但分泌至母乳內的抗體不太可能會對哺乳幼兒造成傷害。因此，母乳餵養過程中仍可考慮使用 Menveo。

進行需要判斷、運動或認知技巧之活動的能力

沒有進行 Menveo 對駕駛和機器操作的能力影響的相關研究。接種後有非常少見的頭暈現象被通報。這可能暫時會影響駕駛或機器操作的能力。

不良反應

臨床試驗資料

通報的不良反應係依下列發生頻率列出：

極常見	≥1/10
常見	≥1/100 至 <1/10
不常見	≥1/1,000 至 <1/100
少見	≥1/10,000 至 <1/1,000
很少見	<1/10,000

2 至 10 歲的兒童

在完成的臨床試驗中，總共有 3464 位 2 至 10 歲的受試者暴露於 Menveo。其中 Menveo 使用於 2 至 10 歲兒童的安全性評估乃是以 4 項共 3181 位受試者接種 Menveo 之臨床試驗的資料為依據。一般而言，臨床試驗中最常見的不良反應，會持續 1 至 2 天，並不會轉為嚴重程度。這些不良反應為：

代謝與營養失調：

常見：飲食不正常

神經系統失常：

很常見：睏倦、頭痛

腸胃道不適：

常見：噁心、嘔吐、腹瀉

皮膚與皮下組織症狀：

常見：皮疹

肌肉與結締組織症狀：

常見：肌痛、關節痛

一般症狀與施打部位症狀：

很常見：易怒、全身無力、注射部位疼痛、注射部位紅斑 (≤ 50 mm)、注射部位硬塊 (≤ 50 mm)

常見：注射部位紅斑 (> 50 mm)、注射部位硬塊 (> 50 mm)、發冷、發燒 ≥ 38°C

不常見：注射部位瘙癢

11 至 65 歲的青少年與成人

Menveo 用於青少年和成人的安全性評估乃是以 5 項共 6401 位受試者(年齡 11 至 65 歲)之隨機分配、對照性臨床試驗的資料為依據。各個年齡組別中，接種 Menveo 的受試者，在 11-18 歲、19-34 歲、35-55 歲、56-65 歲分別為 58.9%、16.4%、21.3%、3.4%。兩個主要的試驗，為隨機分配、有活性對照組的試驗，分別為 11-55 歲 (N=2663) 與 19-55 歲 (N=1606)。

所有試驗 Menveo 組中，在青少年和成人年齡組的局部、全身性和其他反應的發生率和嚴重程度，大致相同。

在臨床試驗中觀察到最常見局部和全身不良反應為注射部位的疼痛和頭痛。

下面列出在三個樞紐試驗和兩個支持性臨床試驗中，每個系統器官的不良反應分類。臨床試驗中通報最常見的不良反應，會持續 1 至 2 天，並沒有轉為嚴重程度。

神經系統失常：

很常見：頭痛

不常見：暈眩

腸胃道不適：

很常見：噁心

皮膚與皮下組織症狀：

常見：皮疹

肌肉與結締組織症狀：

很常見：肌痛

常見：關節痛

一般症狀與施打部位症狀：

很常見：注射部位疼痛、注射部位紅斑 (≤ 50 mm)、注射部位硬塊 (≤ 50 mm)、全身無力

常見：注射部位紅斑 (> 50 mm)、注射部位硬塊 (> 50 mm)、發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、發冷

不常見：注射部位瘙癢

在青少年組中，併用 dTpa 疫苗的安全和耐受性是有利的，不用大幅改變與其他併用疫苗的管理方式。

上市後的使用資料

這些事件係從不確定的人口數中的主動報告，故不可能可靠地估計所有事件的頻率，或建立與疫苗的因果關係。

血液及淋巴系統疾病：

淋巴結腫大

免疫系統疾病：

過敏，包括過敏性反應

神經系統疾病：

頭暈、暈厥、僵直性抽搐、熱性痙攣、頭痛、顏面神經麻痺、平衡失調。

眼部疾病：

眼瞼下垂

耳朵和中耳障礙：

聽力受損、耳朵疼痛、眩暈、前庭失調

呼吸、胸和縱膈疾病：

口咽部的疼痛

皮膚和皮下組織疾病：

起疹

肌肉和結締組織疾病：

關節痛、骨痛

一般疾病和施打部位症狀：

注射部位皮膚瘙癢、疼痛、紅斑、炎症及腫脹(包括注射肢廣泛腫脹)、疲勞、全身無力、發熱

實驗室數據：

丙氨酸氨基轉移酶 (alanine aminotransferase) 增加、體溫上升

損傷、中毒和過程中的併發症：

失落、頭部損傷

過量

現有資料不足。

臨床藥理學

藥效學

ATC 編碼

藥理分類：腦膜炎雙球菌疫苗，ATC Code：J07AH08。

藥效學作用

臨床效果

Menveo 的效果作為測量具有血清型專一性且具細菌活性的抗膜抗體。血清殺菌活性(SBA) 測試是以人類血清作為外源性補體來源 (hSBA) 來測量。人類血清殺菌活性測試 (hSBA) 與原始保護腦膜炎雙球菌的疾病有關。

免疫生成性

已在隨機分配、多中心、活性對照臨床試驗中，評估 2 歲以上至 65 歲受試者對於 Menveo 的免疫生成性。

兒童免疫生成性(2-10 歲)

樞紐試驗(V59P20)中，以四價腦膜炎雙球菌結合白喉類毒素疫苗(ACWY-D)比較 Menveo 的免疫生成性；依照計劃書，有 1170 位幼童接種 Menveo，1161 位接種對照疫苗。在兩個支持性試驗(V59P8 與 V59P10) 中，Menveo 的免疫生成性是與四價腦膜炎雙球菌多醣體疫苗 (ACWY-PS)比較。

在隨機分配、觀察員遮盲的樞紐試驗(V59P20)中，受試者以年齡來分層(2 至 5 歲與 6 至 10 歲)，經接種 Menveo 單一劑量 1 個月後的免疫生成性與單一劑量 ACWY-D 相比。兩組與 ACWY-D 比較 hSBA $\geq 1:8$ 的反應，在對血清型 C、W-135 與 Y 有反應的受試者比例方面達成不劣性，但是針對血清型 A 未達不劣性。兩組(2 至 5 歲與 6 至 10 歲)以 hSBA GMTs 來評估，所有血清型均達不劣性(表 1)。此外，在 Menveo 組的受試者，對於血清型 W-135 與 Y 有血清反應的、hSBA $\geq 1:8$ 的受試者比例，以及 GMT 值，都顯著較高。Menveo 組的 GMT 值，對於血清型 C 顯著較高。

表 1：2 至 10 歲受試者接種 Menveo 與 ACWY-D (四價腦膜炎雙球菌結合白喉類毒素疫苗) 1 個月後的血清殺菌抗體反應比較

依血清型的試驗指標	2-5 歲			6-10 歲			2-10 歲		
	Menveo (95% CI)	ACWY-D (95% CI)	百分比差異 (Menveo – ACWY-D) 或 GMT 比例 (Menveo/ACWY-D) (95% CI)	Menveo (95% CI)	ACWY-D (95% CI)	百分比差異 (Menveo – ACWY-D) 或 GMT 比例 (Menveo/ACWY-D) (95% CI)	Menveo (95% CI)	ACWY-D (95% CI)	百分比差異 (Menveo – ACWY-D) 或 GMT 比例 (Menveo/ACWY-D) (95% CI)
A	N=606	N=611		N=551	N=541		N=1157	N=1152	
%血清反應‡	72 (68, 75)	77 (73, 80)	-5 (-10.0, -0.3)	77 (73, 80)	83 (79, 86)	-6 (-11, -1)	74 (71,76)	80 (77,82)	-6* (-9, -2)
% $\geq 1:8$	72 (68, 75)	78 (74, 81)	-6 (-11, -1)	77 (74, 81)	83 (80, 86)	-6 (-11, -1)	75 (72, 77)	80 (78, 83)	-6* (-9,-3)
GMT	26 (22, 30)	25 (21, 29)	1.04* (0.86, 1.27)	35 (29, 42)	35 (29, 41)	1.01* (0.83, 1.24)	30 (27, 34)	29 (26, 33)	1.03* (0.89,1.18)
C	N=607	N=615		N=554	N=539		N=1161	N=1154	
%血清反應‡	60 (56, 64)	56 (52, 60)	4 * (-2, 9)	63 (59, 67)	57 (53, 62)	6* (0, 11)	61 (58, 64)	57 (54, 60)	5* § (1, 9)
% $\geq 1:8$	68 (64, 72)	64 (60, 68)	4* (-1, 10)	77 (73, 80)	74 (70, 77)	3* (-2, 8)	72 (70, 75)	68 (66, 71)	4* (0, 8)
GMT	18 (15, 20)	13 (11, 15)	1.33* § (1.11, 1.6)	36 (29, 45)	27 (21, 33)	1.36* § (1.06, 1.73)	23 (21, 27)	17 (15, 20)	1.34* § (1.15, 1.56)

W-135	N=594	N=605		N=542	N=533		N=1136	N=1138	
%血清反應‡	72 (68, 75)	58 (54, 62)	14*§ (9, 19)	57 (53, 61)	44 (40, 49)	13*§ (7, 18)	65 (62, 67)	51 (48, 54)	13*§ (9, 17)
%≥1:8	90 (87, 92)	75 (71, 78)	15*§ (11, 19)	91 (88, 93)	84 (81, 87)	7*§ (3, 11)	90 (88, 92)	79 (77, 81)	11*§ (8, 14)
GMT	43 (38, 50)	21 (19, 25)	2.02*§ (1.71, 2.39)	61 (52, 72)	35 (30, 42)	1.72*§ (1.44, 2.06)	49 (44, 54)	26 (23, 29)	1.87*§ (1.65, 2.12)
Y	N=593	N=600		N=545	N=539		N=1138	N=1139	
%血清反應‡	66 (62, 70)	45 (41, 49)	21*§ (16, 27)	58 (54, 62)	39 (35, 44)	19*§ (13, 24)	62 (60, 65)	42 (40, 45)	20*§ (16, 24)
%≥1:8	76 (72, 79)	57 (53, 61)	19*§ (14, 24)	79 (76, 83)	63 (59, 67)	16*§ (11, 21)	77 (75, 80)	60 (57, 63)	18*§ (14, 21)
GMT	24 (20, 28)	10 (8.68, 12)	2.36*§ (1.95, 2.85)	34 (28, 41)	14 (12, 17)	2.41*§ (1.95, 2.97)	29 (25, 32)	12 (11, 14)	2.37*§ (2.06, 2.73)

‡血清反應定義：a) 接種前 hSBA 效價 < 1:4、接種後效價 ≥ 1:8 的受試者；或 b) 接種前 hSBA 效價 ≥ 1:4、接種後效價至少高於基礎值 4 倍的受試者。

*符合不劣性標準：疫苗組之間的差異 [Menveo 減去 ACWY-D] 雙邊 95% CI 下限 > -10% 及 GMTs [Menveo/ACWY-D] 比例 > 0.5。

§免疫反應在統計學上顯示較高(疫苗組之間的差異為雙邊 95% CI 下限 > 0% 或 GMTs 比例 > 1.0)；然而接種後較高的免疫反應與臨床的相關性未知。

另一項隨機、觀察員遮盲研究(V59P8)中，美國兒童接受單劑量的 Menveo (N=284) 或 ACWY-PS(四價腦膜炎雙球菌多醣體疫苗)(N=285)。在 2 至 10 歲兒童組，以及在每個年齡層(2 至 5 歲和 6 至 10 歲)，在接種疫苗 1 個月後，免疫反應以血清反應率、hSBA ≥ 1:8 和 GMTs 的百分比來衡量，不僅與對照疫苗 ACWY-PS 達成不劣性，還顯著優於所有血清型參照指標和所有免疫測量結果(表 2)。

表 2：比較對 2 至 10 歲年齡的兒童接種 Menveo 和 ACWY-PS 疫苗 1 個月後和 12 個月後的血清殺菌抗體反應

依血清型的試驗指標	Menveo (95% CI)	ACWY-PS (95% CI)	百分比差異(Menveo – ACWY-PS) 或 GMT 比例(Menveo/ ACWY-PS) (95% CI)	Menveo (95% CI)	ACWY-PS (95% CI)	百分比差異(Menveo – ACWY-PS) 或 GMT 比例(Menveo/ ACWY-PS) (95% CI)
	接種疫苗 1 個月後			接種疫苗 12 個月後		
A	N=280	N=281		N=253	N=238	
血清反應‡	79 (74, 84)	37 (31, 43)	43*§ (35-50)	n/a	n/a	
%≥1:8	79 (74, 84)	37 (31, 43)	42*§ (35, 49)	23 (18, 29)	13 (9, 18)	10*§ (3, 17)
GMT	36 (30, 44)	6.31 (5.21, 7.64)	5.74*§ (4.38, 7.53)	3.88 (3.39, 4.44)	3 (2.61, 3.44)	1.29*§ (1.07, 1.57)
C	N=281	N=283		N=252	N=240	
血清反應‡	64 (59, 70)	43 (38, 49)	21*§ (13, 29)	n/a	n/a	
%≥1:8	73 (68, 78)	54 (48, 60)	19*§ (11, 27)	53 (47, 59)	44 (38, 51)	9* (0, 18)
GMT	26 (21, 34)	15 (12, 20)	1.71*§ (1.22, 2.40)	11 (8.64, 13)	9.02 (7.23, 11)	1.19* (0.87, 1.62)
W-135	N=279	N=282		N=249	N=237	
血清反應‡	67 (61, 72)	31 (26, 37)	35*§ (28, 43)	n/a	n/a	
%≥1:8	92 (88, 95)	66 (60, 71)	26*§ (20, 33)	90 (86, 94)	45 (38, 51)	46*§ (38, 53)
GMT	60 (50, 71)	14 (12, 17)	4.26*§ (3.35, 5.43)	42 (35, 50)	7.57 (6.33, 9.07)	5.56*§ (4.32, 7.15)
Y	N=280	N=282		N=250	N=239	
血清反應‡	75 (70, 80)	38 (32, 44)	37*§ (30, 45)	n/a	n/a	
%≥1:8	88 (83, 91)	53 (47, 59)	34*§ (27, 41)	77 (71, 82)	32 (26, 38)	45*§ (37, 53)
GMT	54 (44, 66)	11 (9.29, 14)	4.70*§ (3.49, 6.31)	27 (22, 33)	5.29 (4.34, 6.45)	5.12*§ (3.88, 6.76)

‡血清反應定義：a) 接種前 hSBA 效價 < 1:4、接種後效價 ≥ 1:8 的受試者；或 b) 接種前 hSBA 效價 ≥ 1:4、接種後效價至少高於基礎值 4 倍的受試者。

*符合不劣性標準：疫苗組之間的差異 [Menveo 減去 ACWY-D] 雙邊 95% CI 下限 > -10% 及 GMTs [Menveo/ACWY-D] 比例 > 0.5。

§免疫反應在統計學上顯示較高(疫苗組之間的差異為雙邊 95% CI 下限 > 0% 或 GMTs 比例 > 1.0)；然而接種後較高的免疫反應與臨床的相關性未知。

n/a = 不適用。

在阿根廷進行一項隨機、觀察員遮盲的試驗(V59P10)，兒童接種單劑量的 Menveo(N=949) 或 ACWY-PS(四價腦膜炎雙球菌多醣體疫苗)(N=551)。評估每個疫苗組中 150 位受試者的免疫生成性。試驗中觀察

到 2 至 10 歲兒童的免疫反應與試驗 V59P8 的結果相似：接種後 1 個月的 Menveo 免疫反應，以血清反應率、hSBA ≥ 1:8 和 GMTs 來衡量，與 ACWY-PS 相比的結果具不劣性。

兒童免疫反應持續性與追加接種反應(2-10 歲)

在研究 V59P8 中，曾針對使用 Menveo 完成基礎疫苗接種 1 年後的免疫反應持續性進行評估。接種疫苗 1 年後，以 hSBA ≥ 1:8 的受試者比例及 GMTs 進行評估的結果顯示，就血清型 A、W-135 及 Y 而言，Menveo 的表現在統計學上仍高於 ACWY-PS。就血清型 C 而言，Menveo 在這些終點指標方面的表現皆具有不劣性(表 2)。

在延伸研究 V59P20E1 中，曾針對完成基礎疫苗接種 5 年後的抗體持續性進行評估，結果發現仍存留可對抗血清型 C、W-135 及 Y 的抗體。在 2-5 歲及 6-10 歲的受試者中，血清型 C 之 hSBA ≥ 1:8 的受試者比例分別為 32% 與 56%，血清型 W-135 分別為 74% 與 80%，血清型 Y 分別為 48% 與 53%。血清型 C 的 GMTs 分別為 6.5 與 12，血清型 W-135 分別為 19 與 26，血清型 Y 分別為 8.13 與 10。在血清型 A 方面，在 2-5 歲及 6-10 歲組分別有 14% 及 22% 的受試者達到 hSBA ≥ 1:8 的反應(GMTs 分別為 2.95 與 3.73)。所有血清型的抗體濃度都高於在未接種腦膜炎雙球菌疫苗之同齡兒童中所見的濃度。在完成單劑基礎疫苗接種 5 年後，這些兒童也追加接種一劑 Menveo。在這兩個年齡群中，所有受試者在各種血清型的檢測中都達到 hSBA ≥ 1:8 的反應，且抗體效價要比完成基礎疫苗接種後所見的效價高出數倍(表 3)。

表 3：使用 Menveo 進行基礎免疫疫苗接種 5 年後的免疫反應持續性，以及追加接種 1 個月後的免疫反應(基礎免疫接種時為 2-5 歲及 6-10 歲的受試者)

血清型	2-5 歲				6-10 歲			
	5 年持續性		追加接種 1 個月後		5 年持續性		追加接種 1 個月後	
	%hSBA ≥ 1:8 (95% CI)	hSBA GMTs (95% CI)	%hSBA ≥ 1:8 (95% CI)	hSBA GMTs (95% CI)	%hSBA ≥ 1:8 (95% CI)	hSBA GMTs (95% CI)	%hSBA ≥ 1:8 (95% CI)	hSBA GMTs (95% CI)
A	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	14 (7, 22)	2.95 (2.42, 3.61)	100 (96, 100)	361 (299, 436)	22 (13, 34)	3.73 (2.74, 5.06)	100 (94, 100)	350 (265, 463)
C	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=60	N=60
	32 (23, 43)	6.5 (4.75, 8.9)	100 (96, 100)	498 (406, 610)	56 (43, 69)	12 (7.72, 19)	100 (94, 100)	712 (490, 1036)
W-135	N=96	N=96	N=95	N=95	N=64	N=64	N=60	N=60
	74 (64, 82)	19 (14, 25)	100 (96, 100)	1534 (1255, 1873)	80 (68, 89)	26 (18, 38)	100 (94, 100)	1556 (1083, 2237)
Y	N=96	N=96	N=94	N=94	N=64	N=64	N=59	N=59
	48 (38, 58)	8.13 (6.11, 11)	100 (96, 100)	1693 (1360, 2107)	53 (40, 66)	10 (6.51, 16)	100 (94, 100)	1442 (1050, 1979)

青少年免疫生成性

樞紐試驗(V59P13)中，青少年或成人接受一劑 Menveo (N=2649) 或對照疫苗 ACWY-D (N=875)。在接種前與接種 1 個月後採取血清。

在另一項試驗(V59P6)比較 524 位青少年對於 Menveo 與對照疫苗 ACWY-PS 的免疫生成性。

在 11 至 18 歲族群的樞紐試驗(V59P13)中，比較接種單劑量的 Menveo 與 ACWY-D 疫苗 1 個月後的免疫生成性。1 個月後的 Menveo 免疫生成性試驗結果摘要如下(表 4)。

採用主要療效指標(hSBA 血清反應)進行評估的結果顯示，Menveo 在全部 4 種血清型中的表現皆不劣於 ACWY-D。在 Menveo 組中，對於血清型 A、W-135 和 Y 產生 hSBA 血清反應的受試者比例、hSBA ≥ 1:8 的受試者比例及 GMTs 比例在統計學上都高於 ACWY-D 組(表 4)。

表 4：11 至 18 歲年齡組接種 Menveo 疫苗 1 個月後的血清殺菌抗體反應

血清反應	Menveo (95% CI)	ACWY-D (95% CI)	Menveo/ACWY-D (95% CI)	Menveo 減去 ACWY-D (95% CI)
A	N=1075	N=359		
%血清反應‡	75 (72, 77)	66 (61, 71)		8 (3, 14) *§
% ≥ 1:8	75 (73, 78)	67 (62, 72)	-	8 (3, 14) *§
GMT	29 (24, 35)	18 (14, 23)	1.63 (1.31, 2.02) *§	-
C	N=1396	N=460		
%血清反應‡	76 (73, 78)	73 (69, 77)		2 (-2, 7)*
% ≥ 1:8	85 (83, 87)	85 (81, 88)	-	0 (-4, 4)*
GMT	50 (39, 65)	41 (30, 55)	1.22 (0.97, 1.55)*	-
W-135	N=1024	N=288		
%血清反應‡	75 (72, 77)	63 (57, 68)		12 (6, 18) *§
% ≥ 1:8	96 (95, 97)	88 (84, 92)	-	8 (4, 12) *§
GMT	87 (74, 102)	44 (35, 54)	2.00 (1.66, 2.42) *§	-
Y	N=1036	N=294		
%血清反應‡	68 (65, 71)	41 (35, 47)		27 (20, 33) *§
% ≥ 1:8	88 (85, 90)	69 (63, 74)	-	19 (14, 25) *§
GMT	51 (42, 61)	18 (14, 23)	2.82 (2.26, 3.52) *§	-

‡血清反應定義：a) 接種前 hSBA 效價 < 1:4、接種後效價 ≥ 1:8 的受試者；或 b) 接種前 hSBA 效價 ≥ 1:4、接種後效價至少高於基礎值 4 倍的受試者。

*符合不劣性標準：疫苗組之間的差異 [Menveo 減去 ACWY-D] 雙邊 95% CI 下限 > -10% 及 GMTs [Menveo/ACWY-D] 比例 > 0.5。

§免疫反應在統計學上顯示較高（疫苗組之間的差異為雙邊 95% CI 下限 > 0% 或 GMTs 比例 > 1.0）；然而接種後較高的免疫反應與臨床的相關性未知。

11 至 18 歲基礎值血清陰性的受試者 (hSBA < 1:4)，部分受試者在接種一劑 Menveo 後，達到 hSBA ≥ 1:8：受試者比例在血清型 A 為 75% (780/1039)；血清型 C 為 80% (735/923)；血清型 W-135 為 94% (570/609)；血清型 Y 為 81% (510/630)。

在不劣性的試驗(V59P6)中，隨機分配接受 Menveo 或 ACWY-PS 疫苗，以評估 11 至 17 歲青少年的免疫生成性。對於所有四個血清型(A、C、W-135 和 Y)血清反應 hSBA ≥ 1:8 和 GMTs 值，Menveo 與 ACWY-PS 疫苗相比，統計學上都具不劣性。

此外，接種 Menveo 後，對於血清型 A、C、Y 具免疫反應的受試者比例，在統計學上高於接種 ACWY-PS 疫苗的受試者比例(表 5)。

表 5：測量青少年在接種一劑的 Menveo 或 ACWY-PS 疫苗 1 個月後的免疫生成性

依血清型的試驗指標	hSBA ≥ 1:8 (95% CI)		hSBA GMTs (95% CI)	
	Menveo	ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS
A	N=140	N=149	N=140	N=149
	81% (74,87)	41% (33,49)	33 (25,44)	7.31 (5.64,9.47)
C	N=140	N=147	N=140	N=147
	84% (77,90)	61% (53,69)	59 (39,89)	28 (19;41)
W-135	N=138	N=141	N=138	N=141
	91% (84,95)	84% (77,89)	48 (37,62)	28 (22,36)
Y	N=139	N=147	N=139	N=147

	95% (90,98)	82% (75,88)	92 (68,124)	35 (27,47)
--	----------------	----------------	----------------	---------------

青少年免疫反應持續性與追加接種反應

在研究 V59P13E1 中，曾針對接種疫苗時年齡為 11-18 歲的受試者於完成基礎疫苗接種 21 個月、3 年及 5 年後評估對抗血清型 A、C、W-135 及 Y 之免疫反應的持續性。

在 Menveo 組中，接種疫苗 21 個月至 5 年後，血清型 C、W-135 及 Y 之 hSBA \geq 1:8 的受試者比例仍維持穩定，在血清型 A 方面則有隨時間而略微降低的現象(表 6)。完成基礎疫苗接種 5 年後，在 Menveo 組中，4 種血清型之 hSBA \geq 1:8 的受試者比例都明顯高於未接種疫苗的對照受試者。

表 6：接種 Menveo 約 21 個月、3 年及 5 年後的免疫反應持續性(接種疫苗時為 11-18 歲的受試者)

血清型	時間點	hSBA \geq 1:8 的受試者比例	
		Menveo (95% CI)	hSBA GMTs (95% CI)
A		N=100	N=100
	21 個月	45 (35, 55)	6.57 (4.77-9.05)
	3 年	38 (28, 48)	5.63 (3.97-7.99)
	5 年	35 (26, 45)	4.43 (3.13-6.26)
C		N=100	N=100
	21 個月	61 (51, 71)	11 (8.12-15)
	3 年	68 (58, 77)	16 (11-25)
	5 年	64 (54, 73)	14 (8.83-24)
W-135		N=99	N=99
	21 個月	86 (77, 92)	18 (14-25)
	3 年	85 (76, 91)	31 (21-46)
	5 年	85 (76, 91)	32 (21-47)
Y		N=100	N=100
	21 個月	71 (61, 80)	14 (10-19)
	3 年	69 (59, 78)	14 (9.68-20)
	5 年	67 (57, 76)	13 (8.8-20)

於使用 Menveo 或 ACWY-D 完成基礎疫苗接種 3 年後追加接種一劑 Menveo。追加接種 1 個月後，兩組皆可對 Menveo 追加劑產生顯著的反應(100%的受試者在各血清型的檢測中都達到 hSBA \geq 1:8 的反應)，就血清型 C、W-135 及 Y 而言，在追加接種之後，此反應大部份可持續存留 2 年(有 87%至 100%的受試者在各血清型的檢測中都達到 hSBA \geq 1:8 的反應)。在血清型 A 方面，hSBA \geq 1:8 的受試者比例有小幅降低的現象，但比例仍然很高(77%至 79%)。

一如預期，GMTs 會隨時間降低，但仍維持在追加接種前之數值的 2 倍至 8 倍之間(表 8)。

在研究 V59P6E1 中，接種 Menveo 疫苗一年後，對於血清型 C，W-135 和 Y，受試者 hSBA \geq 1:8 的比例，仍明顯比接種 ACWY-PS 疫苗的受試者高，對於血清型 A，兩個疫苗組的結果類似。血清型 W-135 與 Y 的 hSBA GMTs 在 Menveo 接種者中較高。接種疫苗 5 年後，就血清型 C 與 Y 而言，Menveo 接種者達到 hSBA \geq 1:8 之反應的比例仍明顯高於 ACWY-PS 接種者。血清型 W-135 與 Y 的 hSBA GMTs 較高(表 7)。

表 7：接種 Menveo 及 ACWY-PS 約 12 個月及 5 年後之免疫反應持續性(接種疫苗時為 11-18 歲的受試者)

血清型	時間點	hSBA \geq 1:8 的受試者比例			hSBA GMTs		
		Menveo	ACWY-PS	P 值 Menveo vs ACWY-PS	Menveo	ACWY-PS	P 值 Menveo vs ACWY-PS
A		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 個月	41% (27, 56)	43% (28, 59)	0.73	5.19 (3.34, 8.09)	6.19 (3.96, 9.66)	0.54
	5 年	30% (18, 45)	44% (30, 59)	0.15	5.38 (3.29, 8.78)	7.75 (4.83, 12)	0.24
C		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 個月	82% (68, 91)	52% (37, 68)	<0.001	29 (15, 57)	17 (8.55, 33)	0.22
	5 年	76% (62, 87)	62% (47, 75)	0.042	21 (12, 37)	20 (12, 35)	0.92
W-135		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 個月	92% (80, 98)	52% (37, 68)	<0.001	41 (26, 64)	10 (6.41, 16)	<0.001
	5 年	72% (58, 84)	56% (41, 70)	0.093	30 (18, 52)	13 (7.65, 22)	0.012
Y		N=50	N=50		N=50	N=50	
	12 個月	78% (63, 88)	50% (35, 65)	0.001	34 (20, 57)	9.28 (5.5, 16)	<0.001
	5 年	76% (62, 87)	50% (36, 64)	0.002	30 (18, 49)	8.25 (5.03, 14)	<0.001

於使用 Menveo 或 ACWY-PS 完成基礎疫苗接種 5 年後追加接種一劑 Menveo。追加接種 7 天後，有 98%-100% 先前接種 Menveo 的受試者與 73%-84% 先前接種 ACWY-PS 的受試者達到血清型 A、C、W-135 及 Y 之 hSBA \geq 1:8 的反應。追加接種 1 個月後，達到 hSBA \geq 1:8 之反應的受試者比例分別為 98%-100% 與 84%-96%。

在追加接種 7 天及 28 天之後，也觀察到全部 4 種血清型之 hSBA GMTs 都明顯升高的現象(表 8)。

表 8：追加接種反應：11-17 歲之受試者於使用 Menveo 或 ACWY-PS 完成基礎疫苗接種 3 或 5 年後追加接種 Menveo 所引發的殺菌抗體反應

血清型	時間點	hSBA GMTs							
		V59P13E1 (接種疫苗 3 年後)		V59P6E1 (接種疫苗 5 年後)		V59P13E1 (接種疫苗 3 年後)		V59P6E1 (接種疫苗 5 年後)	
		Menveo	Menveo	ACWY-PS	Menveo	Menveo	ACWY-PS		
A		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49		
	追加接種前	21% (10, 37)	29% (17, 43)	43% (29, 58)	2.69 (1.68, 4.31)	5.16 (3.46, 7.7)	7.31 (4.94, 11)		
	7 天後	-	100% (93, 100)	73% (59, 85)	-	1059 (585, 1917)	45 (25, 80)		
	28 天後	100% (92, 100)	98% (89, 100)	94% (83, 99)	326 (215, 494)	819 (514, 1305)	147 (94, 232)		
	2 年後	79% (63, 90)	-	-	22 (12, 41)	-	-		
C		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49		
	追加接種前	55% (39, 70)	78% (63, 88)	61% (46, 75)	16 (8.66, 31)	20 (13, 33)	19 (12, 31)		
	7 天後	-	100% (93, 100)	78% (63, 88)	-	1603 (893, 2877)	36 (20, 64)		
	28 天後	100% (92, 100)	100% (93, 100)	84% (70, 93)	597 (352, 1014)	1217 (717, 2066)	51 (30, 86)		
	2 年後	95% (84-99)	-	-	124 (62-250)	-	-		
W-135		N=41	N=49	N=49	N=41	N=49	N=49		
	追加接種前	88% (74, 96)	73% (59, 85)	55% (40, 69)	37 (21, 65)	29 (17, 49)	12 (7.02, 19)		
	7 天後	-	100%	84%	-	1685	34		

			(93, 100)	(70, 93)		(1042, 2725)	(21, 54)
	28 天後	100% (91, 100)	100% (93, 100)	92% (80, 98)	673 (398, 1137)	1644 (1090, 2481)	47 (32, 71)
	2 年後	100% (91, 100)	-	-	93 (58, 148)	-	
Y		N=42	N=49	N=49	N=42	N=49	N=49
	追加接種前	74% (58, 86)	78% (63, 88)	51% (36, 66)	14 (8.15, 26)	28 (18, 45)	7.8 (4.91, 12)
	7 天後	-	98% (89, 100)	76% (61, 87)	-	2561 (1526, 4298)	21 (13, 35)
	28 天後	100% (92, 100)	100% (93, 100)	96% (86, 100)	532 (300, 942)	2092 (1340, 3268)	63 (41, 98)
	2 年後	95% (84, 99)	-	-	55 (30, 101)	-	-

成人免疫生成性(19 至 55 歲)

在樞紐試驗(V59P13)中，評估 19 至 55 歲成人對於 Menveo 的免疫反應。試驗結果請見表 9。

表 9：19 至 55 歲族群接種 Menveo 疫苗 1 個月後的血清殺菌抗體反應

依血清型的試驗指標	N	GMT (95% CI)	hSBA \geq 1:8 (95% CI)
A	963	31 (27,36)	69% (66,72)
C	902	50 (43,59)	80% (77,83)
W-135	484	111 (93,132)	94% (91,96)
Y	503	44 (37,52)	79% (76,83)

在 19 至 55 歲基礎值血清陰性的受試者次族群，接種一劑 Menveo 後 hSBA \geq 1:8 的比例如下：血清型 A 為 67% (582/875)；血清型 C 為 71% (401/563)；血清型 W-135 為 82% (131/160)；血清型 Y 為 66% (173/263)。

在研究 V59P6E1 中，曾針對 18 至 22 歲的健康受試者評估使用 Menveo 進行基礎疫苗接種後的免疫反應。接種疫苗 7 天後，有 64% 的受試者達到血清型 A 之 hSBA \geq 1:8 的反應，並有 88% 至 90% 的受試者產生可對抗血清型 C、W-135 及 Y 的殺菌抗體。接種疫苗 1 個月後，有 92% 至 98% 的受試者達到血清型 A、C、W-135 及 Y 之 hSBA \geq 1:8 的反應。依據所有血清型的 hSBA GMTs 檢測結果，接種單劑疫苗 7 天後(GMTs 34 至 70)及 28 天後(GMTs 79 至 127)也觀察到顯著的免疫反應。

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

依據用來評估疫苗安全性適當的動物試驗結果顯示，疫苗對人體無特別的危害。

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。避光保存。

泡製後的儲存狀況請見使用與操作。

容器的材質與內容物

小瓶-小瓶裝

- 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 劑溶液，盛裝於附有瓶塞(丁基橡膠)的小瓶(第 I 型玻璃)中

1 劑包裝：1 小瓶粉末加 1 小瓶溶液；5 劑每包裝：5 小瓶粉末加 5 小瓶溶液

每種包裝不一定都有上市販售。

不相容性

本品不能與其他藥品混合使用。

使用與操作

兩個不同容器中的內容物(MenA 粉末與 MenCWY 溶液)，必須在注射前先進行混合成為每劑量 0.5 毫升。

小瓶-小瓶裝：

使用 Menveo 前必須將凍乾的粉末(小瓶裝)與溶液(小瓶裝)泡製成注射劑。泡製前後，應先以目視檢查。

使用注射針筒與適當的針頭(21G, 1½吋長或 21G, 40 毫米長)將裝有溶液小瓶中的內容物全部抽出，再注入裝粉末的小瓶來泡製 MenA 結合疫苗。

將小瓶倒置、充分搖勻，直到疫苗溶解，然後抽出 0.5 mL 泡製後的成品。請注意，在抽取劑量後，小瓶內仍留有少量液體屬正常現象。

泡製後，疫苗應為透明、看不到外來顆粒的無色溶液。在目視檢查的情況下，有顆粒物質以及/或變質的情形，請勿施打該疫苗。進行注射前，應更換適合施打的針頭。施打疫苗之前，應確認針筒中沒有氣泡。

泡製後的疫苗應立即使用完畢。然而，保存在攝氏 25°C(含)以下，化學及產品特性顯示有 8 小時的安定性。

任何未使用的藥品或廢棄物應根據當地的規範來處置。

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

©2020 GSK group of companies or its licensor

版本編號：GDSv10

核發日期：2019 年 8 月 29 日

製造廠(MenCWY 調液及充填作業)

廠名：GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l.

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

製造廠 (MenA 調液、充填、凍晶乾操作業)

廠名：GSK Vaccines GmbH

地址：Emil-von Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Germany

包裝廠：

廠名：GlaxoSmithKline Vaccines S.r.l.

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

委託包裝廠(貼標作業)：

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 24 樓