



# 伏帶疹 活性帶狀疱疹疫苗

## ZOSTAVAX [zoster virus vaccine live (Oka/Merck)]

衛署菌疫輸字第 000873 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-02-03

### 特殊警語

ZOSTAVAX 為一活性減毒水痘帶狀疱疹疫苗，免疫抑制與免疫缺陷的病人接種後可能產生疫苗病毒散播之全身性疾病 (disseminated varicella-zoster virus disease)，包括死亡，且風險隨著免疫抑制程度的增加而上升。

ZOSTAVAX 禁用於因下列疾病而呈現原發性或後天性的免疫不全狀態：急性與慢性白血病、淋巴瘤、其他會侵犯骨髓或淋巴系統的疾病、HIV/AIDS 所引起的免疫抑制、細胞性免疫功能不全（參見禁忌症）。在疫苗接種前，醫療人員應評估疫苗接種對象的免疫抑制狀態相關風險，包含向病人詢問其對先前所接種的任何水痘帶狀疱疹 (VZV) 成分的疫苗是否曾發生哪些反應（參見禁忌症）、或過去水痘-帶狀疱疹病毒感染血清學數據等。

醫療人員應告知病人若在接種 ZOSTAVAX 後2至4週內發生瀰漫性水泡型紅疹（類似水痘）、身體不適或有發燒症狀，應立即尋求醫療協助。醫療人員應留意前述症狀病人近期的疫苗接種史。

若免疫抑制病人無意中接種 ZOSTAVAX 後，醫療人員應告知病人發生瀰漫性水痘帶狀疱疹病毒感染之潛在風險，以及出現相關症狀需就醫，並考慮預先給予抗病毒療法。

近期接種過 ZOSTAVAX 的民眾，若疑似發生瀰漫性水痘帶狀疱疹病毒感染，醫療人員應：

- 及早與感染科醫生討論，進行適當的診斷檢驗。
- 等待檢驗報告時，給予合適的經驗性抗病毒療程。
- 與原處方醫生討論，可否停用免疫抑制劑。

## 1 性狀

ZOSTAVAX為一內含活性減毒Oka/Merck株水痘帶狀疱疹病毒(varicella-zoster virus；VZV)的冷凍乾燥製劑。此病毒最初是在自然發生水痘的兒童身上取得，然後導入人類胚胎肺細胞培養，再使其在天竺鼠胚胎細胞培養以馴化繁殖，最後再於人類雙套染色體細胞培養(WI-38)中繁殖。這些病毒會在默克研究實驗室(Merck Research Laboratories；MRL)的不含任何外來異物的人類雙套染色體細胞培養基(MRC-5)中進行進一步的繼代培養。本活性減毒帶狀疱疹疫苗是一種含有蔗糖、磷酸鹽、麩胺酸鹽、並以明膠做為安定劑進行處理的冷凍乾燥製劑。

### 1.1 有效成分及含量

依指示泡製後的ZOSTAVAX為一無菌皮下注射劑。完成泡製並於室溫下存放達30分鐘的情況下，每劑0.65毫升的疫苗中含有至少19,400個PFU(plaque-forming units;斑點形成單位)的Oka/Merck株水痘帶狀疱疹病毒(VZV)。

### 1.2 賦形劑

每劑0.65毫升的疫苗中也含有：41.05毫克的蔗糖、20.53毫克的水解豬皮明膠、8.55毫克的尿素、5.25毫克的氯化鈉、0.82毫克的L-麩胺酸鈉、0.75毫克的磷酸氫二鈉、0.13毫克的磷酸二氫鉀、0.13毫克的氯化鉀；MRC-5細胞的殘留成分，包括DNA與蛋白質；以及微量的neomycin與小牛血清。本品不含任何防腐劑。

凍晶乾燥注射劑

凍晶乾燥、白色、緻密結晶顆粒。

## 2 適應症

ZOSTAVAX適用於：

預防50-79歲之成人帶狀疱疹(皮蛇)

說明：

ZOSTAVAX適用於50-79歲之成人的免疫接種。

ZOSTAVAX可與去活性流感疫苗同時接種(參見劑量與用法，以及臨床藥理學)

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

僅供皮下注射使用。

切勿以靜脈注射的方式施打。

接種者應接種單一劑量。目前並不確知接種ZOSTAVAX後之保護效果的持續時間。在帶狀疱疹預防研究(SPS)中，已證實4年追蹤期的保護效果。再次接種的必要性尚未確立。

ZOSTAVAX並非帶狀疱疹或PHN的治療劑。

ZOSTAVAX可與去活性流感疫苗同時施打，但應使用不同的針筒。

自冰箱中取出後應立即進行泡製。

### 3.2 調製方式

泡製此疫苗時，僅可使用原廠提供的稀釋液，因為此稀釋液完全不含防腐劑或其他可能會使疫苗病毒失去活性的抗病毒物質。

本疫苗之稀釋液有"小瓶裝稀釋液"及"預充針筒裝稀釋液"兩種不同包裝，其使用方法分別說明如下：

#### 小瓶裝稀釋液：

泡製此疫苗時，應先將稀釋液小瓶中的內容物全部抽入針筒。將針筒中的稀釋液全部注入裝有冷凍乾燥疫苗的小瓶中，然後輕輕搖動，使其混合均勻。將內容物全部抽入針筒，然後將泡製後的疫苗以皮下注射的方式全部注入體內，最好是注入上臂(以三角肌部位為佳)。

#### 預充針筒裝稀釋液：

泡製此疫苗時，應將針筒中的稀釋液全部注入裝有冷凍乾燥疫苗的小瓶中，然後輕輕搖動，使其混合均勻。將內容物全部抽入針筒，然後將泡製後的疫苗以皮下注射的方式全部注入體內，最好是注入上臂(以三角肌部位為佳)。

**建議此疫苗在泡製後應立即施打，以免效價減弱。泡製後的疫苗若未在30分鐘內使用，即應予以拋棄。**

泡製後的疫苗切勿冷凍。

注意：每次施打及(或)泡製ZOSTAVAX時，皆應使用不含防腐劑、殺菌劑及清潔劑的無菌針筒，因為這些物質可能會使疫苗病毒失去活性。

施打ZOSTAVAX時應使用一套獨立的無菌針頭與針筒，以避免傳染感染性疾病。

針頭應依規定正確處理，且不可套回針頭蓋。

在溶液與容器許可的情況下，注射藥品在施打前都應目視檢查是否有外來異物或變色的現象。

ZOSTAVAX在泡製後會形成一種半透明至透明的灰白色至淡黃色液體。

#### 4 禁忌

曾對此疫苗的任何成分(包括明膠)產生過敏反應。

曾對Neomycin (每劑泡製後的疫苗含有微量的Neomycin)產生過敏/類過敏反應。Neomycin過敏常會出現接觸性皮膚炎的表徵。不過，因使用Neomycin而發生接觸性皮膚炎的病史並非接種活性病毒疫苗的禁忌。

ZOSTAVAX為一活性減毒水痘帶狀疱疹疫苗，免疫抑制與免疫缺陷的病人接種後可能產生疫苗病毒散播之全身性疾病(disseminated varicella-zoster virus disease)，包括死亡。

因下列疾病而呈現原發性或後天性的免疫不全狀態：急性與慢性白血病、淋巴瘤、其他會侵犯骨髓或淋巴系統的疾病、HIV/AIDS所引起的免疫抑制(參見臨床藥理學及副作用)、細胞性免疫功能不全。

免疫抑制治療(包括高劑量的皮質類固醇)(參見副作用)；不過，ZOSTAVAX並不禁用於正在使用局部外用性/吸入性皮質類固醇或低劑量之全身用皮質類固醇的病人，或是正在使用皮質類固醇做為補充治療劑的病人，如腎上腺功能不全的病人。

未經治療的活動性結核病。

懷孕(參見懷孕)。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

ZOSTAVAX禁用於目前或近期因原發性或後天性疾病或治療而呈現免疫不全狀態的病人(參見禁忌症)。病人接種ZOSTAVAX活性減毒疫苗後可能會產生疫苗株(Oka)引起的瀰漫性水痘帶狀疱疹病毒感染，這種情況非常罕見。曾發生過瀰漫性疫苗相關VZV感染的致命案例(包含正在服用低劑量免疫抑制劑的病人)，風險隨著免疫抑制程度的增加而上升。

在接種ZOSTAVAX前，應仔細地完成注射前檢查及風險評估。在有必要的情況下，這類評估應包括醫療人員的諮詢和可能的既存VZV抗體篩檢，且應暫緩疫苗接種，直到得到相關的建議和/或檢查結果。

若病人不確定個人的免疫力低下程度及接種疫苗是否安全，請不要接種，並進一步尋求專業建議。

任何病人在接種疫苗2到4週內發生瀰漫性水泡型紅疹(類似水痘)、身體不適或有發燒症狀，應立即尋求醫療協助。並確保醫療人員了解該病人近期的疫苗接種史。

若免疫抑制病人無意中接種ZOSTAVAX後，醫療人員應告知病人發生瀰漫性水痘帶狀疱疹病毒感染之潛在風險，以及出現相關症狀需就醫，並考慮預先給予抗病毒療法。

近期接種過ZOSTAVAX的民眾，若疑似發生瀰漫性水痘帶狀疱疹病毒感染，醫療人員應：

- 及早與感染科醫生討論，進行適當的診斷檢驗。
- 等待檢驗報告時，給予合適的經驗性抗病毒療程。
- 與原處方醫生討論，可否停用免疫抑制劑。

注射ZOSTAVAX後，曾有嚴重不良反應包括嚴重過敏性反應(anaphylaxis)發生。

和任何疫苗一樣，應預先做好適當的治療準備，包括腎上腺素注射劑(1:1000)，以便在發生過敏/類過敏反應時可立即使用。

在發燒 $>38.5^{\circ}\text{C}$  ( $>101.3^{\circ}\text{F}$ )的情況下，應考慮延後接種疫苗。

ZOSTAVAX在已知感染人類免疫不全病毒(HIV)且併有或未併有免疫抑制現象之成人中的安全性與預防效果，目前尚未確立。針對人類免疫不全病毒(HIV)感染且仍保有免疫功能( $\text{CD4}^+$  T細胞計數 $\geq 200$  cells/ $\mu\text{L}$ )的成人病人已完成一項第二期之安全性及免疫性研究(參見臨床藥理學及副作用)。

和任何疫苗一樣，接種ZOSTAVAX並不一定能對所有的接種者產生保護作用。

#### 傳染

在ZOSTAVAX的臨床試驗中，並未出現疫苗病毒傳染的報告。不過，水痘疫苗的上市後使用經驗顯示，在發生水痘樣皮疹的疫苗接種者與具感受性的接觸者之間，可能會發生疫苗病毒傳染，但極為罕見。亦曾有未出現水痘樣皮疹的水痘疫苗接種者將疫苗病毒傳染給他人的報告。這是接種ZOSTAVAX的一個理論風險。應將減毒疫苗病毒傳染給具感受性者的風險和發生可能也會傳染給具感受性者之自然帶狀疱疹的風險放在一起權衡。

#### 懷孕

目前尚未曾針對ZOSTAVAX進行過動物生殖研究。也不確知對孕婦施打ZOSTAVAX是否會造成胎兒傷害，或是否會影響生殖能力。不過，已知自然發生的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)感染有時會造成胎兒傷害。因此，ZOSTAVAX不可施用於孕婦；此外，接種此疫苗後應避孕3個月(參見禁忌症)。

#### 授乳母親

目前並不確知水痘帶狀疱疹病毒(VZV)是否會排入人類的乳汁。由於有些病毒會排入人類的乳汁，因此，對授乳婦女施打ZOSTAVAX時應謹慎。

#### 小兒之使用

ZOSTAVAX不建議用於此年齡群。

#### 老年人之使用

在最大型(N=38,546)的ZOSTAVAX臨床研究中，所收錄之受試者的平均年齡為69歲(59-99歲)。在19,270名接種ZOSTAVAX的受試者中，有10,378名為60-69歲、7,629名為70-79歲、並有1,263名為80歲(含)以上。已證實ZOSTAVAX對此族群而言大致是安全而有效。

ZOSTAVAX可使60-69歲與70-79歲之年齡層中的帶狀疱疹發生率分別降低64% (95% CI : [56至71%])與41% (95% CI : [28至52%])。疫苗接種者中的帶狀疱疹隨時間累計之發生率也有明顯降低的現象( $p < 0.001$  ; 圖1)。

## 7 交互作用

ZOSTAVAX不可與任何其他藥物混用於同一支針筒中。其他藥物必須使用不同的注射器施打於不同的身體部位。

目前尚未評估過將ZOSTAVAX和已知可有效對抗水痘帶狀疱疹病毒(VZV)之抗病毒藥物同時投予的結果。

ZOSTAVAX與PNEUMOVAX 23不應同時接種，因為同時接種會導致ZOSTAVAX的免疫生成性降低(參見臨床藥理學)。接種兩疫苗的時候，應間隔至少4週。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

在臨床試驗中，研究人員曾針對超過32,000名50歲(含)以上的成人評估過ZOSTAVAX的一般安全性。ZOSTAVAX通常具有良好的耐受性。

#### ZOSTAVAX針對50至59歲受試者所做的療效及安全性研究 ( ZEST )

在ZEST研究中，不論是接種一劑ZOSTAVAX ( 11,184人 ) 或安慰劑 ( 11,212人 ) 的受試者，在研究期間都會進行安全性監測。研究期間，ZOSTAVAX組曾出現一例與疫苗相關之嚴重不良反應 ( 過敏反應 ) 的報告。

所有的受試者除了在整個研究期間定期接受安全性的監視之外，都會利用疫苗接種報告卡 ( VRC ) 來記錄接種後0至42天期間所發生的不良事件。

在ZEST研究中，曾發生下列極常見( $\geq 1/10$ )與常見( $\geq 1/100$ 但 $< 1/10$ )之疫苗相關注射部位不良事件與

全身性不良事件的報告。有些不良事件是徵詢而得的結果(接種後1至5天)，這些不良反應皆以星號(\*)註明。

神經系統疾患

常見：頭痛

全身性症狀與投藥部位反應

極常見：紅斑\*、疼痛\*、腫脹\*、搔癢

常見：血腫、溫熱感、硬結

肌肉骨骼及結締組織疾患

常見：四肢疼痛

在接種ZOSTAVAX的受試者中，疫苗相關注射部位不良事件的整體發生率要明顯高於接種安慰劑的受試者 ( ZOSTAVAX組為63.9%，安慰劑組為14.4% ) 。

在ZEST研究的42天接種後通報期間，出現非注射部位之帶狀疱疹樣皮疹的病例數有34例

( ZOSTAVAX組19例，安慰劑組15例 )。其中24例組織樣本適合進行PCR試驗，這些組織樣本中有10例被檢出野生型水痘帶狀疱疹病毒(VZV) ( ZOSTAVAX組3例，安慰劑組7例)。但這些組織樣本中皆未檢出Oka/Merck株水痘帶狀疱疹病毒(VZV)。

在通報的水痘樣皮疹案例 (n=124, Zostavax組69例，安慰劑組55例) 中，有23例可取得組織樣本且適合進行PCR試驗。這些組織樣本中，ZOSTAVAX組有1例被檢出水痘帶狀疱疹病毒(VZV)；然而，其病毒株無法被確認 ( 野生株或Oka/Merck株 ) 。

針對60歲 ( 含 ) 以上受試者所進行的帶狀疱疹預防研究(Shingles Prevention Study; SPS)

其中最大型的試驗(帶狀疱疹預防研究[SPS])中，共有38,546位受試者分別接種了一劑的ZOSTAVAX (n=19,270)或安慰劑(n=19,276)，並在整個研究期間接受安全性的監視。在研究期間，有2位接種ZOSTAVAX的受試者(氣喘惡化及風濕性多發肌痛症)及3位接種安慰劑的受試者(Goodpasture氏症候群、過敏性反應、以及風濕性多發肌痛症)通報發生和疫苗有關的嚴重不良事件。

在不良事件監視子研究中，有部份參與SPS研究的子群受試者(ZOSTAVAX組n=3,345，安慰劑組n=3,271)除了在整個研究期間定期接受安全性的監視之外，並利用疫苗接種報告卡(VRC)來記錄接種後0至42天期間所發生的不良事件。

在不良事件監視子研究中，曾有發生下列極常見( $\geq 1/10$ )與常見( $\geq 1/100$ 但 $< 1/10$ )之疫苗相關注射部位不良事件與全身性不良事件的報告。這些不良事件大部份都是輕度的反應。有些不良事件是徵詢而得的結果(接種後0至4天)，這些不良反應皆以星號(\*)註明。

神經系統疾患

常見：頭痛

全身性症狀與投藥部位反應

極常見：紅斑\*、疼痛/觸痛\*、腫脹\*

常見：血腫、搔癢、溫熱感

在接種ZOSTAVAX的受試者中，疫苗相關注射部位不良事件的整體發生率要明顯高於接種安慰劑的受試者(ZOSTAVAX組為48%，安慰劑組為17%)。

SPS研究中的其餘受試者都接受定期的安全性監視，但未使用報告卡。這些受試者所通報之事件的類型和不良事件監視子研究中的子群受試者大致相同。

在SPS研究的42天接種後通報期間，通報發生帶狀疱疹樣皮疹的病例數在所有受試者中都很少 (ZOSTAVAX組有17例，安慰劑組有36例； $p=0.009$ )。在這53個帶狀疱疹樣皮疹病例中，有41例可取得組織樣本且適合進行PCR試驗。其中有25例組織樣本檢出野生型水痘帶狀疱疹病毒(VZV) (ZOSTAVAX組有5例，安慰劑組有20例)。在這些組織樣本中皆未檢出Oka/Merck株水痘帶狀

疹病毒(VZV)。

在同樣的SPS研究的42天接種後通報期間，發生水痘樣皮疹的通報病例數也很少(n=59)。在這些水痘樣皮疹病例中，有10例可取得組織樣本且適合進行PCR試驗。在這些組織樣本中皆未檢出水痘帶狀疱疹病毒(VZV)。

#### 其他的研究

在其他支持ZOSTAVAX冷凍配方藥證核准的臨床試驗中，帶狀疱疹疫苗接種者與安慰劑接種者於接種後42天內通報發生非注射部位帶狀疱疹樣皮疹及水痘樣皮疹的比率也都很低。在17名通報發生水痘樣皮疹及非注射部位帶狀疱疹樣皮疹的病例中，有10例可取得組織樣本且適合進行PCR試驗，有2名受試者其水痘確認為Oka/Merck株病毒。

在針對50歲(含)以上之受試者進行評估的ZOSTAVAX臨床試驗中，包括一項同時施打去活性流感疫苗的研究，其安全性表現和在SPS研究之不良事件監視子研究中所見者大致相當。不過，在這些試驗中，50-59歲之受試者通報發生輕至中度注射部位不良事件的比率要比 $\geq 60$ 歲的受試者高。

在一項雙盲、安慰劑對照的隨機臨床試驗中，給予100位50歲(含)以上曾得過帶狀疱疹的受試者接種一劑ZOSTAVAX，以評估ZOSTAVAX的免疫生成性及安全性。在這項臨床研究中，其安全性與SPS不良事件監視子研究所得到的結果大致相當。

#### 使用長期/維持性全身用皮質類固醇之受試者的免疫生成性

在一項雙盲、安慰劑對照的隨機臨床試驗中，有206位60歲(含)以上使用長期/維持性全身用皮質類固醇之受試者接種一劑ZOSTAVAX，受試者在納入試驗之前至少使用兩週相當於每日劑量5至20毫克的prednisone，在接種後6週或更長時間評估ZOSTAVAX的免疫生成性及安全性。所有接種疫苗的受試病人都必須接受不良事件的追蹤。由研究人員依據盲性資料來判定疫苗相關性。為評估與研究疫苗短暫相關的不良事件，病人在疫苗接種後第1天至第42天期間必須使用疫苗接種報告卡(VRC)記錄所發生的任何注射部位不良事件、全身性不良事件、體溫升高及皮疹。在整個研究期間(即疫苗接種後第182天)都會追蹤病人是否發生嚴重不良事件，不論該事件是否與研究疫苗相關。在這項臨床研究中，其安全性與SPS不良事件監視子研究所得到的結果大致相當。(參見禁忌症中關於皮質類固醇的說明)

#### 感染HIV之受試者的免疫生成性

在一項雙盲、安慰劑對照的隨機臨床試驗中，對感染人類免疫不全病毒(HIV)、接受強效複合式抗反轉錄病毒藥物治療且仍保有免疫功能( $CD4^+$  T細胞計數 $\geq 200$  cells/ $\mu$ L)的成人病人(18歲[含]以上)依兩劑接種時程施打ZOSTAVAX。雖然這項研究採用兩劑接種時程，但ZOSTAVAX仍應依照單劑接種時程施打(參見劑量與用法)。在這項臨床試驗中，共有295位受試者接種第1劑，並有286位受試者接種第2劑。所有接種疫苗的受試病人都必須接受不良事件的追蹤。由研究人員依據盲性資料來判定疫苗相關性。為評估與研究疫苗短暫相關的不良事件，病人在每次疫苗接種後的6週期間必須使用疫苗接種報告卡(VRC)記錄所發生的任何注射部位不良事件、全身性不良事件、體溫升高及皮疹。在整個研究期間(即疫苗接種後第24週)都會追蹤病人是否發生嚴重不良事件，不論該事件是否與研究疫苗相關。在這項臨床研究中，其安全性表現與SPS不良事件監視子研究所得到的結果大致相當。(參見禁忌症中關於HIV/AIDS所引起之免疫抑制方面的說明)

為因應不知是否曾接種過ZOSTAVAX之接種者的顧慮，研究人員曾針對接種第二劑ZOSTAVAX的安全性與耐受性進行評估。在一項安慰劑對照性雙盲研究中，有98位60歲(含)以上的成人於接種第一劑ZOSTAVAX的42天後接種了第二劑，結果顯示此疫苗的耐受性大致相當良好。接種第二劑ZOSTAVAX後的疫苗相關不良事件的發生率和接種第一劑時所見者大致相當。

### 8.3 上市後經驗

#### 上市後的使用經驗

在ZOSTAVAX的上市後的使用經驗中，曾發現下列這些其他的不良反應。由於這些反應都是源自

不特定大小之族群的主動通報，因此通常無法確實估算其發生頻率或確立其與疫苗的因果關係。

胃腸疾患：噁心。

感染與寄生蟲疾病：帶狀疱疹(疫苗株)。

皮膚與皮下組織疾患：皮疹。

肌肉骨骼與結締組織疾患：關節痛、肌痛。

全身性症狀與投藥部位反應：注射部位皮疹、注射部位蕁麻疹、發燒、暫時性注射部位淋巴結病。

免疫系統疾患：過敏反應，包括過敏性反應

眼部疾患：壞死性視網膜炎(接受免疫抑制療法的病人)。

神經系統疾患：Guillain-Barré氏症候群、顏面麻痺。

## 9 過量

目前並無任何關於使用過量方面的資料。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

#### 帶狀疱疹

帶狀疱疹(Herpes zoster; HZ)(俗稱皮蛇)是水痘帶狀疱疹病毒(VZV)再度活化的表現，這種病毒在初次感染時會引發水痘。初次感染之後，此病毒會潛伏在背根神經節或腦感覺神經節中，直到再度活化引發帶狀疱疹。帶狀疱疹的一般特徵為延著皮節分佈的單側性、疼痛性、水泡性皮疹。

雖然水泡性皮疹是帶狀疱疹最明顯的表徵，但最常見的耗弱性症狀是疼痛；疼痛症狀可能會發生於感染的前驅期、急性發疹期、以及疱疹後期。曾有報告指出，在急性發疹期間，免疫功能正常的人高達90%會發生局部疼痛。

任何曾經感染水痘帶狀疱疹病毒(VZV)的人，包括無水痘臨床病史的人，都有發生帶狀疱疹的危險，一般認為這是因為對水痘帶狀疱疹病毒(VZV)免疫力衰退的緣故。在美國，幾乎所有的成人(~98%)對帶狀疱疹都具有感受性，且每年估計會發生1百萬個病例。由於人口平均年齡不斷提高，相信這個數字還會繼續攀升。帶狀疱疹的發生率與嚴重度，以及其併發症的發生頻率與嚴重度，都會隨年齡而明顯升高，並有三分之二的病例是發生於50歲以上的人。最近的研究顯示，一般大眾一生中發生帶狀疱疹的終生風險估計可高達30%。據估計，在85歲之前將會有50%的人曾經發生帶狀疱疹。

因帶狀疱疹而住院治療的病例有70%至80%都是發生於免疫功能正常的人。在美國，每年會發生約50,000至60,000個和帶狀疱疹有關的住院病例，包括12,000至19,000個初步診斷為帶狀疱疹的病例。

帶狀疱疹可能會引發嚴重的併發症，如帶狀疱疹後神經痛(Postherpetic Neuralgia; PHN)、留下疤痕、細菌性繼發感染、運動神經麻痺、肺炎、腦炎、Ramsay Hunt症候群、視覺損害、聽力喪失、以及死亡。

帶狀疱疹所引起的疼痛與不適可能會持續一段時間，並會造成失能，這會使生活品質及行為能力降低至和鬱血性心臟衰竭、心肌梗塞、第2型糖尿病及重鬱症等耗弱性疾病相當的程度。

#### 帶狀疱疹後神經痛

在免疫功能正常的宿主中，帶狀疱疹後神經痛(PHN)是最常見的嚴重併發症，也是導致帶狀疱疹罹病失能的主因。根據已發表之文獻中的估計，PHN在美國人口中的盛行率為500,000至1,000,000例。PHN的發生頻率與嚴重度會隨年齡而升高，在50歲以上的病人中，有25%至

50%的帶狀疱疹病例可能會因併發PHN而更加惡化。PHN的特徵包括觸痛、灼熱感、抽痛、刺痛、劇痛、以及(或)急劇的疼痛，可能會持續數月甚或數年之久，也可能會導致情緒上的痛苦。在併發PHN的病人中，至少90%會出現觸痛的症狀(由非疼痛性刺激所引起的疼痛)，這是最令人苦惱及最具耗弱性的疼痛類型之一。有數種不同的PHN定義已廣為醫界所採用，包括在皮疹發生後持續超過90天以上的疼痛。

#### 作用機轉

發生帶狀疱疹的風險似乎和水痘帶狀疱疹病毒(VZV)特異性免疫力的衰退有因果上的關聯性。ZOSTAVAX已證實可提高水痘帶狀疱疹病毒(VZV)特異性免疫力，一般也認為這就是此疫苗據以預防帶狀疱疹及其併發症的作用機轉(參見免疫生成性)。

## 10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊

## 10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊

## 11 藥物動力學特性

目前尚無資訊

## 12 臨床試驗資料

### 臨床研究

ZOSTAVAX之臨床預防效果的評估

ZOSTAVAX針對50至59歲受試者所做的療效及安全性研究 ( ZEST )

ZOSTAVAX療效及安全性研究 ( ZEST ) 為一項安慰劑對照性的雙盲臨床試驗，該研究共有22,439位50-59歲的受試者於隨機分組後分別接種一劑ZOSTAVAX ( 11,211人 ) 或安慰劑 ( 11,228人 )，並接受中位數1.3年 ( 0至2年 ) 的追蹤以觀察帶狀疱疹的發生情形。所有的帶狀疱疹疑似病例都由一個臨床評估委員會進行判定。帶狀疱疹病例必須經由PCR確認 ( 86% )，或在病毒沒有被偵測到的情況下，則由臨床評估委員會來判定 ( 14% )。

相較於安慰劑，ZOSTAVAX能有效降低帶狀疱疹的發生率 ( ZOSTAVAX組為30例 [2.0 /1000人年] vs 安慰劑組為99例 [6.6 /1000人年] ;  $p < 0.001$  )。ZOSTAVAX對帶狀疱疹的預防效果為69.8% ( 95% CI : [54.1至80.6%] )。

針對60歲 ( 含 ) 以上受試者所進行的帶狀疱疹預防研究(Shingles Prevention Study; SPS)

帶狀疱疹預防研究(Shingles Prevention Study; SPS)是一項針對ZOSTAVAX所進行的安慰劑對照性雙盲臨床試驗；在這項研究中，共有38,546位60歲(含)以上的受試者於隨機分組後分別接種一劑的ZOSTAVAX (n=19,270)或安慰劑(n=19,276)，並接受平均3.1年(1天至4.90年)的追蹤，藉以觀察其發生帶狀疱疹的情形。隨機分組時並依年齡分成60-69歲組與 $\geq 70$ 歲組。所有的帶狀疱疹疑似病例都由一個臨床評估委員會進行判定。帶狀疱疹病例的確認依據依序為PCR、局部病灶培養、或是臨床評估委員會的判定。在兩個接種組(ZOSTAVAX組與安慰劑組)中，發生帶狀疱疹的受試者都接受famciclovir的治療，並於必要時給予止痛藥物。疼痛嚴重度的評估依據為利用帶狀疱疹簡式疼痛問卷(Zoster Brief Pain Inventory; ZBPI，一種已獲確認的問卷)進行評估，在0至10分量表上所呈現的「最嚴重疼痛」評分。評分如為3 (含)以上即視為具有臨床意義，因為已經會對日常活動(activities of daily living; ADL)造成明顯的干擾。

和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可明顯降低發生帶狀疱疹及PHN的風險。此外，HZ疼痛症狀疾病負擔(burden of illness; BOI)分數的評估結果也顯示，ZOSTAVAX可明顯減輕急性與慢性帶狀疱疹相關疼痛。(參見表1)



表1在帶狀疱疹預防研究中ZOSTAVAX和安慰劑的預防效果之比較

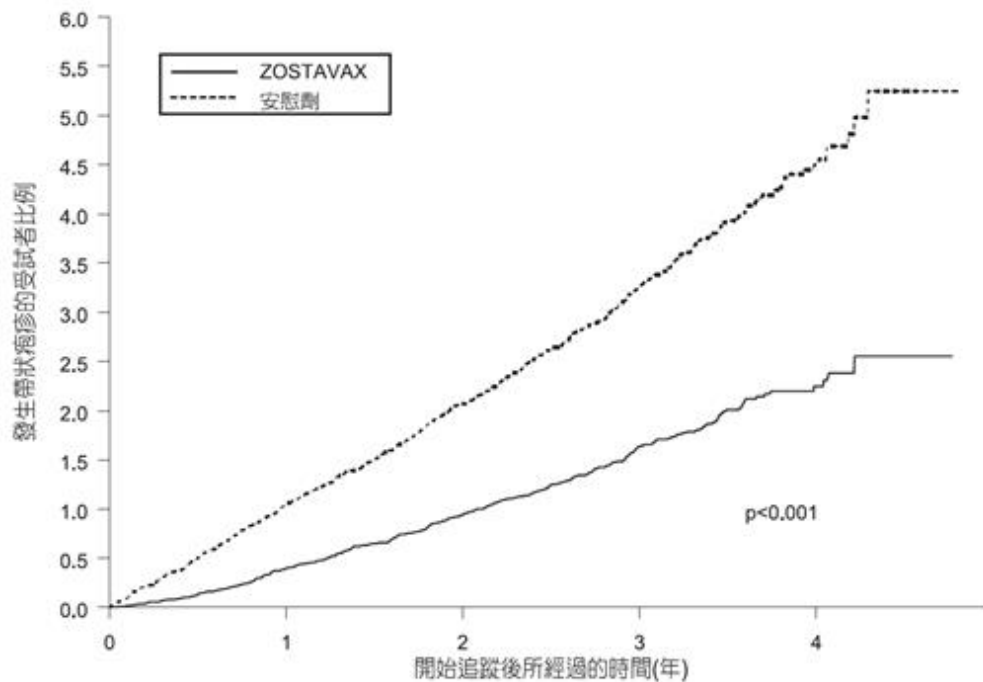
終點評估指標	疫苗預防效果	95% CI
帶狀疱疹的發生率	51%	44至58%
PHN*的發生率	67%	48至79%
HZ疼痛症狀疾病負擔(BOI)**	61%	51至69%

\* 在皮疹發生後，持續時間或出現時間超過90天以上且具臨床意義的帶狀疱疹相關疼痛。

\*\* HZ疼痛症狀疾病負擔(BOI)分數是一種涵蓋急性與慢性帶狀疱疹相關疼痛症狀在6個月追蹤期間之發生率、嚴重度及持續時間的綜合評分。

和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可明顯降低帶狀疱疹的發生率(315例[5.4 /1000人年]；安慰劑組則為642例[11.1 /1000人年]； $p < 0.001$ )。ZOSTAVAX對帶狀疱疹的預防效果為51% (95% CI：[44至58%])。ZOSTAVAX可使60-69歲與70-79歲之年齡層中的帶狀疱疹發生率分別降低64% (95% CI：[56至71%])與41% (95% CI：[28至52%])。疫苗接種者中的帶狀疱疹隨時間累計之發生率也有明顯降低的現象( $p < 0.001$ ；圖1)。

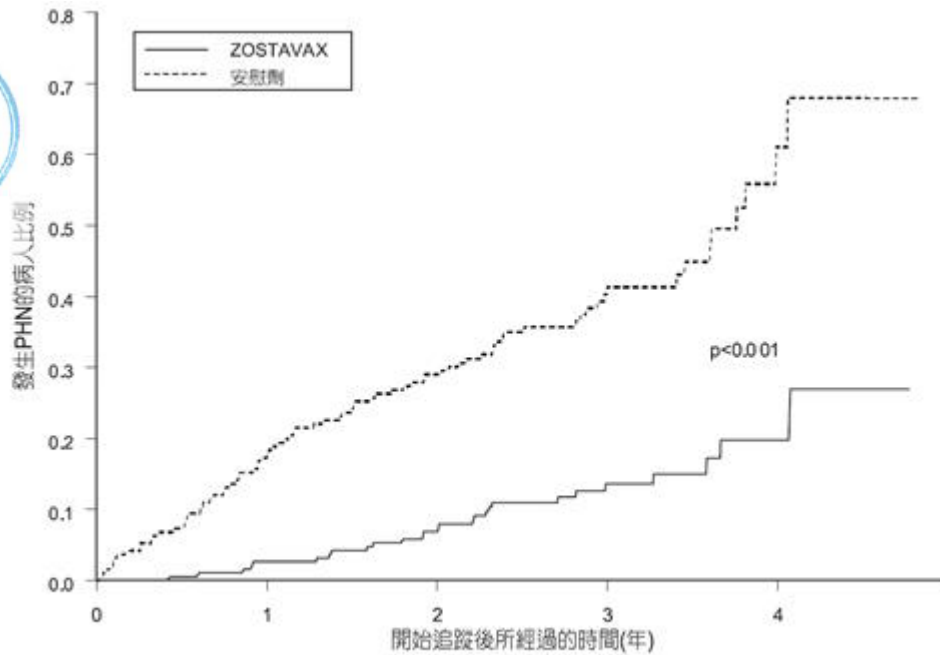
圖1帶狀疱疹預防研究中的帶狀疱疹隨時間\*累計之發生率的Kaplan-Meier標繪圖



\*有少數受試者在第4年之後仍繼續接受追蹤。

和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可降低PHN的發生率(27例[0.5/1000人年]，安慰劑組則為80例[1.4/1000人年]； $p < 0.001$ )。在這項試驗中，PHN的定義為在皮疹發生後，持續時間或出現時間超過90天以上且具臨床意義的帶狀疱疹相關疼痛。ZOSTAVAX對PHN的預防效果為67% (95% CI：[48至79%])，且兩個年齡層中(60-69歲與 $\geq 70$ 歲)的降低程度大致相當。此外，當採用不同的疼痛持續時間截點(30、60、120或182天)來定義PHN時，ZOSTAVAX的預防效果亦無明顯變化。和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可明顯降低PHN的隨時間累計的發生率( $p < 0.001$ ；圖2)。

圖2帶狀疱疹預防研究中的PHN隨時間\*累計發生率Kaplan-Meier標繪圖



\*少數受試者在第4年之後仍繼續接受追蹤。

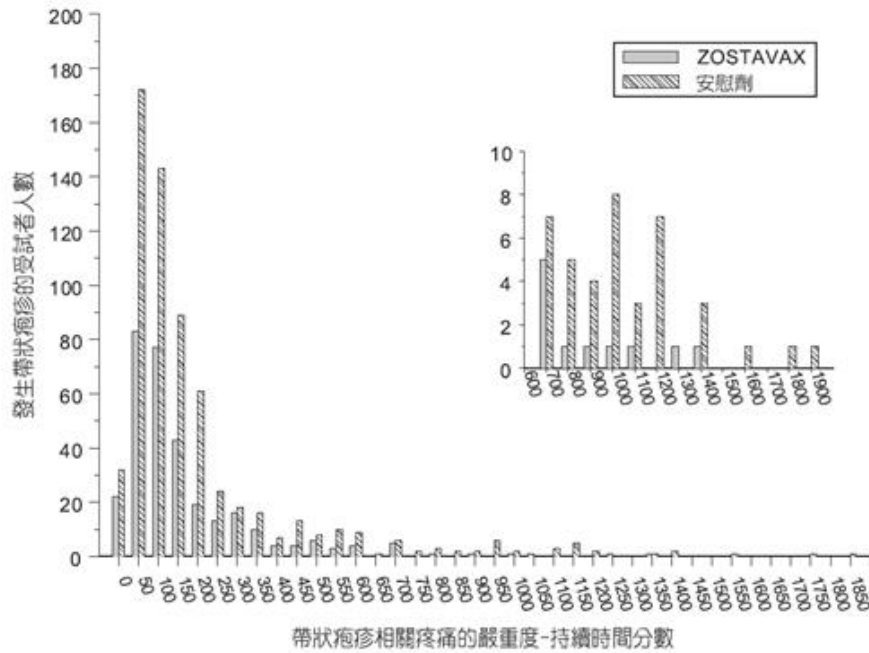
ZOSTAVAX對於預防接種後仍發生帶狀疱疹的病人產生PHN的預防效果，即除了預防帶狀疱疹發生外的PHN預防效果為39% (95% CI : [7至59%])。在70-79歲之年齡層中，該預防效果為55% (95% CI : [18至76%])，具有相對統計顯著性。

和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可使HZ疼痛症狀疾病負擔(BOI)分數降低約61% (95% CI : [51至69%])。ZOSTAVAX在兩個年齡層中(60-69歲與≥70歲)使HZ疼痛症狀疾病負擔(BOI)分數降低的程度大致相當。HZ疼痛症狀疾病負擔(BOI)分數是一種涵蓋急性與慢性帶狀疱疹相關疼痛症狀在6個月追蹤期間之發生率、嚴重度及持續時間的綜合評分。

和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可使嚴重且持續時間較長之帶狀疱疹相關疼痛(嚴重度-持續時間分數 >600)的發生率降低73% (95% CI : [46至87%])。在接種ZOSTAVAX的受試者中，嚴重度-持續時間分數 >600者有11位，在接種安慰劑的受試者中則有40位。(參見圖3)

在發生帶狀疱疹的接種者中，和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可使帶狀疱疹相關疼痛明顯減輕。在6個月追蹤期間，嚴重度-持續時間分數降低了22% (ZOSTAVAX組的平均分數為141，安慰劑組則為181； $p=0.008$ )。

圖3在帶狀疱疹預防研究中帶狀疱疹相關疼痛的隨時間嚴重度-持續時間分數\*



\* 此圖所示為嚴重度-持續時間分數>600的受試者人數。例如，每日最嚴重疼痛的評估結果為最高分10分，且持續>60天，則其嚴重度-持續時間分數即為>600。

在發生PHN的接種者中，和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可使PHN相關疼痛明顯減輕。在皮疹發生後90天至追蹤結束期間，嚴重度-持續時間分數降低了57% (ZOSTAVAX組的平均分數為347，安慰劑組則為805； $p=0.016$ )。

為評估ZOSTAVAX對帶狀疱疹所造成之日常活動(ADL)干擾的影響，研究人員針對每一位受試者計算了一種以一般活動、情緒、行走能力、正常工作、與他人之關係、睡眠及生活樂趣所受到之干擾為基礎的綜合分數。每一個項目都是以0至10分的量表(0分表示未受到任何干擾，10分表示受到最大程度的干擾)進行評估。和安慰劑相比較，除了對帶狀疱疹的疫苗預防效果之外，ZOSTAVAX亦可有利(但不具統計意義)降低發生重大日常活動(ADL)干擾之風險(8%)的作用[重大日常活動(ADL)干擾定義為綜合日常活動(ADL)干擾分數 $\geq 2$ ，且持續 $\geq 7$ 天]。在發生帶狀疱疹的接種者中，和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可使日常活動(ADL)干擾明顯降低。在6個月的追蹤期間，綜合日常活動(ADL)干擾方面的嚴重度-持續時間分數降低了31% (ZOSTAVAX組的平均分數為57，安慰劑組則為83； $p=0.002$ )。

在帶狀疱疹發生後的72小時內，使用抗病毒藥物，並不會對ZOSTAVAX在帶狀疱疹相關疼痛或PHN之發生率方面所呈現的效果造成明顯的影響。在兩個接種組中，使用具鎮痛作用之藥物的病人比例大致相當。因此，使用這些藥物不太可能有助於降低帶狀疱疹相關疼痛或PHN的發生率。整體來說，ZOSTAVAX對於PHN的預防效果主要來自疫苗對於帶狀疱疹的預防。在SPS研究中，在70歲以上的受試者族群，接種ZOSTAVAX可減低接種後發生PHN的機率。和接種安慰劑的受試者相比較，接種ZOSTAVAX的受試者較少通報其他特定帶狀疱疹相關併發症。在帶狀疱疹案例中，帶狀疱疹相關併發症在兩組中發生率相似(表2)。

表2 在帶狀疱疹預防研究中發生帶狀疱疹之受試者所通報的特定併發症\*

併發症	ZOSTAVAX (N = 19,270)		安慰劑 (N = 19,276)	
	(n = 321)	% (於帶狀疱疹案例中)	(n = 659)	% (於帶狀疱疹案例中)
觸痛	135	42.1	310	47.0

細菌性繼發感染	3	0.9	7	1.1
病灶擴散	5	1.6	11	1.7
視覺損害**	2	0.6	9	1.4
周圍神經麻痺(運動神經)	5	1.6	12	1.8
眼瞼下垂**	2	0.6	9	1.4
留下疤痕	24	7.5	57	8.6
感覺喪失	7	2.2	12	1.8

N=接受隨機分組的受試人數

n=帶狀疱疹病例數，包括於接種後30天內所發生的病例，這部份的數據也有記錄可查

\*在至少一個接種組之帶狀疱疹病例中的通報頻率 $\geq 1\%$ 的併發症。

\*\*在接種ZOSTAVAX的受試者中有35位發生眼部帶狀疱疹，在接種安慰劑的受試者中有69位。

在發生帶狀疱疹的受試者中，肺炎、肝炎及腦膜腦炎等內臟併發症的通報率低於1% (安慰劑組中有3個肺炎病例與1個肝炎病例，在疫苗組中有1個腦膜腦炎病例)。

針對50歲(含)以上之受試者所進行的長期有效性研究

一項針對接種疫苗時之年齡為50歲(含)以上的受試者探討ZOSTAVAX之長期有效性的大型進行中前瞻性觀察性世代研究的中間分析顯示，和未接種疫苗的對照組相比較，ZOSTAVAX可有效降低接種疫苗之受試者中的HZ與PHN的發生率。

在2007至2014年的研究期間，1,355,720位受試者中有392,677位接種ZOSTAVAX。一共觀察到48,889個HZ確定病例及3,316個PHN確定病例(帶狀疱疹相關疼痛持續 $> 90$ 天)。

於接種疫苗後針對預防HZ的疫苗有效性(VE)進行長達8年的評估。依接種疫苗時之年齡分列的VE估計值與接種疫苗後最初3年及5年期間的平均VE估計值如下表所示(參見表3)。

表3：研究期間與3年及5年期間(平均值)的ZOSTAVAX預防HZ的VE\*，依接種疫苗時的年齡分列。  
2007至2014年

	接種疫苗時的年齡 <sup>†</sup>				
	50-59歲	60-69歲	70-79歲	80+歲	所有年齡群
	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)
研究期間的VE <sup>‡</sup>					
2007-2014年	60% (53, 65)	51% (48, 53)	46% (43, 49)	47% (43, 52)	49% (48, 51)
平均VE <sup>§</sup>					
接種疫苗後3年期間	60% (52, 66)	55% (52, 57)	50% (47, 53)	48% (43, 53)	↑
接種疫苗後5年期間	↑	49% (47, 52)	46% (43, 48)	44% (38, 49)	↑

\* 針對追蹤期間首次發生的帶狀疱疹事件估算VE，計算方式為(1-風險比率)\*100

† 依據日曆時間、年齡、性別、種族/人種族群、健康照護資源運用情形(接種流感疫苗、每年就診週數)、合併症(DxCG分數、HCUP風險分數)、追蹤期間的免疫功能減弱狀態進行修正的Cox模型

‡ 研究期間的VE係指進行此項中間分析時以整個研究期間(2007-2014年)為基礎計算而得的VE

§ 平均VE的計算方式分別為3年及5年期間之全年VE估計值的加權平均值，權重即為所涵蓋之整體時間範圍的比例

¶ 進行此項中間分析時並無資料

縮寫字：VE表示疫苗有效性；CI信賴區間；DxCG診斷成本群；HCUP健康照護成本及運用計劃

同樣地，於接種疫苗後針對預防PHN的VE進行長達8年的評估。依接種疫苗時之年齡分列的VE估計值與接種疫苗後最初3年及5年期間的平均VE估計值如下表所示(參見表4)。

表4：研究期間與3年及5年期間(平均值)的ZOSTAVAX預防帶狀疱疹後神經痛(PHN)的VE\*，依接種疫苗時的年齡分列。2007至2014年

	接種疫苗時的年齡 <sup>†</sup>				
	50-59歲	60-69歲	70-79歲	80+歲	所有年齡群
	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)	VE % (95% CI)
研究期間的VE <sup>‡</sup>					
2007-2014年	63% (11, 85)	71% (65, 76)	70% (63, 75)	62% (50, 71)	69% (65, 72)
平均VE <sup>§</sup>					
接種疫苗後3年期間	98% (-∞, 100)	74% (66, 80)	73% (65, 79)	63% (49, 73)	¶
接種疫苗後5年期間 ‡	¶	72% (65, 77)	69% (62, 75)	61% (47, 71)	¶

\* 針對追蹤期間首次發生的帶狀疱疹事件估算VE，計算方式為(1-風險比率)\*100

† 依據日曆時間、年齡、性別、種族/人種族群、健康照護資源運用情形(接種流感疫苗、每年就診週數)、合併症(DxCG分數、HCUP風險分數)、追蹤期間的免疫功能減弱狀態進行修正的Cox模型

‡ 研究期間的VE係指進行此項中間分析時以整個研究期間(2007-2014年)為基礎計算而得的VE

§ 平均VE的計算方式分別為3年及5年期間之全年VE估計值的加權平均值，權重即為所涵蓋之整體時間範圍的比例

¶ 進行此項中間分析時並無資料

縮寫字：VE表示疫苗有效性；CI信賴區間；DxCG診斷成本群；HCUP健康照護成本及運用計劃

#### ZOSTAVAX的免疫生成性

在ZOSTAVAX療效及安全性研究(ZEST)中，隨機選取所收錄的10%受試者(ZOSTAVAX組1,136人，安慰劑組1,133人)評估其接種疫苗後所引發的免疫反應。接種6週後，和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可誘發較高的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)特異性免疫反應。以醣蛋白酵素連結免疫吸附分析法(gpELISA)檢測而得的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體濃度(增加2.3倍, 95% CI[2.2, 2.4]有升高的現象。但目前還不知道抗體濃度到達多少時，可達到保護效果而不會發生帶狀疱疹。

在帶狀疱疹預防研究(SPS)中，研究人員曾針對所收錄的部份受試者(N=1395)，評估接種疫苗所引發

的免疫反應。接種6週後，和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可誘發較高的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)特異性免疫反應。以醣蛋白酵素連結免疫吸附分析法(gpELISA)檢測而得的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體濃度(有1.7倍的差異，幾何平均濃度[GMT]分別為479與288個gpELISA單位/毫升， $p < 0.001$ )，以及以水痘帶狀疱疹病毒(VZV)干擾素- $\gamma$  酵素連結免疫斑點(IFN- $\gamma$  ELISPOT)分析法檢測而得的T細胞活性(有2.2倍的差異，每百萬周邊血液單核細胞中之斑點形成細胞[SFC/106 PBMCs]的幾何平均計數[GMC]分別為70與32， $p < 0.001$ )，都有升高的現象。

一項針對兩項評估接種ZOSTAVAX 4週後所引發之免疫反應的臨床試驗所進行的整合分析顯示，在50至59歲之受試者中(N=389)所引發的反應和 $\geq 60$ 歲的受試者(N=731)大致相當(GMT分別為668與614個gpELISA單位/毫升)。在50至59歲的受試者中，依據gpELISA的檢測結果，接種疫苗後的免疫反應幾何平均升高倍數為2.6倍(95% CI : [2.4至2.9])，在 $\geq 60$ 歲的受試者中則為2.3倍(95% CI : [2.1至2.4])。

#### SPS短期持續性子研究(Short-term Persistence Substudy; STPS)

STPS的目的是獲得疫苗預防效果持續性的進一步資料並保留一部份受試者給長期持續性子研究(Long-term Persistence Substudy; LTPS)。STPS包含SPS中已接種ZOSTAVAX的7,320名受試者以及已接種安慰劑的6,950位受試者。於STPS開始收納時，受試者平均年齡為73.3歲。在STPS進行期間，給予安慰劑接種者ZOSTAVAX的時間點即為STPS完成的時間。

STPS對疫苗預防效果的分析是根據SPS研究中接種後4至7年為主的資料。STPS追蹤期的中位數為1.2年(1天至2.2年)。在STPS研究中，ZOSTAVAX組有84例可評估的帶狀疱疹(HZ)案例(觀察性帶狀疱疹發生率: 8.4/1000人年)，安慰劑組則有95例可評估的案例(觀察性帶狀疱疹發生率: 14/1000人年)。在STPS追蹤期間，對HZ發生率的估計疫苗帶狀疱疹預防效果為39.6% (18.2%, 55.5%)，對PHN發生率的估計疫苗預防效果為60.1% (-9.8%, 86.7%)，對HZ疼痛症狀疾病負擔(BOI)的估計疫苗預防效果則為50.1% (14.1%, 71.0%)。

#### SPS長期持續性子研究(Long-term Persistence Substudy; LTPS)

STPS完成後，開放性的LTPS研究評估SPS研究的受試者中ZOSTAVAX對HZ, PHN及HZ疾病負擔(BOI)保護效果之持續時間。共有6,867位在SPS研究中接種ZOSTAVAX的受試者參與LTPS研究。於LTPS開始收納時，受試者平均年齡為74.5歲。

因為安慰劑接種者在STPS研究期間已接種疫苗，LTPS研究在計算疫苗預防效果時無法得到同期性安慰劑控制組。因此，LTPS研究在計算疫苗預防效果時，之前的安慰劑接種者是作為參考組。

LTPS對疫苗預防效果的分析是根據SPS研究中接種後7至10年為主的資料。LTPS研究追蹤期的中位數約為3.9年(一週至4.75年)。在LTPS研究中，有263例可評估的HZ案例發生於261位受試者(觀察性HZ發生率: 10.3/1000人年)。在LTPS追蹤期間，對HZ發生率的估計疫苗預防效果為21.1% (10.9%, 30.4%)，對PHN發生率的估計疫苗預防效果為35.4% (8.8%, 55.8%)，對HZ疼痛症狀疾病負擔(BOI)的估計疫苗預防效果則為37.3% (26.7%, 46.4%)。

#### 與其他疫苗同時接種後的免疫生成性

在一項雙盲對照性臨床試驗中，有762位50歲(含)以上的成人於隨機分組後接種一劑ZOSTAVAX，並同時接種(N=382)或不同時接種(N=380)去活性流感疫苗。同時接種組中的受試者係於第1天接種ZOSTAVAX與流感疫苗，並於第4週接種安慰劑。不同時接種組中的受試者係於第1天接種流感疫苗與安慰劑，並於第4週接種ZOSTAVAX。在接種4週後，不論同時接種或不同時接種，兩種疫苗所引發的抗體反應都大致相當。

在另一項雙盲對照研究中，有882位50歲(含)以上(中位年齡=60歲)的美國成人受試者於隨機分組後同時接種四價去活化流感疫苗與ZOSTAVAX (N=440)，或是先單獨接種四價去活化流感疫苗，再於4週後單獨接種ZOSTAVAX (N=442)。在2個試驗組中，這兩種疫苗於接種疫苗4週後所引發的抗體反應都大致相當。

在一項雙盲對照性臨床試驗中，有473位60歲(含)以上的成人於隨機分組後接種一劑ZOSTAVAX並同

時接種PNEUMOVAX 23 (N=237) 或接種PNEUMOVAX 23後4週接種ZOSTAVAX (N=236)。在接種4週後，兩種疫苗同時接種所引發的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體濃度顯著低於兩種疫苗不同時接種所引發的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體濃度(GMTs分別為338與484個gpELISA單位/毫升; GMT比例為0.70 (95% CI: [0.61, 0.80]))。接種4週後，同時接種組與不同時接種組的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體濃度分別增加1.9倍(95% CI: [1.7, 2.1]);符合已訂定的接受條件)與3.1倍(95% CI: [2.8, 3.5])。在兩組受試者中，PNEUMOVAX 23抗體的GMTs相當。已證實同時接種ZOSTAVAX與PNEUMOVAX 23之安全性與兩疫苗不同時接種的安全性相似。

#### 疫苗接種前曾得過帶狀疱疹之受試者的免疫生成性

在一項雙盲、安慰劑對照的隨機臨床試驗中，有100位50歲(含)以上曾得過帶狀疱疹的受試者接種一劑ZOSTAVAX，接種4週後，和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可誘發明顯較高的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)特異性免疫反應(有2.1倍的差異, 95% CI[1.5, 2.9]， $P < 0.001$ ，幾何平均濃度[GMT]分別為812與393個gpELISA單位/毫升)。50至59歲之受試者和 $\geq 60$ 歲的受試者的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體反應大致相當。

#### 使用長期/維持性全身用皮質類固醇之受試者的免疫生成性

在一項雙盲、安慰劑對照的隨機臨床試驗中，有206位60歲(含)以上使用長期/維持性全身用皮質類固醇之受試者接種一劑ZOSTAVAX，受試者在納入試驗之前至少使用兩週相當於每日劑量5至20毫克的prednisone，在接種後6週或更長時間評估ZOSTAVAX的免疫生成性及安全性。接種6週後，和安慰劑相比較，ZOSTAVAX可誘發較高的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)特異性gpELISA抗體幾何平均濃度(幾何平均濃度[GMT]分別為531.1與224.3個gpELISA單位/毫升)。依據gpELISA的檢測結果，ZOSTAVAX組在接種疫苗前至接種後的水痘帶狀疱疹病毒(VZV)抗體反應幾何平均升高倍數為2.3倍(95% CI: [2.0至2.7])，安慰劑組則為1.1倍(95% CI: [1.0 to 1.2])。(參見禁忌症)

#### 感染HIV之受試者的免疫生成性

在一項雙盲、安慰劑對照的隨機臨床試驗中，對感染人類免疫不全病毒(HIV)、接受強效複合式抗反轉錄病毒藥物治療且仍保有免疫功能( $CD4^+$  T細胞計數 $\geq 200$  cells/ $\mu$ L)的成人病人(18歲[含]以上)依兩劑接種時程施打ZOSTAVAX。雖然這項研究採用兩劑接種時程，但ZOSTAVAX仍應依照單劑接種時程施打(參見劑量與用法)。在這項研究中，共有295位受試者接種第1劑，並有286位受試者接種第2劑。和安慰劑組相比較，ZOSTAVAX在第6週(接種第1劑6週後)與第12週(接種第2劑6週後)所誘發的VZV特異性gpELISA抗體GMT都較高(GMT分別為534.4與530.3個gpELISA單位/毫升，安慰劑組則為263.7與250.3個gpELISA單位/毫升)。在疫苗接種組中，依據gpELISA的檢測結果，第6週與第12週之VZV抗體反應相較於基線值的幾何平均升高倍數分別為1.78 (95% CI: [1.64至1.92])與1.80 (95% CI: [1.66至1.95])，在安慰劑接種組中則分別為1.05 (95% CI: [0.98至1.12])與1.04 (95% CI: [0.96至1.13])。(參見禁忌症中關於HIV/AIDS所引起之免疫抑制方面的說明)

#### 再次接種

再次接種ZOSTAVAX的必要性及時間尚未確立。在一項有效性研究中，已證實48個月追蹤期的保護效果。

#### 接受追加接種之受試者的免疫生成性與安全性

在一項開放性研究中，ZOSTAVAX作為：(1) 201位70歲(含)以上無HZ病史且曾於約10年前參與SPS接種一劑之受試者的追加接種，與(2) 199位70歲(含)以上無HZ病史且未接種過ZOSTAVAX之受試者的第一劑。依據gpELISA檢測結果，接種6週後，追加接種組及第一劑組的抗體反應相似(GMT分別為389.1與368.8 gpELISA單位/毫升)。第6週之VZV抗體反應相較於接種前的幾何平均升高倍數兩組均為1.5 (95% CI: [1.4至1.6])。

為評估與研究疫苗短暫相關之不良事件，受試者在疫苗接種後第1天至第42天期間必須使用疫苗接種報告卡(VRC)記錄所發生的任何注射部位不良事件、全身性不良事件、體溫升高及皮疹。在整個研究期間(即疫苗接種後第365天)都會追蹤病人是否發生嚴重不良事件，不論該事件是否與研究疫苗相關

。此疫苗的耐受性大致相當良好；接種ZOSTAVAX追加劑量後的疫苗相關不良事件的發生率和接種第一劑時所見者大致相當。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

每盒1支1劑量小瓶的凍晶乾粉疫苗及1小瓶裝稀釋液。

每盒1支1劑量小瓶的凍晶乾粉疫苗及1支針筒裝稀釋液(附或不附針頭)。

每盒10支1劑量小瓶的凍晶乾粉疫苗及分開盒裝10小瓶稀釋液。

每盒10支1劑量小瓶的凍晶乾粉疫苗及10支針筒裝稀釋液(附或不附針頭)。

#### 13.2 效期

**泡製後的疫苗若未在30分鐘內使用，即應予以拋棄。**

**泡製後的疫苗切勿冷凍。**

#### 13.3 儲存條件

在運送期間，為確保效價不致流失，應將此疫苗保存於8°C (46°F)或更低的溫度下，但不低於-50°C (-58°F)。使用乾冰可能使ZOSTAVAX低於-50°C (-58°F)。-20至2°C (最多10天)亦為稀釋液可接受的運送溫度範圍。然而，不建議稀釋液長期貯存於這些溫度條件。

ZOSTAVAX應冷藏貯存於2至8°C (36至46°F)或更低的溫度下，直到準備泡製成注射液再取出(參見劑量與用法)。稀釋液應另外貯存於室溫下(20至25°C，68至77°F)或冰箱中(2至8°C，36至46°F)。

#### 13.4 儲存注意事項

在泡製之前應避免光線照射。

## 15 其他

MSD-000023964-TW-20220906

S-WPC-V211-R-I-052018

原料藥製造廠：(1) Merck Sharp & Dohme LLC

(2) Merck Sharp & Dohme LLC

廠址：(1) 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, U.S.A.

(2) 5325 Old Oxford Road, Durham, North Carolina, U.S. 27712.

製造廠：Merck Sharp & Dohme LLC

廠址：770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, U.S.A.

針筒裝稀釋液製造廠：VETTER PHARMA-FERTIGUNG GMBH & CO. KG

廠址：Schutzenstrasse 87, D-88212 Ravensburg, Germany

小瓶裝稀釋液製造廠：Jubilant HollisterStier LLC (Small Volume Parenteral Facilities)

廠址：3525 North Regal Street, Spokane, WA 99207, U.S.A.

包裝廠：MERCK SHARP & DOHME B.V.

廠址：Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

藥商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址：台北市信義路五段106號12樓



112.02.03

Jubilant HollisterStier LLC (Small  
Volume Parenteral Facilities)

3525 North Regal Street, Spokane, WA 99207, U.S.A.

MERCK SHARP & DOHME B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

MERCK SHARP & DOHME LLC

770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, U.S.A.

VETTER PHARMA-FERTIGUNG  
GMBH & CO. KG

Schutzenstrasse 87, D-88212 Ravensburg, Germany

Merck Sharp & Dohme LLC

5325 Old Oxford Road, Durham, North Carolina, U.S. 27712.

#### 藥商

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣  
分公司

台北市信義區信義路五段106號12樓