

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：邱仲峯

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十一年十月一日 出刊

第 98 期

本期內容： COVID-19 二價疫苗介紹 / 賀崇傑 藥師

 難治型憂鬱症的新選擇：Esketamine / 李嘉恆 藥師

 新帶狀皰疹疫苗介紹 - Shingrix®欣剋疹帶狀皰疹疫苗/ 李芸 藥師



COVID-19 二價疫苗介紹

賀崇傑 藥師

概述和背景

2022 年 6 月 28 日，FDA 疫苗和相關生物製品諮詢委員會 (VRBPAC) 獨立專家舉行會議，公開討論 2022 年秋冬是否有必要改變當前 COVID-19 疫苗加強劑量的疫苗株組成。諮詢委員會投票贊成在 COVID-19 疫苗中加入 SARS-CoV-2 Omicron 成分，該成分將於 2022 年秋季開始在美國用於加強免疫。FDA 隨後闡明了核准包括 BA.4/5 的二價免疫加強劑免疫的目的。

之所以二價加入 Omicron 不是 Delta 或其他病毒株的原因則是因為根據美國 CDC 對 SARS-CoV-2 的分類和定義，SARS-CoV-2 變異株可分為四大類：

- 高衝擊變異株(VOHC)用於描述有明確證據表明對預防和醫療對策的有效性降低

的變異株。

- 高關注變異株(VOC)用於描述已經發現對健康有重大影響的變異株，例如更具傳染性、更可能導致嚴重疾病或對疫苗或治療反應較差。
- 需留意變異株(VOI)用於描述一種變異株，它與顯著的基因變化有關，可能需要採取適當的公共衛生行動。
- 受監測變異株(VBM)用於描述美國的所有具有關注替代的變異株，包括之前的需留意變異株(VOI)和高關注變異株(VOC)，這些變異株目前正由CDC進行監測，以了解有關其公共衛生的影響，但被認為不會對公眾構成重大或即將發生的風險。

變異株	世衛組織標籤
B.1.1.529*	Omicron
BA.1.1	Omicron
BA.2*	Omicron
BA.2.12.1	Omicron
BA.2.75	Omicron
BA.4*	Omicron
BA.4.6	Omicron
BA.5*	Omicron
BF.7	Omicron
BQ.1	Omicron
Recombinant	Omicron

*包括所有亞型 (BA.1 和 BA.3 是 B.1.1.529 的亞型，BA.2.12 是 BA.2 的亞型)

而目前被列為高關注變異株的皆為 Omicron，是故二價疫苗的病毒株組成是原始病毒株 mRNA 和 omicron 兩種。

2022 年 8 月 31 日，FDA 修訂了 Moderna COVID-19 疫苗和 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗的緊急使用授權 (EUA)，以授權疫苗的二價配方在最後一次主要基礎劑量後至少兩個月用作基礎劑或加強劑。CDC 免疫實踐諮詢委員會 (ACIP) 於 2022 年 9 月 1 日召開會議，投票建議使用二價疫苗作為增強劑。CDC 批准了 ACIP 的建議，即輝瑞生物技術公司為 12 歲及以上的人使用更新的 COVID-19 加強劑，Moderna 為 18 歲及以上的人使用更新的 COVID-19 加強劑。

在 CDC Fall Vaccination Operational Planning Guide 出版時，二價 COVID-19 疫苗僅被授權作為單次加強劑量用於已完成基礎疫苗接種的人群。無論之前接受的加強劑量的數量或類型如何，只要自上一次 COVID-19 疫苗接種後至少過去兩個月，完成至少一個基礎疫苗接種的 12 歲或以上的任何人都有資格獲得二價疫苗加強劑，此外，單價 mRNA COVID-19 疫苗不再被授權作為 12 歲及以上個體的加強劑。單價加強劑目前被授權和推薦用於 5-11 歲的兒童，和無二價加強劑可使用的年紀的兒童。如果獲得 FDA 授權，CDC 預計將在 10 月初至中旬推薦二價 COVID-19 疫苗作為兒科年齡組的加強劑。針對那些已經接受了基礎疫苗注射的孩童，正在考慮的二價產品包括針對 5-11 歲兒童的二價 Pfizer-BioNTech 疫苗和針對 6-17 歲兒童的二價 Moderna 疫苗。

以下為 Moderna 與 Pfizer-BioNTech 目前提供的單價與二價疫苗

COVID-19 vaccine products currently approved or authorized in the United States: Moderna

Age indication	Vaccine composition	Dilution required	Primary series		Booster dose	
			Dose	Injection volume	Dose	Injection volume
6 months – 5 years	Monovalent	No	25 µg	0.25 mL	NA	NA
6 – 11 years†	Monovalent	No	50 µg	0.5 mL	NA	NA
12 – 17 years	Monovalent	No	100 µg	0.5 mL	NA	NA
18 years and older	Monovalent	No	100 µg	0.5 mL	NA	NA
18 years and older	Bivalent	No	NA	NA	50 µg	0.5 mL

COVID-19 vaccine products currently approved or authorized in the United States: Pfizer-BioNTech

Age indication	Vaccine composition	Dilution required	Primary series		Booster dose	
			Dose	Injection volume	Dose	Injection volume
6 months – 4 years [†]	Monovalent	Yes	3 µg	0.2 mL	NA	NA
5 – 11 years	Monovalent	Yes	10 µg	0.2 mL	10 µg	0.2 mL
12 years and older	Monovalent	No	30 µg	0.3 mL	NA	NA
12 years and older	Bivalent	No	NA	NA	30 µg	0.3 mL

對於每一種二價 COVID-19 疫苗，FDA 基於現有的全部證據做出決定，其證據包括每種單價 mRNA COVID-19 疫苗的廣泛安全性和有效性數據、從二價 COVID-19 疫苗的臨床研究中獲得的安全性和免疫原性數據、與目前授權的每種疫苗相似，該疫苗含有來自 omicron 變體 BA.1 譜系的 mRNA、以及使用含有原始病毒株 mRNA 和 omicron 變體的 BA.4 和 BA.5 之間共有的 mRNA 的雙價 COVID-19 疫苗獲得的非臨床數據。根據這些資訊，二價 COVID-19 疫苗將對當前流行的 omicron 變體提供更多保護。接受二價 COVID-19 疫苗可能會出現接受單價 mRNA COVID-19 疫苗常見的副作用。

Moderna COVID-19 二價疫苗的安全性與有效性

為了評估單次加強劑量的二價 Moderna COVID-19 疫苗對 18 歲及以上個體的有效性，FDA 分析了大約 600 名 18 歲及以上個體的免疫反應數據，這些個體之前曾接受過兩次基礎劑和單價 Moderna COVID-19 疫苗的加強劑量。這些參與者在第一次加強劑量後至少 3 個月接受了第二次加強劑量的單價 Moderna COVID-19 疫苗或 Moderna 研究中的雙價 COVID-19 疫苗（原始病毒株和 omicron BA.1）。28 天後，接受二價疫苗的參與者對 BA.1 的免疫反應優於接受單價 Moderna COVID-19 疫苗的參與者的免疫反應。一項臨床研究的安全性數據支持了單次加強劑量 Moderna COVID-19 二價疫苗對 18 歲及以上的個人的安全性，該臨床研究評估了 Moderna 研究中的二價 COVID-19 疫苗（原始病毒株和 omicron BA.1）、評估單價 Moderna COVID-19 疫苗的初次和加強疫苗接種的臨床試驗安全性數據，以及使用單價 Moderna COVID-19 疫苗的上市後安全性數據。

評估二價疫苗（原始病毒株和 omicron BA.1）加強劑量安全性的臨床研究包括大約 800 名 18 歲及以上的參與者，他們之前接受過兩劑基礎劑和一劑單價 Moderna 加強劑 COVID-19 疫苗，然後至少 3 個月後，使用單價 Moderna COVID-19 疫苗或 Moderna 試驗中的二價 COVID-19 疫苗（原始病毒株和 omicron BA.1）作為第二次加強劑量。在接受二價疫苗的研究參與者中，最常見的副作用包括注射部位疼痛、發紅和腫脹、疲勞、頭痛、肌肉疼痛、關節疼痛、寒戰、同一手臂的淋巴結腫大注射、噁心嘔吐和發燒。

輝瑞-BioNTech COVID-19 二價疫苗的安全性與有效性

為了評估單次加強劑量的輝瑞-BioNTech COVID-19 二價疫苗對 12 歲及以上個體的有效性，FDA 分析了大約 600 名 55 歲以上的成年人的免疫反應數據，這些成年人之前曾接受過單價 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗的 2 劑基礎劑和 1 劑加強劑。這些參與者在第一次加強劑量後 4.7 至 13.1 個月接受了第二次加強劑量的單價 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗或 Pfizer-BioNTech 的研究中二價 COVID-19 疫苗（原始病毒株和 omicron BA.1）。一個月後，接受二價疫苗的參與者對 BA.1 的免疫反應優於接受單價 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗的參與者的免疫反應。

Pfizer-BioNTech COVID-19 二價疫苗加強劑量對 12 歲及以上個體的安全性基於一項臨床研究的安全性數據，該臨床研究評估了 Pfizer-BioNTech 研究中的二價 COVID-19 疫苗加強劑量（原始病毒株和 omicron BA.1）、評估單價 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗的初次和加強疫苗接種的臨床試驗的安全性數據，以及單價 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗的上市後安全性數據。

評估二價疫苗（原始病毒株和 omicron BA.1）加強劑量安全性的臨床研究包括大約 600 名 55 歲以上的參與者，他們之前曾接受過 2 劑基礎劑疫苗，單價疫苗加強劑 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗，然後在 4.7 到 13.1 個月後，接受了第二次加強劑量的單價 Pfizer-BioNTech COVID-19 疫苗或 Pfizer-BioNTech 的研究中二價 COVID-19 疫苗（原始病毒株和 omicron BA.1）。在接受二價疫苗的研究參與者中，最常見的副作用包括注射部位疼痛、發紅和腫脹、疲勞、頭痛、肌肉疼痛、寒戰、關節痛和發燒以及心肌炎和心包炎的風險

Moderna Bivalent vaccine VS Pfizer-BioNTech Bivalent vaccine		
Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent	品項	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, Bivalent
ORIGINAL AND OMICRON BA.4/BA.5	mRNA 組成	ORIGINAL AND OMICRON BA.4/BA.5
18 歲以上	適用族群	12 歲以上
2 個月	與前一劑間隔	2 個月
注射部位疼痛、發紅和腫 脹、疲勞、頭痛、肌肉疼 痛、關節疼痛、寒顫、同 一手臂的淋巴結腫大注 射、噁心/嘔吐和發燒	常見副作用	注射部位疼痛、發紅和腫 脹、疲勞、頭痛、肌肉疼 痛、關節痛、寒顫和發燒
-50°C to -15°C 直到過期	冷凍儲存	-90°C to -60°C 直到過期
於 2°C to 8°C 的環境，未開 封可存放 30 天	冷藏保存	於 2°C to 8°C 的環境，未開 封可存放 10 週
疫苗包裝在 5 劑小瓶中， 每盒 10 瓶（共 50 劑）， 最低訂購量為 100 劑	包裝	包裝在 6 劑小瓶中，每盒 10 瓶（共 60 劑）
不需要	稀釋	不需要
12 小時內用完	開封後保存期限	12 小時內用完

目前台灣對於 covid-19 疫苗接種建議如下：

ACIP專家會議COVID-19疫苗接種建議

1/2

莫德納次世代雙價疫苗提供作為追加劑使用

- 第一階段：65歲以上長者、長照機構住民、18歲以上免疫不全及免疫力低下者
- 第二階段：第一類醫事人員、機場港埠、居家檢疫相關工作人員及航空機組員/船員、機構與社福照護系統相關工作人員、50至64歲成人、18歲以上因外交、公務、洽商等工作需求需出國者

追加劑與上一劑 (包含：基礎劑最後一劑、基礎加強劑、第1次及第2次追加劑等)
接種間隔為至少3個月以上

(接種作業實施時間，將視疫苗供應及各地方政府衛生局接種作業安排時間另行公布)

2022/09/07更新
中央流行疫情指揮中心

ACIP專家會議COVID-19疫苗接種建議

2/2

建議調整追加劑接種間隔為與上一劑間隔至少3個月以上
(包含現行單價及次世代雙價疫苗)

- 包含基礎劑最後一劑/基礎加強劑與第一次追加劑、第一次追加劑與第二次追加劑、第二次追加劑與第三次追加劑之間隔，確診後亦需間隔3個月後接種
- 12至17歲青少年追加劑接種間隔亦調整為與基礎劑最後一劑/基礎加強劑間隔至少3個月以上

Novavax COVID-19疫苗12至17歲青少年接種建議

- 接種2劑基礎劑，2劑間隔至少4週以上
- 建議以同製程疫苗完成基礎劑接種
- 可提供作為12至17歲青少年追加劑接種使用(可與基礎劑不同廠牌)

2022/09/06

中央流行疫情指揮中心

而目前台灣核准可作為基礎劑/基礎加強劑的 COVID-19 單價疫苗有下列五種：

中英文品名	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine	阿斯特捷利康 (AstraZeneca) COVID-19 疫苗	莫德納 (Moderna) COVID-19 疫苗	高端新冠肺炎疫苗 (MVC COVID-19 Vaccine)	Novavax COVID-19 疫苗 (Nuvaxovid)
製造廠	BioNTech	AstraZeneca	Moderna	高端 (Medigen) 疫苗生物製劑(股)公司	Novavax
疫苗種類	mRNA	Viral DNA vector	mRNA	蛋白質次單元疫苗	蛋白質次單元疫苗
疫苗主成分	每劑含有 30mcg 新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) mRNA	每劑含有 ChAdOx1-S*recombinant(腺病毒重組 DNA 載體) 5×10^{10} viral particle	每劑含有 100 mcg 之新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) mRNA	每劑含有 $15 \mu g$ SARS-CoV-2 重組棘蛋白	每劑 (0.5 毫升) 內含 5 微克 SARS-CoV-2 棘蛋白
國內核准適用年齡	12 歲以上	18 歲以上	12 歲以上	20 歲以上	12 歲以上

結論

如 18 歲以上的民眾先前以單價 COVID-19 疫苗完成基礎劑/基礎加強劑/追加劑接種，可以選擇次世代雙價疫苗作為追加劑接種，只需注意要與最後一劑基礎劑/基礎加強劑或前一劑追加劑間隔至少 12 週，此外因應近期 Omicron 變異株之疫情上升及邊境陸續開放之衝擊，且依據 Moderna 雙價疫苗臨床試驗顯示，相較於單價疫苗，以含有原

病毒株及 BA.1 變異株之雙價疫苗作為追加劑接種能誘發較佳對抗 Omicron 變異株的中和抗體免疫反應，因此專家建議高風險族群之**第 3 次追加劑應採用雙價疫苗**，以提升免疫保護力。

參考文獻

1. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose. August 31, 2022
2. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Fall Vaccination Operational Planning Guide. September 20, 2022
3. Centers for Disease Control and Prevention .Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. September 23, 2022
4. Spyros Chalkias, M.D., Charles Harper, M.D., Keith Vrbicky, M.D.,et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. N Engl J Med. 2022 Sep 16.
5. Centers for Disease Control and Prevention.SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Updated Apr. 26, 2022
6. 衛生福利部疾病管制署.疫苗接種對象與相關作業指引
7. 衛生福利部疾病管制署.COVID-19 疫苗 Q&A 次世代疫苗接種



前言

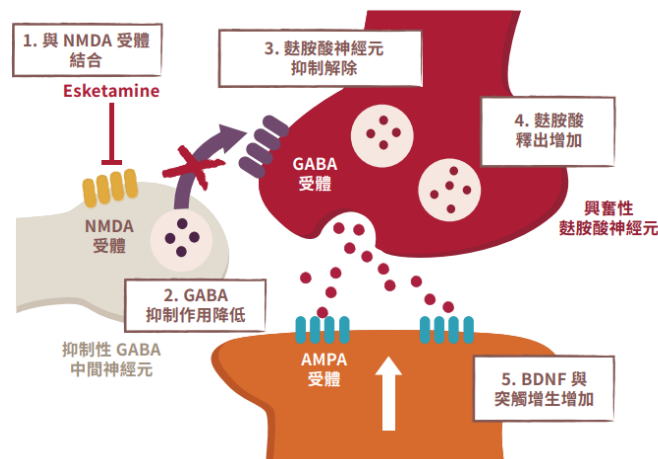
Spravato®鼻噴劑為美國 FDA 於 2019 年 3 月許可合併口服抗憂鬱藥物作難治型憂鬱症(Treatment-Resistant Depression, TRD)。Spravato®鼻噴劑也可用於重鬱症(Major Depressive Disorder, MDD)且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀。其有效成分 esketamine 是 ketamine 的鏡像異構物，透過能通過抑制 NMDA 受體抑制外側韁核簇狀放電在極短的時間達到憂鬱緩解的效果，但有部分類似 ketamine 的副作用需要嚴格遵循 FDA 藥品風險評估暨管控計畫 (REMS)嚴重影響病患採用意願。

組成

鼻噴劑：每支噴霧器含 28mg esketamine。每支鼻噴霧器可遞送兩次噴霧，共含 28 毫克 esketamine。

作用機制

Esketamine 是一種非選擇性、非競爭性 N-methyl-D-aspartate(NMDA)受體拮抗劑。透過受體的拮抗作用，esketamine 可短暫促進麩胺酸釋出，致使 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid(AMPA)受體刺激作用增強，繼而提高神經滋養作用，這可促使涉及情緒與情感行為調節之大腦區域中的突觸功能恢復。



Esketamine 經鼻腔投藥 20 至 40 分鐘後可達最高血中濃度，生體可用率為 48%，蛋白結合率約為 43%至 45%。血中的 esketamine 會以二相模式排除，前 2 至 4 小時會快速下降，平均終端半衰期為 7 至 12 小時。Esketamine 主要經肝臟細胞色素 P450，CYP2B6 和 CYP3A4 代謝成 noresketamine。只有少量 esketamine 以原形藥物經尿液排泄。


適應症

與口服抗憂鬱劑併用，適用於治療患有重鬱症(major depressive disorder)且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀。

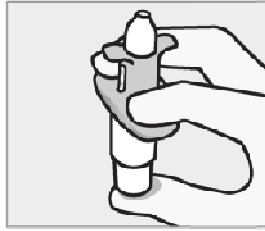
劑量

每支鼻噴劑含兩噴，共遞送劑量 28mg。若需使用 56mg，每支鼻噴劑間應間隔 5 分鐘。需與口服抗憂鬱劑併用，建議起始劑量第一天給予 56mg；第一至第四週，每週兩次給予 56mg 或 84mg；第五至第八周，每週給予 56mg 或 84mg；第九週之後可每兩週一次或每一週一次，劑量維持 56mg 或 84mg。

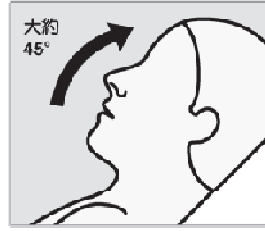
使用方式

步驟 1	做好準備	步驟 2	準備噴霧器		
<p>僅於使用第一支噴霧器之前：</p>  <p>囑咐病人僅於使用第一支噴霧器之前先擤鼻子</p> <p>確認所需要的噴霧器數量</p> <table border="1"><tr><td>56毫克=2支噴霧器</td></tr><tr><td>84毫克=3支噴霧器</td></tr></table>		56毫克=2支噴霧器	84毫克=3支噴霧器	 <p>醫療人員：</p> <ul style="list-style-type: none">● 檢查有效日期(“EXP”)。如果過期，請更換一支新的噴霧器。● 剝開鋁箔包裝，取出噴霧器。	 <p>醫療人員：</p> <ul style="list-style-type: none">● 切勿啟動噴霧器。這樣可能會導致藥物流失。● 確認指示器顯示2個綠點。如果不是，請丟棄這支噴霧器，並換一支新的。● 將噴霧器交給病人。
56毫克=2支噴霧器					
84毫克=3支噴霧器					

步驟 3 讓病人做好準備

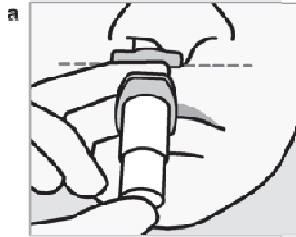


- 指示病人：**
- 握住噴霧器，如圖所示，用姆指輕輕頂住推桿。
 - 切勿按壓推桿。

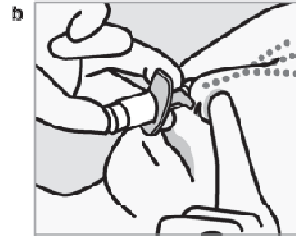


- 指示病人：**
- 在投藥的過程中，要將頭往後仰約45°，以便藥物停留在鼻內。

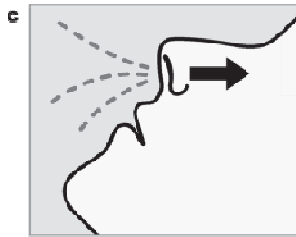
步驟 4 病人在每個鼻孔各噴一次



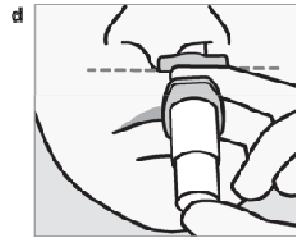
- 指示病人：**
- 將尖端觸點直接插入第一個鼻孔。
 - 鼻托應接觸到兩個鼻孔之間的皮膚。



- 指示病人：**
- 閉住另一邊的鼻孔。
 - 用鼻子吸氣，同時將推桿向上推到頂。

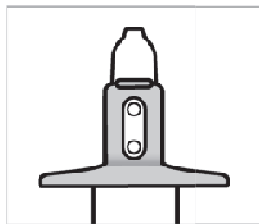


- 指示病人：**
- 噴藥後輕輕吸氣，使藥物停留在鼻內。

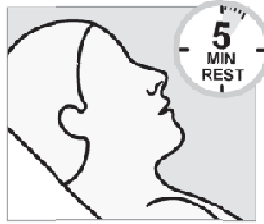


- 指示病人：**
- 換另一隻手將噴嘴插入第二個鼻孔。
 - 重複步驟4遞送第二次噴霧。

步驟 5 確認遞送與休息

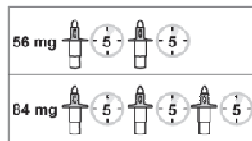


- 醫療人員：**
- 從病人處收回噴霧器。
 - 確認指示器顯示無任何綠點。如果您看到一個綠點，請病人再次將藥物噴入第二個鼻孔。
 - 再度檢查指示器，確認噴霧器已經排空。



- 指示病人：**
- 使用每支噴霧器後，以舒適的姿勢(最好半躺)休息5分鐘。
 - 如果有液體流出來，就用面紙輕擦鼻子。
- ⚠ 切勿擤鼻子。**

下一支噴霧器



- 醫療人員：**
- 重複步驟2-5，使用下一支噴霧器。

重點：確保病人在使用每支噴霧器後都等候5分鐘，讓藥物能夠吸收。

使用注意事項

給藥前應先評估血壓如果收縮壓大於 140 mmHg、舒張壓大於 90 mmHg，應考慮血壓或顱內壓升高的風險。給藥後建議觀察兩小時，並在必要時(給藥的 40 分鐘後)重新評估血壓。在使用 SPRAVATO®鼻噴劑之後可能會出現噁心及嘔吐的反應，提醒病患在投藥前至少 2 小時不要進食，且在投藥前至少 30 分鐘不要飲用液體。若在投藥當天須使用鼻用皮質類固醇或鼻用去鼻塞劑的病人應於投予 SPRAVATO®鼻噴劑前至少 1 小時投予這些藥物。

療效與安全性

在兩項相同的第 3 期短期(4 週)隨機、雙盲、多中心、安慰劑對照研究(SUI3001 與 SUI3002)，將受試者隨機分配成 Spravato®加標準照護治療組與安慰劑加標準照護治療組。在這些研究中，病人分別使用 Spravato®84mg 或安慰劑鼻噴劑每週兩次，治療 4 週，主要療效指標為投予第一劑 24 小時後(第 2 天)的孟艾氏憂鬱量表(Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale, MADRS)總分相較於基礎期的變化。在 SUI3001 與 SUI3002 中，和安慰劑鼻噴劑加標準照護相比較，Spravato®加標準照護在主要療效指標都呈現出具統計意義的較優性。

研究編號	治療組	基礎期評分平均值(SD)	基礎期至投予第一劑 24 小時後之變化的 LS 平均值(SE)	LS 平均值的差異(95% CI)
SUI3001	SPRAVATO® 84 mg + 標準照護治療	41.3 (5.87)	-15.9 (1.04)	-3.8 (-6.56;-1.09)
	安慰劑鼻噴劑 + 標準照護治療	41.0 (6.29)	-12.0 (1.02)	
SUI3002	SPRAVATO® 84 mg + 標準照護治療	39.4 (5.21)	-16.0 (1.02)	-3.9 (-6.60;-1.11)
	安慰劑鼻噴劑 + 標準照護治療	39.9 (5.76)	-12.2 (1.05)	

SD : Standard Deviation , SE : Standard Error , LS : Least-Square , CI : Confidential Interval

在這項研究當中使用 SPRAVATO® 加口服抗憂鬱藥物治療的病人最常見的不良反應為解離(dissociation)、頭暈、鎮靜、血壓升高、感覺遲鈍(hypoesthesia)、嘔吐、欣快情緒及眩暈。

曾有動脈瘤血管疾病(包括胸和腹主動脈、顱內動脈、以及周邊動脈)、動靜脈畸形、腦出血、病史對 esketamine、ketamine 或任何賦形劑過敏的病人不適用 Spravato®。

交互作用

Esketamine 會與中樞神經抑制劑如 benzodiazepines、opioids、alcohol 併用可能會增強鎮靜反應併用精神興奮劑如 amphetamines、methylphenidate、modafinil、armodafinil 和單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)可能會使血壓升高。

院內類似藥物比較

藥名(學名)	Esketamine	Ketamine
商品名	Spravato®	Ketalar®
中文名	速開朗®	克太拉®
含量	28mg	50mg / 500mg
作用機制	NMDA 受體拮抗劑	NMDA 受體拮抗劑
適應症	患有重鬱症且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀。	麻醉劑
給藥方式	鼻腔吸入	靜脈注射
副作用	解離、頭暈、鎮靜、血壓升高、感覺遲鈍、嘔吐、欣快情緒、眩暈	喉頭痙攣、嘔吐、解離、心搏過速、血壓上升、震顫、肌肉緊張而呈強直性、陣攣性運動

結語

台灣雖引進美國 FDA 於 2019 年 3 月核准的 esketamine 作為治療患有重鬱症且出現急性自殺想法或行為之成人的憂鬱症狀，Esketamine 能迅速且有效的作為病情惡化的緊急救援，為難治型憂鬱症提供了相當不錯的治療選擇。到目前為止的隨機對照實驗皆只探討了其短期使用的安全性，長期或重複給藥的安全性仍不確定。Esketamine 在

臨床試驗並沒有奇蹟般的抗憂鬱效果，還會有精神解離作用。期望未來對於難治型憂鬱症病患者使用 esketamine 作為治療會有更多的長期試驗來找出其更多治療上的安全性數據，所有潛在的副作用及更明確的臨床治療定位。

參考資料

1. 廠商資料：速開朗®(Spravato®) Esketamine 28mg 鼻噴劑. Johnson & Johnson, New Jersey, United States, 2021.
2. Janssen Research & Development, A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (Aspire I), New Jersey, United States, 2020.
3. C. Gastaldon, D. Papola, G. Ostuzzi, and C. Barbui. (2019) Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors? Dec 16; 29:e79.
4. Michael Thase, K Ryan Connolly. Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults: Administration, efficacy, and adverse effects. UpToDate.
5. Jennifer Schreiber, Larry Culpepper. Suicidal ideation and behavior in adults. UpToDate.
6. Michael Thase, K Ryan Connolly. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate



新帶狀疱疹疫苗介紹－Shingrix®欣剋疹帶狀疱疹疫苗

(Varicella Zoster Virus glycoprotein E)

李芸 藥師

前言

帶狀疱疹(Herpes zoster)是一種急性的皮膚病毒感染，由 (Varicella Zoster Virus，以下簡稱 VZV) 重新激活引起，和我們小時候常常聽到的水痘(Chickenpox)是同一種疱疹病毒感染。水痘和帶狀疱疹的臨床表現差異取決於個體的免疫狀態—那些以前沒有接觸過 VZV 的人(最常見的是兒童)第一次感染會出現水痘的臨床症狀，等疾病消退後病毒會潛伏在背根神經節中。日後當患者免疫力下降，就有機會重新復發成為帶狀疱疹。

帶狀疱疹最常見的症狀是在一個或兩個相鄰區域出現水泡、丘疹，單側或是雙側都有可能。丘疹有極高比例是疼痛、發癢或刺痛的，被形容如同「觸電、灼燒」。有些人在前期也可能有頭痛、畏光(對強光敏感)和不適。皮疹後續發展成囊泡叢，新的囊泡會在三到五天內繼續形成，並逐漸乾燥和結痂，通常在兩到四個星期內痊癒，但皮膚上可能會出現永久性色素沉著變化和疤痕。

而帶狀疱疹後神經痛 (Postherpetic neuralgia，PHN) 是帶狀疱疹最常見的併發症。PHN 是在皮疹發作後，在皮疹曾經出現過 90 天以上的區域持續存在的疼痛。PHN 可持續數週或數月，有時甚至數年。帶狀疱疹後患 PHN 的風險隨著年齡的增長而增加，尤其是在 50 歲後發病率大幅上升，大約 10% ~ 13% 的 60 歲及以上帶狀疱疹患者會患上 PHN。除此之外，若帶狀疱疹長在眼部周圍，可能伴有失明或是急性視網膜壞死等。

帶狀疱疹影響患者的生活品質甚鉅、後續治療的花費也相當可觀，因此如何預防帶狀疱疹是很重要的。之前市面上僅有一種活性減毒帶狀疱疹疫苗—Zostavax®，在 2021 年台灣核發 GSK 藥廠研發的非活性基因重組疫苗帶狀疱疹疫苗—Shingrix®，此款

疫苗於 2017 年就已在美國上市並在 2018 年獲得美國疾病管制局推薦，取代 Zostavax[®] 成為預防帶狀皰疹的首選疫苗。

藥品基本資料

商品名：Shingrix[®] 欣剋疹帶狀疱疹疫苗

學名：Varicella Zoster Virus glycoprotein E

包裝：每盒一百支以下玻璃小瓶裝附等支數單劑量 0.5 毫升玻璃小瓶裝佐劑

使用方法：

- Shingrix 僅供肌肉注射，理想的注射部位是三角肌。
- 施打 Shingrix 前必須先進行泡製：
 - 將裝有懸液之小瓶中的全部內容物抽入針筒。
 - 將針筒中的全部內容物加入裝有粉末的小瓶中。
 - 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。

使用劑量：

- 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。
- 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。

貯存方式：

- 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。

適應症

- 美國食品藥物管理局：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

藥理機轉

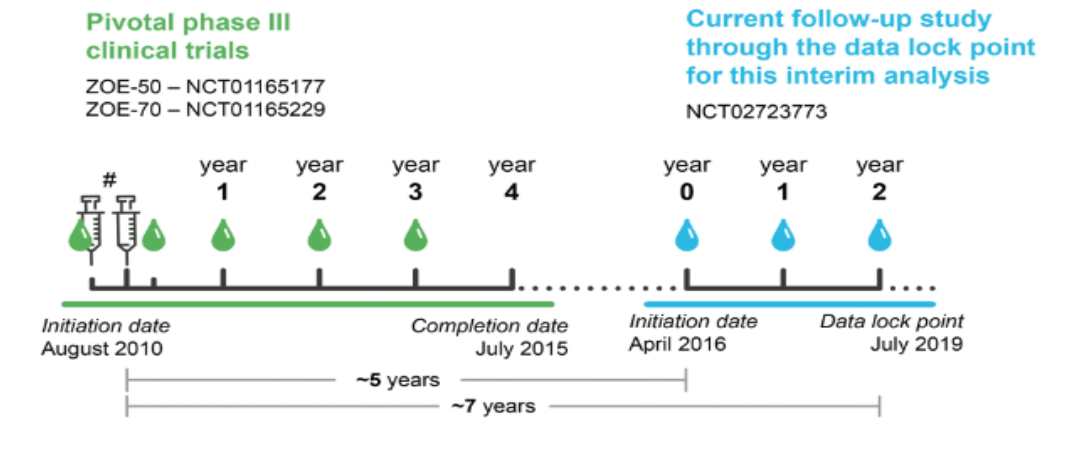
非活性基因重組疫苗組成分為主成分和佐劑系統。主成分是在中國倉鼠的卵巢細胞中，藉由 DNA 重組技術與水痘帶狀疱疹病毒(Varicella Zoster Virus, VZV) 的 glycoprotein E (IgE)蛋白抗原重組而得。其佐劑系統 AS01B 為結合疫苗傳輸系統與免疫促進劑兩者的組合性或系統性佐劑 (Combination Adjuvants or Adjuvant Systems)是最新的佐劑趨勢。AS01 是一種微脂體的疫苗佐劑系統，包含兩種免疫刺激劑：3-O-脫乙酰基-4'-單磷酸脂 a(MPL)和皂苷 QS-21。AS01 在促進 CD4+T 細胞介導的免疫反應方面是有效的，並且是針對病毒或細胞內病原體的疫苗中的合適候選佐劑(例如：瘧疾或是帶狀疱疹)。

臨床療效

【Methods】

以下為一項針對之前兩大樞紐試驗(ZOE-50 和 ZOE-70)受試者內有接種過以 glycoprotein E (IgE)為佐劑的重組帶狀疱疹疫苗(RZV)且年齡≥50 歲的人，接種 6 年後疫苗的有效持續性和免疫反應。模式為開放性(open-label，指試驗中受試者及醫師都知道接受何種處置)、臨床第三 B 期、長期追蹤第三期臨床試驗 ZOE-50 和 ZOE-70 的研究。

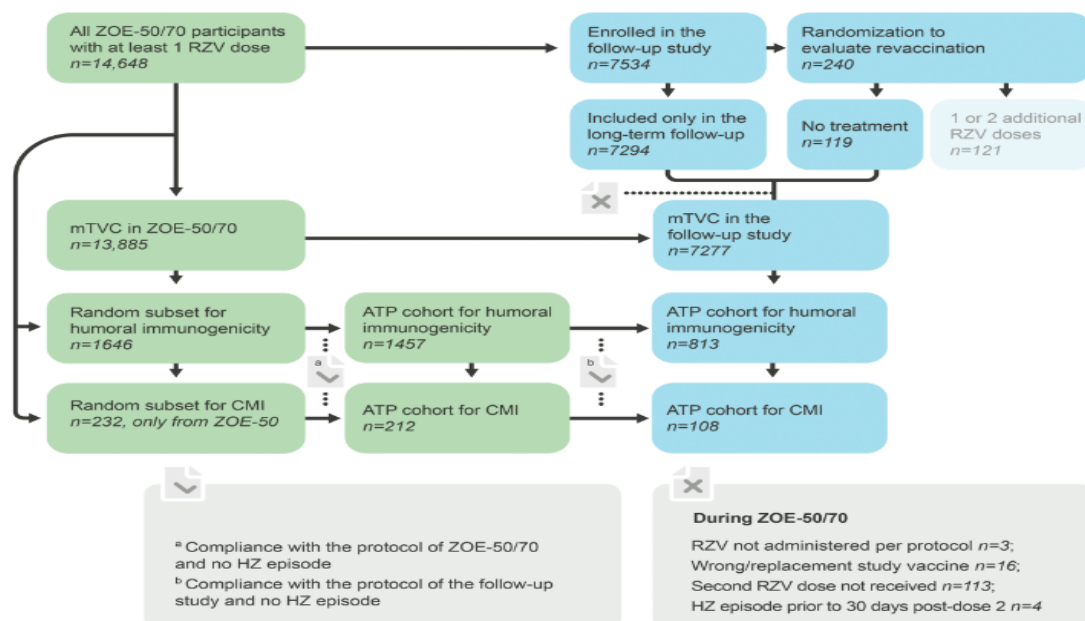
圖一、Methods



【Enrollment】

此試驗開始日期為 2016/04/16，結束日期為 2019/07/30。受試者為來自 ZOE-50 和 ZOE-70 中年齡≥50 歲的人，ZOE-50/70 參與者以 1：1 的比例隨機接受 2 劑 RZV 或安慰劑，至少接受 1 劑 RZV 的參與者也有資格被納入這項 3B 期 LTFU 研究。此試驗共計收納了 7413 位受試者。其中，7277 人之前曾接受過兩劑 RZV 並被納入 MtvC(modified Total Vaccinated Cohort) 以進行療效評估，813 人進行體液免疫力 (Humoral immunity)分析，108 人進行細胞性免疫力(Cell-mediated immunity)分析。

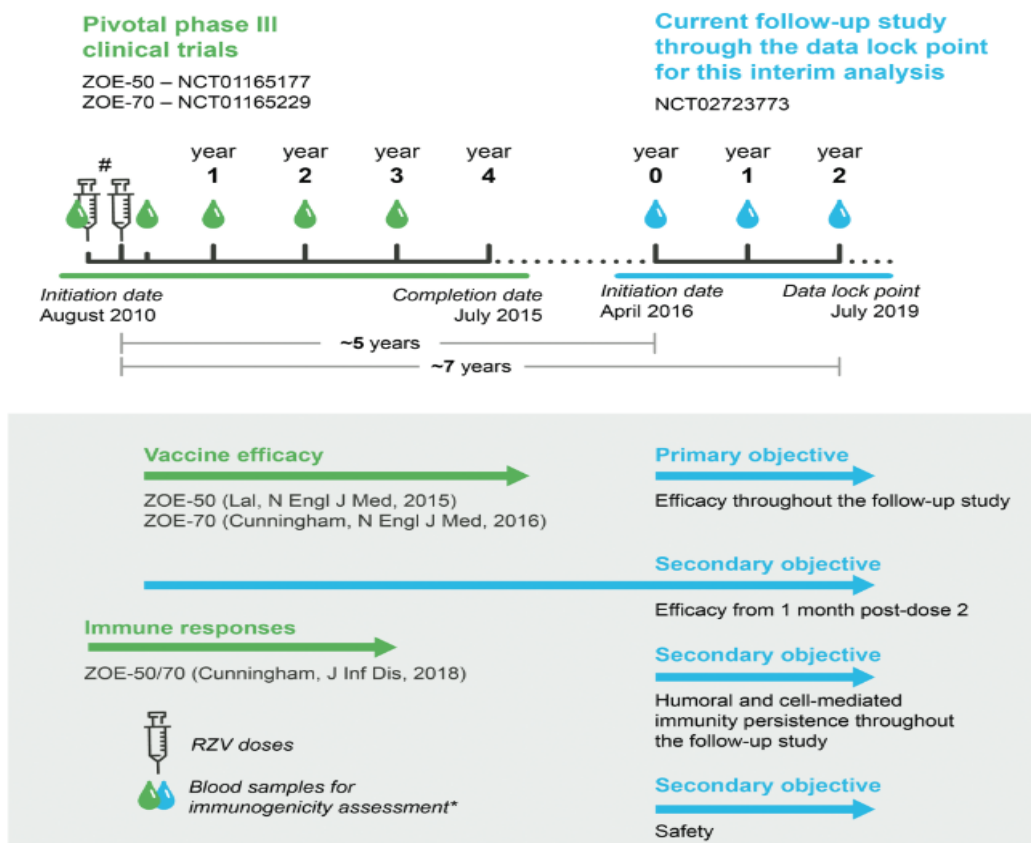
圖二、Enrollment



【評估指標】

- 主要評估指標：評估 RZV 在 LTFU 研究的整個期間預防 HZ 的功效
- 次要評估指標：
 - 評估接種 RZV 第二劑後 1 個月(在 ZOE-50/70 研究中接受注射)到 LTFU 研究結束的有效性
 - 疫苗接種後每年人體對 RZV 的體液免疫力(Humoral immunity)
 - 疫苗接種後每年人體對 RZV 的細胞性免疫力(Cell-mediated immunity)
 - 安全性

圖三、評估指標



結果分析

【長期有效性】

圖四、ZOE-50 和 ZOE-70 研究中的疫苗效力，以及至少 2 年追蹤期的 LTFU 研究

	Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine				Historical Control ^a /Placebo Group in ZOE-50 and ZOE-70 ^b				Vaccine Efficacy, % (95% Confidence Interval)
	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 Person-Years)	N	n	Sum of Follow-up Years	Incidence (per 1000 Person-Years)	
Vaccine efficacy in the current follow-up study: primary objective (up to the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study)									
Overall ^a	7277	27	19 621.7	1.4	7277	169	19 621.7	8.6	84.0 (75.9–89.8)
Vaccine efficacy from 1 month post-dose 2: secondary objective (up to the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study)									
Overall	13 881	59	72 744.6	0.8	13 881	651	72 744.6	8.9	90.9 (88.2–93.2)
Year 1 ^b	13 881	3	13 744.5	0.2	14 035	130	13 823.3	9.4	97.7 (93.1–99.5)
Year 2 ^b	13 569	10	13 415.6	0.7	13 564	136	13 332.5	10.2	92.7 (86.2–96.6)
Year 3 ^b	13 185	9	13 016.1	0.7	13 074	116	12 834.0	9.0	92.4 (85.0–96.6)
Year 4 ^b	12 757	10	12 946.7	0.8	12 517	95	12 637.4	7.5	89.8 (80.3–95.2)
Year 6 ^a	7277	10	7208.8	1.4	7277	66	7208.8	9.2	84.9 (70.4–93.1)
Year 7 ^a	7097	10	6993.1	1.4	7097	68	6993.1	9.7	85.3 (71.3–93.3)
Year 8 ^{a,c}	6876	7	5160.2	1.4	6876	44	5160.2	8.5	84.1 (64.4–94.0)

No data are available for year 5 because that period corresponds to the gap between ZOE-50 and ZOE-70 and the current follow-up study. The follow-up ceased at the first occurrence of a confirmed herpes zoster (HZ) episode. N is the number of individuals included in each group; n is the number of individuals having at least 1 confirmed herpes zoster episode.

Abbreviations: ZOE-50, pivotal phase 3 clinical trial of RZV in adults aged ≥50 years; ZOE-70, pivotal phase 3 clinical trial of RZV in adults aged ≥70 years.

^aAdjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) vs matched historical controls from the placebo group in the ZOE-50/70 studies, adjusted for age and region at randomization during the ZOE-50/70 studies. The same N and follow-up period were considered for the historical control and vaccinated group. n for historical controls represents the projected number of included placebo group participants from ZOE-50/70 with at least 1 confirmed HZ episode based on the estimated incidence rate.

^bRZV vs placebo recipients from the ZOE-50/70 trials adjusted for region.

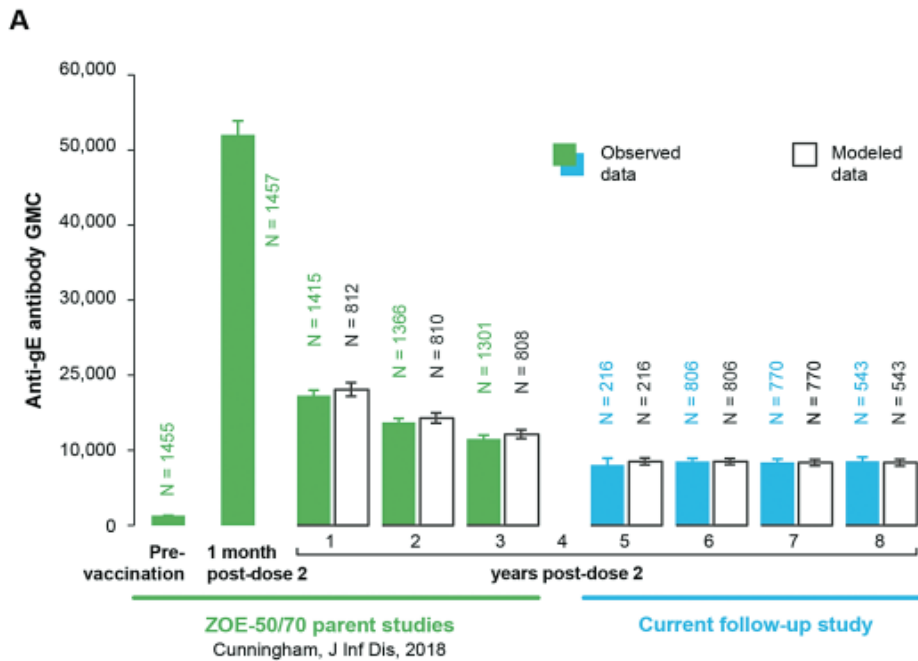
^aAt the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study, data collection for year 8 was still incomplete.

P < .0001 for all vaccine efficacy estimates.

- 在接種疫苗後平均大約 5.1~7.1 年之間，實驗組和對照組分別有 27 和 169 位感染 HZ。經計算後，代表 RSV 有 84%(95% CI, 75.9 – 89.8)預防 HZ 的有效性。
- 接種第二劑 RSV 後一個月至平均大約 7.1 年期間，實驗組和對照組分別有 59 和 651 位感染 HZ。經計算後，代表 RSV 有 90.9% (95% CI, 88.2 – 93.2)預防 HZ 的有效性。
- 在疫苗接種後的第 4 年和第 6 年之間，年保護力達到 > 84% 的高原期。

【體液免疫力(Humoral immunity)】

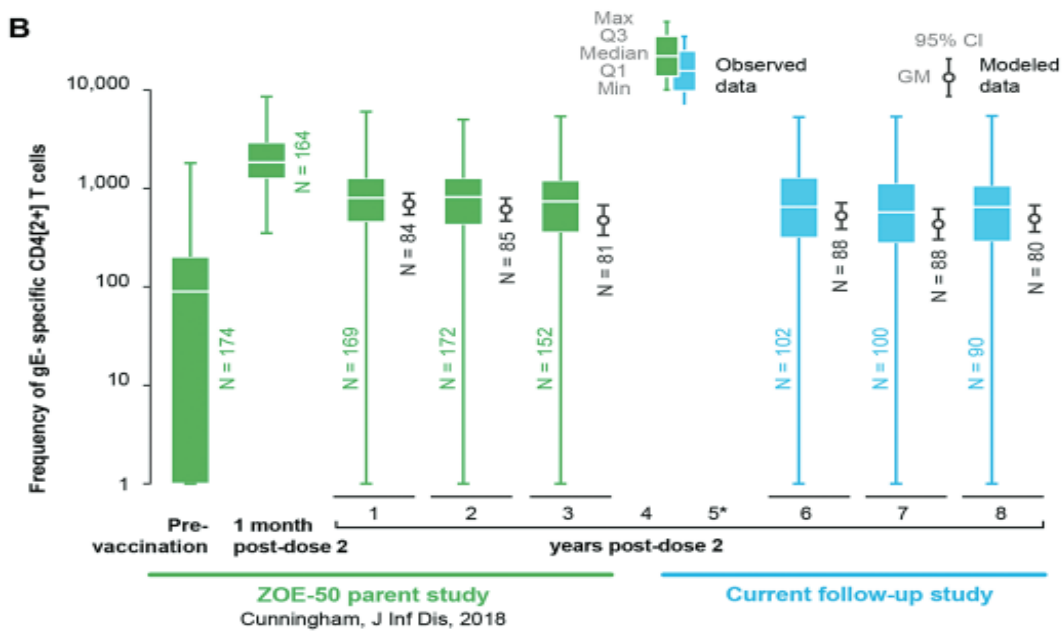
圖五、Anti- glycoprotein E (IgE)抗體濃度



Anti-gE 抗體濃度如圖五，接種前為 1320.5 mIU/mL，接種後第 5 年為 8053.5 mIU/mL，此後都維持是接種前 6 倍高的濃度。

【細胞性免疫力 (Cell-mediated immunity)】

圖六、Anti- glycoprotein E (IgE)抗體濃度



接種前 CD4[2+] T-cell frequency 為 89.8，在第六年達到 652.4，而後維持是接種前 6 倍濃度的高原期。

【安全性】

沒有死亡或其他嚴重不良事件被認為與接種疫苗有關。

副作用、不良反應與注意事項

【極常見副作用】(發生率 $\geq 1/10$)：頭痛、腸胃道症狀(包括噁心、嘔吐、腹瀉及/或腹痛)、肌痛、注射部位不適(如疼痛、發紅、腫脹)、疲倦、發冷、發燒等。

【常見副作用】(發生率 $\geq 1/100$ 至 $<1/10$)：注射部位搔癢、不適。

【嚴重副作用】(定義為導致死亡、入院、有生命威脅、延長住院時間)

- 在 ZOE-70，4 年的實驗期間嚴重副作用的發生率在實驗組和對照組是相似的，分別是 16.6%和 17.5%。研究者認為與試驗干預相關的嚴重不良事件在 6950 位 HZ/su 接受者有 12 名 (0.2%)在 6950 安慰劑接受者中有 8 名(0.1%)。總體而言，HZ/su 組的 426 名參與者(6.1%)和安慰劑組的 459 名參與者(6.6%)死亡。研究人員認為一件死亡事件與試驗干預有關：一名 90 歲的參與者，患有血小板減少症，在首劑 HZ/su 後 75 天被診斷為急性骨髓性白血病，並在接種疫苗後 97 天死於嗜中性白血球低下合併敗血症，沒有接受第二劑。
- 在 ZOE-50，4 名參與者(1 名 HZ/su 參與者和 3 名安慰劑參與者)發生了研究人員認為與疫苗接種相關的嚴重不良事件：低血壓伴暈厥、單神經炎、神經性耳聾和肌肉骨骼胸痛。追蹤 3.5 年後，嚴重副作用的發生率兩組都差不多，分別是 9.0%和 8.9%。
- 在 7 年追蹤期的臨床試驗中，沒有與試驗干預相關的嚴重不良事件。

【格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome, GBS)】

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。綜合而言，使用上無生命安全疑慮。

小結

這項由 7000 多名年齡大於 50 歲的 ZOE-50/70 前參與者參與的 LTFU 研究，臨床試驗表明預防 HZ 的效力在接種第二劑後大約 5 至 7 年保持較高水準(84%)。接種疫苗後年度疫苗效力估計為每年>84%，在追蹤期間也保持穩定狀況。本次後續研究通過中期分析。體液免疫力(Humoral immunity)和細胞性免疫力(Cell-mediated immunity)維持平穩的高原期，是接種前水準的 6 倍以上。調查結果表明 RZV 對老年人的臨床保護力在接種疫苗後至少保持 7 年。

因此欣剋疹帶狀疱疹疫苗 Shingrix®可充分解決目前的醫療需求並大幅減少民眾發生 HZ 的機會，特別是大於 50 歲的成人及免疫功能低下的人。以下結論的重點整理：

1. 針對帶狀疱疹的整體 VE，4 年可高達 97%，且在各年齡層皆可達到約 90% 以上。
2. 施打 Shingrix®帶狀疱疹疫苗後 8 年後的保護力仍可達 84% (95% CI: 75.9% to 89.8%)。
3. 施打過 ZVL 五年以上及發生過帶狀疱疹的病患施打 RZV 仍可誘發顯著免疫反應。
4. 免疫功能低下族群仍可施打 RZV，且可提供有效保護力及顯著免疫反應。

品項比較

商品名	Shingrix® 欣剋疹®帶狀疱疹疫苗	Zostavax® 伏帶疹®活性帶狀疱疹疫苗
外觀		
成份名	非活性基因重組帶狀疱疹疫苗 (Varicella Zoster Virus glycoprotein E)	活性減毒 Oka/Merck 株水痘帶狀疱疹病毒疫苗
劑型	凍晶乾粉注射劑	凍晶乾粉注射劑
賦形劑	Sucrose Polysorbate 80 Sodium dihydrogen phosphate dihydrate Dipotassium phosphate	Sucrose hydrolyzed porcine gelatin Urea Sodium chloride Monosodium L-glutamate Sodium phosphate dibasic
賦形劑	懸液(AS01B 佐劑系統) Dioleoyl phosphatidylcholine Cholesterol Sodium chloride Disodium phosphate anhydrous Potassium dihydrogen phosphate Water for injections	Potassium phosphate monobasic Potassium chloride Residual components of MRC-5 cells including DNA Protein trace quantities of neomycin Bovine calf serum
衛福部 核准適應症	預防下列對象的帶狀疱疹及其相關併發症(如 PHN)： — 50 歲(含)以上的成人	預防 50~79 歲之成人帶狀疱疹

	– 18 歲(含)以上且具有罹患帶狀 疱疹風險較高的成人	
治療劑量/ 用法	共需接種兩劑，間隔 2–6 個月。 (免疫功能低下者，可縮短至 1–2 個月。)	接種單一劑量
注射部位	肌肉注射	皮下注射
藥物交互作 用	<ul style="list-style-type: none"> • 可與去活性疫苗同時施打。 • 若需同時施打另一種疫苗，需 施打於不同部位。 	<ul style="list-style-type: none"> • 可與去活性疫苗同時施打。 (但與 Pneumovax23[®]不應同時接 種，會導致 Zostavax[®]的免疫生 成性降低。) • 若需同時施打另一種疫苗，需 施打於不同部位。
禁忌症	對本疫苗任何組成嚴重過敏	<ul style="list-style-type: none"> • 對本疫苗任何組成嚴重過敏 (包括明膠、Neomycin) • 免疫不全狀態：如急性與慢性 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。 • 免疫抑制治療(包括高劑量的 皮質類固醇)
不良反應	<ul style="list-style-type: none"> • 極常見：注射部位反應(如疼 痛、紅腫)、疲倦、顫抖、發燒、 頭痛、肌痛、腸胃道症狀 	注射部位疼痛、腫脹、搔癢、紅 斑、頭痛、四肢疼痛、腸胃道症 狀、關節痛、肌痛、發燒、過敏

	<ul style="list-style-type: none"> • 常見：注射部位搔癢 • 少見：關節痛、淋巴結病變 • 罕見：過敏反應 • 格林－巴利症候群(Guillain-Barre syndrome) 	反應
警語與 注意事項	<ul style="list-style-type: none"> • 急性嚴重發熱性疾病者應延後接種(不含輕微的感染，如感冒)。 • 對患有血小板減少症或任何凝血功能障礙的病人施打應謹慎，可能出血。 	<ul style="list-style-type: none"> • 發燒>38.5°C，應考慮延後接種。
懷孕/授乳	皆尚無資料，但懷孕婦女應避免接種。	皆尚無資料，但懷孕婦女應避免接種。
儲存方式	<ul style="list-style-type: none"> • 2—8°C。避光。 • 泡製後應立即使用；如無法立即使用，應存放於 2-8°C；如未在 6 小時內使用，應予以丟棄。 	<ul style="list-style-type: none"> • 2—8°C。避光。 • 泡製後應立即使用；如未在 30 分鐘內使用，應予以丟棄。

參考資料

1.Camila K Janniger, MD Clinical Professor of Dermatology,et al; Herpes Zoster

.Medscape.Jul 21, 2021

2.U.S. CDC- Shingles (Herpes Zoster)Overview:

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/public/zostavax/index.html>

3.Arnaud M Didierlaurent, Béatrice Laupèze, et al;Adjuvant system AS01: helping to overcome the challenges of modern vaccines. Pubmed 2017 Jan;16(1):55-63. doi:

10.1080/14760584.2016.1213632. Epub 2016 Aug 2.

4.Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an

- adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015; 372:2087 – 96.
5. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 2016; 375:1019 – 32
- 6.林奴娟 藥師. 帶狀疱疹疫苗二三事. 藥學雜誌 142 冊 第 36 期, Inc. Online. <http://jtp.taiwan-pharma.org.tw/142/019.html> 20 Oct 2022.
- 7.邱仁宏 藥師. 帶狀疱疹治療與預防疫苗 Zostavax®.中國藥訊 第二十 卷 第二期, Inc. Online. <https://www.cmuh.cmu.edu.tw/FileUploads/FileUpload/2015-06.pdf> 20 Oct 2022.
- 8.U.S. Food&Drug administration -Shingrix: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>
- 9.何玉屏. 疫苗好幫手－佐劑. 財團法人醫藥品查驗中心當代醫藥法規月刊, Inc. Online. <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/502605cd-7bd1-4624-aa6e-4d0f16fd5387.pdf> 20 Oct 2022.
- 10.Céline Boutry,Andrew Hastie,Javier Diez-Domingo, et al; The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. Oxford University Press for the Infectious Diseases Society 2022;74(8):1459 – 67