

輪達偉® 口服活性五價輪狀病毒疫苗 RotaTeq® [Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent]

WPC-V260-QS-082016 衛署衛苗輸字第000825號
V260-TWN-2016-014276 本藥項由醫師處方使用

說明

RotaTeq® 為一內含5種活性基因重組(reassortan)輪狀病毒的活性口服五價疫苗。這些基因重組株的母株係由人類宿主及牛宿主身上分離而得。其中四種基因重組株各表現一種源自人類輪狀病毒母株的VP7外鞘蛋白(血清型G1、G2、G3或G4)，以及源自牛輪狀病毒母株的VP4吸附蛋白(血清型P7[5])。第五種基因重組株則表現源自人類輪狀病毒母株的VP4吸附蛋白(血清型P1A[8])，以及源自牛輪狀病毒母株的VP7外鞘蛋白(血清型G6) (參見表1)。

表 1

基因重組株名稱	人類輪狀病毒母株及其外表蛋白組成	牛輪狀病毒母株及其外表蛋白組成	基因重組株的外表蛋白組成(相體子為人類輪狀病毒成分)	最低劑量濃度 (10 ⁶ 感染單位)
G1	WI79 – G1P1A[8]	WC3 – G6, P7[5]	G1P7[5]	2.2
G2	SC2 – G2P2A[6]		G2P7[5]	2.8
G3	WI78 – G3P1A[6]		G3P7[5]	2.2
G4	BrB – G4P2A[6]		G4P7[5]	2.0
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		G6P1A[8]	2.3

這些基因重組株是在未添加抗菌劑的情況下，利用標準細胞培養技術，於Vero細胞中繁殖而得。

這些基因重組株成分係懸浮於經過緩衝的安定劑溶液中。每劑疫苗均含有蔗糖、檸檬酸鈉、單水合磷酸二氫鈉、氫氧化鈉、聚山梨醇酯80、細胞培養基以及微量的牛胚胎血清。本疫苗不含任何防腐劑或thimerosal。

RotaTeq為一淡黃色並可能略帶粉紅色的澄清液體。

臨床藥理學

輪狀病毒是導致嬰幼兒嚴重急性腸胃炎的主因，該等嬰幼兒中有95%以上都是在5歲之前受到感染。¹ 其中最嚴重的病例都是發生在6至24個月大的嬰幼兒。²

據估計，全世界每年有1個3千8百萬的兒童得到輪狀病毒腸胃炎，並造成2千5百萬個門診病例，及2百1十萬個住院病例，更造成352,000至692,000個死亡案例。

台灣地區在2000至2003年間，年齡小於2歲以下幼兒之年人口總數為460,000至570,000位。利用台灣健保局同期資料所做之估算，年齡小於2歲以下之幼兒族群中，每年因急性胃腸炎(acute gastroenteritis, AGE)而看門診之病例為454,992至954,384例，其中較嚴重而需住院者每年約為7,356至11,208例。根據台灣主動監視輪狀病毒的近期資料顯示，急性胃腸炎門診病例中有14%為輪狀病毒感染，住院病例中則約有44%為輪狀病毒感染所致。將主動監視輪狀病毒的近期資料應用到2000-2003年的國家對於急性胃腸炎的估算，則可估計出年齡小於2歲以下之幼兒族群中，因輪狀病毒感染造成之門診病例年發生率為12.4至28.8%，但較嚴重而需住院治療之病例的年發生率則為0.61至0.98%。

在2001至2003年以及2005年12月至2006年6月兩段期間針對小於5歲的台灣住院病患進行的兩項研究顯示，輪狀病毒是引起嚴重下痢的常見之病因：43%-45.9%因急性腸胃炎住院病患的糞便檢體呈輪狀病毒陽性反應。在稍後的研究中，13.9%急性腸胃炎門診之病患的糞便檢體呈輪狀病毒抗原陽性反應。在這些研究中證實出有多種G血清型別流行且不稳定，其分佈情形如下：2001-2003年時為G1 (31%)、G2 (10%)、G3 (9.3%)、G4 (3.7%)、G9 (37%)；以及2005年12月至2006年6月時則為G1 (41%)、G2 (13%)、G3 (12%)、G5 (0.3%)、G9 (33%)。50%的檢體屬於非G1血清型(G2, G4, G5 and G9)，而相關的分佈顯然會隨時間而改變。在2005年12月至2006年6月所進行的研究顯示，因輪狀病毒而住院之病患的住院時間平均長度為5.6天(範圍係自2至25天)。如果孩童因輪狀病毒腸胃炎住院而導致父母無法工作的天數平均為4個工作天。^{3,4}

作用機制

RotaTeq預防輪狀病毒腸胃炎的確切免疫機制，目前並不清楚(參“臨床研究”中的*免疫生成*)。RotaTeq是一種可在小腸中複製並誘發免疫反應的活性病毒疫苗。

臨床研究

在跨越3大洲11國所進行的3項安慰劑對照性第3期研究[†]中，共有72,324名嬰兒接受隨機分組。證實RotaTeq對輪狀病毒腸胃炎之預防效果的數據，係來自兩項分別收錄有6,993名美國嬰兒(包括納瓦族和白蘭阿帕契族印第安人)及芬蘭嬰兒的研究，該二項研究為：輪狀病毒預防效果及安全性試驗(Rotavirus Efficacy and Safety Trial, REST)與研究007。第三項試驗(研究009)則提供了支持產品一致性的臨床證據，以及更多有助於整體安全性評估的數據。

預防效果研究子群中的種族分佈情形如下：白人(RotaTeq組68%，安慰劑組69%)；西班牙裔美國人(RotaTeq組10%，安慰劑組9%)；黑人(兩組皆為2%)；多重種族(RotaTeq組4%，安慰劑組5%)；亞洲人(兩組皆為<1%)；納克瓦族美國原住民(RotaTeq組15%，安慰劑組14%)，以及其他種族(兩組皆為<1%)。兩個接種組中的性別分佈比例皆為男性52%及女性48%。

這些研究中的預防效果評估目標包括：1)對任何嚴重度之輪狀病毒腸胃炎的預防效果；2)對依據臨床評分系統評定為重度輪狀病毒腸胃炎的預防效果；以及3)對輪狀病毒腸胃炎所造成之住院率的降低程度。

對健康嬰兒授予一系列2個的疫苗，第一劑於6至12週齡時授予，之後再以4至10週的間隔授予兩劑。嬰兒接種第三劑時的年齡為32週齡(含)以下。不可授予口服小兒麻疹疫苗；但可與其他小兒疫苗同時授予(參見“劑量與用法”中與“其他疫苗併用”一欄)。所有研究都允許繼續哺乳。

用以確認疫苗預防效果之輪狀病毒腸胃炎病例的定義為受試者必須符合下列兩項臨床標準與實驗室標準：(1)在24小時內解出3次(含)以上的水狀糞便或較正常更為鬆軟的糞便，及(或)出現強烈的嘔吐症狀；以及(2)於症狀出現後的14天內，以酵素免疫分析法(Enzyme immunoassay, EIA)在糞便樣本中檢出輪狀病毒抗原。急性輪狀病毒腸胃炎之嚴重度的判定依據，為一種臨床評分系統，其考慮因素包括發燒、嘔吐、腹瀉及行為改變等症狀的強烈程度及持續時間。

基礎預防效果分析包括接種第三劑疫苗至少14天後一直到完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間，所發生的由血清型G1、G2、G3及G4所引起的輪狀病毒腸胃炎病例。

研究人員也針對至少接種一劑疫苗的嬰兒進行分析(意圖治療[Intent-to-treat, ITT]分析)，藉以評估RotaTeq在接種第一劑疫苗後一直到完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間，對血清型G1、G2、G3及G4所引起之輪狀病毒腸胃炎的預防效果。

輪狀病毒預防效果及安全性試驗
在完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間，對存在於自然界的血清型G1、G2、G3或G4所引起之任何嚴重度的輪狀病毒腸胃炎，其基礎預防效果為74.0% (95% CI: 66.8, 79.9)。ITT預防效果為60.0% (95% CI: 51.5, 67.1)。在完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間，對存在於自然界的血清型G1、G2、G3或G4所引起之重度輪狀病毒腸胃炎，其基礎預防效果為98.0% (95% CI: 88.3, 100.0)，ITT預防效果為96.4% (95% CI: 86.2, 99.6)。參見表2。

表 2				
在REST研究中，RotaTeq在完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間對任何嚴重度與重度* G1-4輪狀病毒腸胃炎的預防效果				
	按計畫表分析	意圖治療分析†		
	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑
接種疫苗的受試者	2,834	2,839	2,834	2,839
腸胃炎病例				
任何嚴重度	82	315	150	371
重度病例*	1	51	2	55
預防效果估計值(%)及(95%信賴區間)				
任何嚴重度	74.0 (66.8, 79.9)		60.0 (51.5, 67.1)	
重度病例*	98.0 (88.3, 100.0)		96.4 (86.2, 99.6)	

* 以發燒、嘔吐、腹瀉及行為改變等症狀之強烈程度及持續時間為評估基礎的臨床評分系統中所定義的重度腸胃炎。

† ITT分析的對象包括預防效果評估世代中所有接種過至少一劑疫苗的受試者。

RotaTeq對重度疾病的預防效果，亦可從REST研究中所收錄之所有受試者的輪狀病毒腸胃炎住院率降低而獲得證實。RotaTeq可使接種完第三劑疫苗後最初2年期間因血清型G1、G2、G3及G4所引起之輪狀病毒腸胃炎而住院治療的病患比率降低95.8% (95% CI: 90.5, 98.2)。降低住院率方面的ITT預防效果為94.7% (95%CI: 89.3, 97.3)，如表3所示。

表 3				
在REST研究中，RotaTeq在降低G1-4輪狀病毒相關住院率方面的效果				
	按計畫表分析	意圖治療分析*		
	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑
接種疫苗的受試者	34,035	34,003	34,035	34,003
住院數	6	144	10	187
預防效果估計值 (%及95%信賴區間)				
	95.8 (90.5, 98.2)		94.7 (89.3, 97.3)	

* ITT分析的世代包括所有接種過至少一劑疫苗的受試者。

研究007

在完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間，對存在於自然界之血清型G1、G2、G3或G4所引起之任何嚴重度的輪狀病毒腸胃炎，其基礎預防效果為72.5% (95%CI: 50.6, 85.6)，以及ITT預防效果為58.4% (95%CI: 33.8, 74.5)。在完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間，對存在於自然界之血清型G1、G2、G3或G4所引起的重度輪狀病毒腸胃炎，其基礎預防效果為100% (95%CI: 13.0, 100.0)，對重度輪狀病毒疾病的ITT預防效果為100% (95%CI: 30.2, 100.0)，如表4所示。

表 4				
在研究007中，RotaTeq在完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間對任何嚴重度與重度* G1-4輪狀病毒腸胃炎的預防效果				
	按計畫表分析	意圖治療分析†		
	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑
接種疫苗的受試者	650	660	650	660
腸胃炎病例				
任何嚴重度病例	15	54	27	64
重度病例*	0	6	0	7
預防效果估計值(%)及(95%信賴區間)				
任何嚴重度	72.5 (50.6, 85.6)		58.4 (33.8, 74.5)	
重度病例*	100.0 (13.0, 100.0)		100.0 (30.2, 100.0)	

* 以發燒、嘔吐、腹瀉及行為改變等症狀之強烈程度及持續時間為評估基礎的臨床評分系統中所定義的重度腸胃炎。

† ITT分析的對象包括預防效果研究世代中所有接種過至少一劑疫苗的受試者。

劑量之間的預防效果

在劑量之間，RotaTeq對血清型G1-G4所引起之任何嚴重度之輪狀病毒腸胃炎發生率的預防效果沒有統計學上的顯著性。這是以post hoc分析方法評估REST研究中臨床預防效果評估世代(N=5,673)-之數據所得的結論。

於三劑疫苗之每劑間隔期間，RotaTeq的預防效果以血清型G1-G4所引起之輪狀病毒腸胃炎住院與急診率的降低作為測量標準，藉由post hoc分析方法分析REST研究(N=68,038)-之數據以評估RotaTeq的預防效果。這些分析的結果如表5所示。

表 5				
在REST研究中，於三劑疫苗之每劑間隔期間，RotaTeq對輪狀病毒腸胃炎引起之住院與急診的降低				
	RotaTeq n=34,035；安慰劑 n=34,003			
	接種第一劑14天後至第二劑	接種第二劑14天後至第三劑		
血清型	G1-G4	G1-G4		
預防效果估計值%及 [95% 信賴區間]	100 [72.2, 100]	90.9 [62.9, 99.0]		

早產兒的預防效果

在204名接種疫苗之嬰兒的子研究群(99名為疫苗組)中，以接種第三劑疫苗至少14天後一直到完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間降低血清型G1-G4所引起之任何嚴重度之輪狀病毒腸胃炎發生率評估預防效果，預防效果為70.3 % [95 % CI <0, 94.7]。在REST 研究2,070位接種者(1,007位為疫苗組)中，以接種第三劑疫苗至少14天一直到兩年後降低血清型G1-G4所引起之任何嚴重度之輪狀病毒腸胃炎之住院與急診率來評估預防效果，預防效果為100% [95 % CI 74, 100]。同樣地，以接種第三劑疫苗至少14天之一直到兩年後降低任何一種血清型所引起的任何嚴重度之輪狀病毒腸胃炎住院與急診率來評估預防效果，預防效果為100% [95% CI 82, 100]。

有效性

如表6所示，三個上市後疫苗有效性試驗的結果顯示與輪狀病毒相關或所有原因的腸胃炎造成的住院、急診及門診大幅且一致性的降低。這些來自美國及法國的疫苗有效性資料也顯示RotaTeq針對G12[P]B]特定病毒株的有效性以及兒童直到7歲前與輪狀病毒相關之住院和急診的持續保護。

表 6				
上市後試驗證實RotaTeq預防腸胃炎之有效性				
試驗設計 (地區)	試驗族群	指標	有效性 % [95%CI]	輪狀病毒季節住院與急診
Claims database analysis (美國)*	33,140位接種疫苗 26,167位未接種疫苗 年齡≥7個月 接種3 劑疫苗	輪狀病毒腸胃炎(RVGE)造成的住院與急診	100% [87,100]	2007-2008
		輪狀病毒腸胃炎造成的門診 所有原因的腸胃炎造成的住院與急診	96% [76,100]	
			59% [47,68]	
Cohort study (法國)‡	1,895位接種3 劑疫苗 2,102位未接種疫苗 年齡 <2歲	輪狀病毒腸胃炎造成的住院	98% [83,100]	2007-2008 2008-2009
Case-control study (美國)§	402個案例 2,559對照案例† 年齡<8歲 接種3 劑疫苗	輪狀病毒腸胃炎造成的住院與急診	80% [74,84]	2011-2012 2012-2013
		特定病毒株		
		- G1P[8]	89% [55,97]	
		- G2P[4]	87% [65,95]	
		- G3P[8]	80% [64,89]	
		- G12P[8]	78% [71,84]	
		特定年齡		
		- 1歲	91% [78,96]	
		- 2歲	82% [69,89]	
		- 3歲	88% [78,93]	
		- 4歲	76% [51,88]	
		- 5歲	60% [16,81]	
		- 6-7歲	69% [43,84]	

* Wang FT, et al. Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics*.125 (e208), 2009-1246, 2010.

‡ RVGE = 輪狀病毒腸胃炎(Rotavirus Gastroenteritis)

§ Gagneur, A, et al. Impact of rotavirus vaccination on hospitalizations for rotavirus diarrhea: The IVANHOE study. *Vaccine*. (29), 3753-3759, 2011.

§ Payne DC, et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012-2013. *Clin Infect Dis*.1-7, 2015.

† 輪狀病毒-隨性急性腸胃炎對照 (RV-negative acute gastroenteritis controls)

針對跨越數個輪狀病毒季節所做的研究

在一項單一研究(REST)中，研究人員曾針對RotaTeq在第二個輪狀病毒季節期間的預防效果進行評估。在完成疫苗接種後的兩個輪狀病毒季節期間，對輪狀病毒血清型G1、G2、G3及G4所引起之任何嚴重度的輪狀病毒腸胃炎，其預防效果為71.3% (95%CI: 64.7, 76.9)。對僅發生於完成疫苗接種後之第二個輪狀病毒季節期間的病例，RotaTeq的預防效果為62.6% (95% CI: 44.3, 75.4)。

輪狀病毒腸胃炎－不考慮血清型

在REST研究之預防效果子研究群及研究007中所發現的輪狀病毒血清型為G1P1A[8]；G2P1B[4]；G3P1A[8]；G4P1A[8]；以及G9P1A[8]。

REST研究顯示，在不考慮血清型的情況下，RotaTeq對存在於自然界之任何嚴重度的輪狀病毒腸胃炎的預防效果為71.8% (95%CI: 64.5, 77.8)，對重度輪狀病毒疾病的預防效果為98.0%(95%CI: 88.3, 99.9)。就任何嚴重度的輪狀病毒疾病而言，接種第一劑疫苗之後的ITT預防效果為50.9% (95%CI: 41.6, 58.9)，就重度輪狀病毒疾病而言，則為96.4% (95%CI: 86.3, 99.6)。

研究007顯示，在不考慮血清型的情況下，對任何嚴重度之輪狀病毒腸胃炎的基礎預防效果為72.7% (95%CI: 51.9, 85.4)，對重度輪狀病毒疾病的預防效果為100% (95%CI: 12.7, 100)。就任何嚴重度的輪狀病毒疾病而言，接種第一劑疫苗之後的ITT預防效果為48.0% (95%CI: 21.6, 66.1)，就重度輪狀病毒疾病而言則為100% (95%CI: 30.4, 100.0)。

輪狀病毒腸胃炎－依血清型區分

在REST研究中5,673名接種之嬰兒(2,834名為疫苗組)，預防效果是藉由接種第三劑疫苗至少14天後一直到完成疫苗接種後的第一個輪狀病毒季節期間降低血清型G1-G4所引起之輪狀病毒腸胃炎發生率作為評估標準。在68,038名接種之嬰兒(34,035名為疫苗組)中，預防效果是藉由接種第三劑疫苗至少14天後降低血清型G1-G4所引起的輪狀病毒腸胃炎住院與急診率作為評估標準。針對血清型的分析結果如下表所示。

表 7						
在REST研究中，於完成疫苗接種後的一個完整輪狀病毒季節期間，RotaTeq對輪狀病毒腸胃炎發生率的降低						
(RotaTeq n=2,834) [% 95% CI]		對不同輪狀病毒血清型引起的任何嚴重度腸胃炎之預防效果				
重度病例* (G1-G4)	任何嚴重度 (G1-G4)	G1	G2	G3	G4	G9
98.0% [88.3, 100.0]†	74.0 % [66.8, 79.9]†	74.9 % [67.3, 80.9]†	63.4 % [2.6, 88.2]†	82.7 % [-0, 99.6]	48.1 % [-0, 91.6]	65.4 % [-0, 99.3]

* 在發燒、嘔吐、腹瀉及行為改變等症狀之強烈程度及持續時間為評估基礎的臨床評分系統中積分大於16/24。

† 統計顯著性

表 8						
在REST研究中，於接種後兩年期間，RotaTeq對輪狀病毒腸胃炎引起之住院與急診率的降低						
住院(RotaTeq n=34,035) [% 95% CI]						
G1-G4	G1	G2	G3	G4	G9	
94.5 % [91.2, 96.6]†	95.1 % [91.6, 97.1]†	87.6 % [-0, 98.5]	93.4 % [49.4, 99.1]†	89.1 % [52.0, 97.5]†	100 % [69.6, 100]†	

† 統計顯著性

有一項REST的延伸研究只在芬蘭執行。在芬蘭延伸研究(Finnish Extension Study, FES)納入REST研究原先20,736 名受試者之子研究群。在FES研究中，於疫苗接種後追蹤嬰兒長達三年。

在REST研究按計畫表分析族群中，有403個健康照護接觸(healthcare encounters)，疫苗組20個，安慰劑組383(個)案例與血清型G1-G4和G9輪狀病毒腸胃炎有關。由FES研究所得的資料總共增加136個案例，包括疫苗組的9個以及安慰劑組的127個。整體來說，兩組族群中分別有31%以及25%的案例發生於FES研究期間。

依據REST與FES研究所得的合併資料，RotaTeq對血清型G1-G4輪狀病毒腸胃炎引起之住院與急診率的降低為94.4% (95% CI: 91.8, 96.2)，對血清型G1, G2, G3, G4與G9輪狀病毒腸胃炎引起之住院與急診率的降低分別為95.5% (95% CI: 92.8, 97.2)、81.9% (95% CI: 16.1, 98.0)、89.0% (95% CI: 53.3, 98.7)、83.4% (95% CI: 51.2, 99.8)、94.2% (95% CI: 62.2, 99.8)。在第三年期間，疫苗組(n=3,112)沒有因輪狀病毒腸胃炎導致健康照顧需求的案例，而安慰劑組(n=3,126)則有一例(non-typeable)。

免疫生成性

RotaTeq所引發之抗體反應和其對輪狀病毒腸胃炎之預防效果間的關聯性，目前尚未確立。在第3期研究的439位RotaTeq接種者中，有92.9%至100%的受試者在完成3劑疫苗接種後，其血清中抗輪狀病毒IgA濃度高達3倍(含)以上，而在397位安慰劑接種者中則只有12.3%-20%的受試者達此效果。

適應症
用途
RotaTeq是一種對6至32週齡之間的嬰兒陸續授予三劑之口服五價疫苗，第一劑RotaTeq建議於6至12週齡時授予(參見“劑量與用法”)。

禁忌
已知對此疫苗之任何成分有過敏病史者。
於接種一劑RotaTeq後出現過敏症狀的嬰兒，不應再接種RotaTeq。
有嚴重複合型免疫缺乏症(Individuals with Severe Combined Immunodeficiency Disease, SCID)者。在上市後報告中曾有嚴重複合型免疫缺乏症之嬰兒發生與疫苗病毒相關之腸胃炎案例。
注意事項
應預先做好適當的治療準備，包括腎上腺素注射劑(1:1000)，以便在發生過敏性反應時可立即使用。
免疫功能低弱族群
對可能有免疫功能低弱問題之嬰兒(如以下所列者)授予RotaTeq的安全性及預防效果，目前並無任何來自臨床試驗的資料可供參考。
● 患有血液惡病質、白血病、任何形式之淋巴瘤、或其他會對骨髓或淋巴系統造成影響之惡性腫瘤的嬰兒。
● 接受免疫抑制治療(包括高劑量的全身性皮質類固醇)的嬰兒。但對正在局部使用皮質類固醇或吸入性類固醇治療的嬰兒，或可授予RotaTeq。
● 有原發性及後天性免疫功能不全問題的嬰兒，包括HIV/AIDS或人類免疫不全病毒感染的其他臨床表徵、細胞性免疫功能不全、以及γ球蛋白過度合成與球蛋白異常狀態。目前並無足夠的臨床試驗資料支持對患有HIV/AIDS之母親所生但HIV狀態不明的嬰兒授予RotaTeq。
● 曾在42天內接受輸血或使用血液製劑(包括免疫球蛋白)的嬰兒。
已有關於疫苗病毒株從疫苗接種者傳播給未接種疫苗之家人或其他接觸者的相關資料[參見“排毒與傳播”]。
胃腸疾患
對於具有以下所列之胃腸疾患病史的嬰兒授予RotaTeq的安全性及預防效果，目前並無任何資料可供參考；患有活動性急性胃腸疾病的嬰兒、慢性腹瀉且發育不良的嬰兒、以及有先天性腹部疾患、腹部手術和腸套疊病史的嬰兒。當考慮對這類嬰兒授予RotaTeq時，建議應多加小心。
腸套疊
研究人員發現，在授予一種先前核准的活性恆河猴輪狀病毒疫苗後，發生腸套疊的風險升高。 ⁵ REST研究(n=69,625)數據顯示，當與安慰劑相比較，RotaTeq並無增加腸套疊的風險之現象。在全球上市後監測調查中，RotaTeq接種後曾有短暫發生腸套疊的案例被通報。參見“不良反應”中的腸套疊。
排毒與傳播

表 11			
在針對 RotaTeq 所進行的第3期試驗中，接種任何劑次後於不同時間範圍內所通報的癱瘓發作病例			
時間範圍(天)	1-7	1-14	1-42
RotaTeq	10	15	33
安慰劑	5	8	24

被通報為嚴重不良經驗的癱瘓病例，在疫苗接種者中的發生率為<0.1% (27/36,150)，在安慰劑接種者中的發生率亦為<0.1% (18/35,536)(不具顯著性)。共有10個發性癱瘓發作病例被通報為嚴重不良經驗，其中5例為疫苗接種者，另5例則見於安慰劑接種者。

川崎氏症

當進行**phase III**臨床試驗時，接受疫苗或安慰劑後的**42**天內報告有川崎氏症的比率在疫苗接受者中為<0.1 (5/36,150)及在安慰劑接受者中為<0.1(1/35,536)(不具統計意義)。

最為常見的不良事件

收集而得的不良事件

研究人員曾針對**11,711**名嬰兒(其中**6,138**名為**RotaTeq**接種者)收集詳細的安全性資訊，這些嬰兒包括**REST**研究中的部份子群受試者以及研究**007**與**009**中的所有受試者(詳細的安全性評估世代)。在每次接種後的第一週期間，這些嬰兒的父母/監護人必須每天在疫苗接種報告卡上記錄嬰兒的體溫以及腹瀉和嘔吐等任何狀況發生。這些不良事件及易怒反應的發生頻率如表12所列。

表 12					
給予第1、2及第3劑後的第一週內所收集到的不良經驗(詳細的安全性評估世代)					
不良經驗	第1劑	第2劑	第3劑		
RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑
n=5,616	n=5,077	n=5,215	n=4,725	n=4,865	n=4,382
體溫升高*	17.1%	16.2%	20.0%	19.4%	18.2%
n=6,130	N=5,560	n=5,703	n=5,173	n=5,496	n=4,989
嘔吐	6.7%	5.4%	5.0%	4.4%	3.6%
腹瀉	10.4%	9.1%	8.6%	6.4%	6.1%
易怒	7.1%	7.1%	6.0%	6.5%	4.3%

*肛溫≥38.1°C [100.5°F]，肛溫相當於耳溫或口溫加1°F，或腋溫加2°F。

其他不良事件

研究人員也要求這**11,711**名嬰兒的父母/監護人於接種每劑疫苗後的**42**天期間在疫苗接種報告卡上記錄其他出現的事件。

疫苗接種者(N=**6,138**)與安慰劑接種者(N=**5,573**)中的發燒發生率大致相當(分別為**42.6%**與**42.8%**)。在**RotaTeq**接種者中，接種任何劑次後**42**天之發生率，就統計學而言，係高於安慰劑接種者(即雙尾分析p值<0.05)的不良事件如表13所示。

表 13		
在 RotaTeq 接種者中，接種任何劑次後 42 天之發生率就統計學而言係高於安慰劑接種者的不良事件		
不良事件	RotaTeq N=6,138	安慰劑 N=5,573
	n (%)	n (%)
腹瀉	1,479 (24.1%)	1,186(21.3%)
嘔吐	929 (15.2%)	758 (13.6%)
中耳炎	887 (14.5%)	724 (13.0%)
鼻咽炎	422 (6.9%)	325 (5.8%)
支氣管痊壅	66 (1.1%)	40 (0.7%)

在所有研究中都可授予其他已獲核准之疫苗。三項安慰劑對照性第三期研究均有評估**RotaTeq**併用預先指定的核准疫苗之安全性，這些疫苗包括**B型**流行性感冒嗜血桿菌接合疫苗(**Haemophilus Influenzae type b conjugate vaccine**, Hib)、**B型**肝炎疫苗、白喉類毒素、破傷風類毒素及非細胞性百日咳(**diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis**, **DTaP**)疫苗、去活化小兒麻痺疫苗(**inactivated poliovirus vaccine**, **IPV**)、肺炎球菌接合疫苗以及六合一疫苗。在後續的對照性研究中，對於**RotaTeq**併用口服小兒麻痺疫苗(**oral poliovirus vaccine**, **OPV**)、腦膜炎雙球菌C型接合疫苗或六合一疫苗的安全性及免疫生成性均有評估。在所有研究中，併用這些疫苗具良好耐受性;不良經驗被觀察到的頻率大致與對照組相似。

對早產兒的安全性

在**REST**研究中，研究人員曾對**2,070**名早產兒(妊娠週數為**25**至**36**週，中位數為**34**週)依其出生後的週數授予**RotaTeq**或安慰劑。研究人員並追蹤所有早產兒以了解嚴重不良經驗的發生情形；並監視包含**308**名嬰兒之子群之各種不良經驗。在整個研究期間有4個死亡病例，其中2例為疫苗接種者(1名死於嬰兒猝死症候群，1名死於汽車意外)，另2例為安慰劑接種者(1名死於嬰兒猝死症候群，1名死因不明。並無任何腸套疊的報告病例。疫苗接種者中的嚴重不良經驗發生率為**5.6%**，安慰劑接種者則為**5.8%**。最為常見的嚴重不良經驗為支氣管炎，其在疫苗接種者中的發生率為**1.4%**，在安慰劑接種者中則為**2.0%**。在每次接種後的第一週期間，這些嬰兒的父母/監護人必須每天在疫苗接種報告卡上記錄嬰兒的體溫以及腹瀉和嘔吐等任何不良狀況。這些不良經驗及易怒反應在每次接種後第一週內之發生頻率如表14所列。

表 14					
在早產兒中，授予第1、2及第3劑後第一週內所收集到的不良經驗					
不良事件	第1劑	第2劑	第2劑	第3劑	第3劑
RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑
N=127	N=133	N=124	N=121	N=115	N=108
體溫升高*	18.1%	17.3%	25.0%	28.1%	14.8%
N=154	N=154	N=137	N=137	N=135	N=129
嘔吐	5.8%	7.8%	2.9%	2.2%	4.4%
腹瀉	6.5%	5.8%	7.3%	7.3%	3.7%
易怒	3.9%	5.2%	2.9%	4.4%	8.1%

*肛溫≥38.1°C [100.5°F]，肛溫相當於耳溫或口溫加1°F，或腋溫加2°F。

上市後報告

於**RotaTeq**核准後的使用時間，曾有下列不良經驗的自發性報告。因為這些經驗係由人數不明的族群主動報告而來，因此無法可靠地估計出其頻率，或與疫苗使用建立出一個因果關係。

免疫系統異常：過敏性反應

皮膚或皮下組織異常：蕁麻疹、血管性水腫

胃腸道異常：嚴重複合型免疫缺乏症(SCID)的嬰兒有發生腸胃炎並排出疫苗病毒的現象、腸套疊、血便

上市後觀察性安全監視研究

利用大型醫療費用索償資料庫所執行的一項前瞻性上市後觀察性研究中，針對**85,150**名接種至少一劑**RotaTeq**的嬰兒，評估接種任何一劑疫苗後**30**天因腸套疊或川崎氏症導致急診或住院的風險。對病歷進行審查以確認診斷。此外，搜尋所有急診與住院自動化記錄資料庫以監測一般安全性。這項研究包含一個獨立外部的安全監視委員會。

在接種後**0-30**天的追蹤期中，腸套疊或川崎氏症發生率與預期的背景發生率之間沒有統計顯著差異。此外，在接種後**0-30**天的追蹤期中，比較接種**RotaTeq**者(N=**85,150**)的**17,433 person-years of follow-up**與接種白喉類毒素、破傷風類毒素及非細胞性百日咳(**DTaP**)疫苗但沒有接種**RotaTeq**者(N=**62,617**)的**12,339 person-years of follow-up**，這些不良反應並沒有統計上顯著的增加。在接種**RotaTeq**的嬰兒中有**6**個確定的腸套疊案例，而接種白喉類毒素、破傷風類毒素及非細胞性百日咳(**DTaP**)疫苗的併行控制組中則有**5**個案例(**relative risk = 0.8, 95% CI: 0.22-3.52**)。在接種**RotaTeq**的嬰兒中有**1**個病歷確定的川崎氏症案例，而接種白喉類毒素、破傷風類毒素及非細胞性百日咳(**DTaP**)疫苗的併行控制組中有**1**個案例(**relative risk = 0.7, 95% CI: 0.01-55.56**)。在一般安全性分析中，安全監視委員會沒有發現任何特定之安全性疑慮。(參見"注意事項")

通報不良事件

行政院衛生署已建立一套全國藥物不良反應通報系統，以接受接種任何疫苗後所發生之所有可疑不良事件的通報，可透過<http://adr.doh.gov.tw>進行線上通報。若需進一步的資訊，可撥打本公司免付費電話**0800 038 538**。

過量

曾有使用高於建議劑量**RotaTeq**的案例。一般而言，使用過量的案例其不良反應相似於接種建議劑量時會發生的不良反應。

劑量與用法

僅供口服使用。切勿注射授予。

RotaTeq的接種系列共包含三劑現成可用的口服液劑，第一劑開始於6至12週齡時授予，然後再以4至10週的間隔時間授予後續的劑次。第3劑不可於**32**週齡之後授予(參見"臨床研究")。

在接種**RotaTeq**之前或之後，對嬰兒的飲食攝取(包括母乳)均無任何限制。

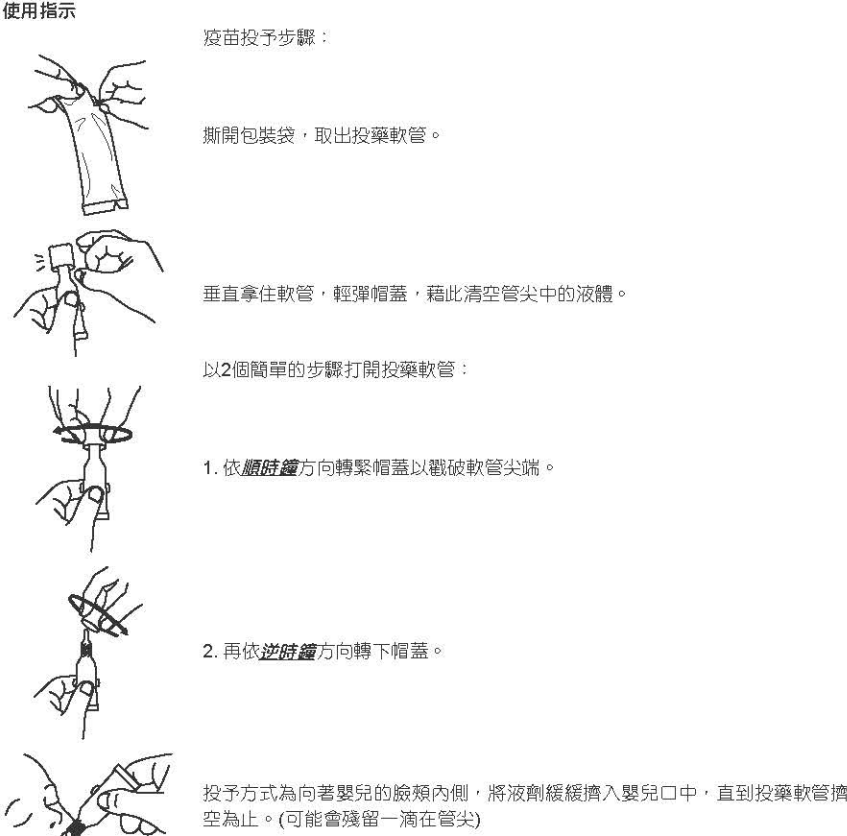
切勿將**RotaTeq**疫苗和任何其他疫苗或溶液混合使用。切勿泡製或稀釋(參見"使用指示")。

每劑疫苗都以一個不含乳膠成分(**latex**)之塑膠製的可擠壓投藥軟管供應，該軟管頂端並附有一個可轉下的帽蓋，可直接口服。此投藥軟管另包裝在一個包裝袋中(參見"使用指示")。

與其他疫苗併用

RotaTeq可以和白喉類毒素、破傷風類毒素及非細胞性百日咳(**diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis**, **DTaP**)疫苗、去活化或口服小兒麻痺疫苗(**inactivated or oral poliovirus vaccine**, **IPV or OPV**)、B型流行性感冒嗜血桿菌接合疫苗(**Haemophilus Influenzae type b conjugate vaccine**, Hib)、B型肝炎疫苗、肺炎球菌接合疫苗以及六合一疫苗同時給予。

併用**RotaTeq**與口服小兒麻痺病毒疫苗(**OPV**)不會影響對於小兒麻痺病毒抗原之免疫反應。雖然併用**OPV**可能會輕微降低對輪狀病毒疫苗的一些免疫反應，但目前沒有證據顯示對嚴重輪狀病毒胃腸炎之臨床保護力受到影響。於授予**RotaTeq**兩週後授予**OPV**不影響**RotaTeq**之免疫反應。



若因任何緣故造成授予劑量不完整時(例如嬰兒將疫苗吐出或嘔出)，並不建議另外補充一劑，因為目前尚未在臨床試驗中研究過這種投藥方式。嬰兒應繼續接種建議系列中的其餘劑次。

請依當地法規將空軟管與帽蓋拋棄於經過核准的生物廢棄物容器中。

包裝規格

RotaTeq 2毫升裝口服用液劑，為一淡黃色並可能略帶粉紅色的澄清液體。其包裝規格如下：

每盒裝有1支個別包裝的單劑軟管。

每盒裝有10支個別包裝的單劑軟管。

貯存

貯存與運送均應冷藏在 2-8°C (36-46°F) 的溫度下。**RotaTeq**於離開冷藏狀態後應儘快授予。

避光貯存。

RotaTeq應依當地法規拋棄於經過核准的生物廢棄物容器中。

本品必須於有效日期前使用。

參考文獻

- Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003;9(5):565-572.
- Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. J Infect Dis 1998;177:13-7.
- Chen KT, Chen PY, Tang RB, Huang YF, Lee, PI, Yang, JY, Chen HY, Bresee J, Hummelman E, and Glass R. Sentinel Hospital Surveillance for Rotavirus Diarrhea in Taiwan, 2001–2003. JID 2005;192 (Suppl 1).
- Chen, P.Y., Mast, T.C.*, Lac, C., Bulotsky, M., Distefano, D.J., Straus, W.L., Lu, K., Hsu, C., Liao, W., Lin, D., Chen, H.C. New results of active surveillance for rotavirus (RV) gastroenteritis in taiwan: rotavirus disease burden before the availability of rotavirus vaccine. Oral presentation at: Taiwan Pediatric Association 185th Scientific Meeting, Taipei, Taiwan, 4/15/06 - 4/15/06
- Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001;344:564-572.

製造廠：Merck Sharp & Dohme Corp.

廠 址：770 Summeytown Pike, West Point, PA 19486, U.S.A.

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

輪達停[®]口服活性五價輪狀病毒疫苗 RotaTeq [Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent] 病患須知

RotaTeq 是什麼？

RotaTeq (活性口服五價輪狀病毒疫苗)是一種病毒疫苗，本疫苗可以幫助預防您的孩子發生輪狀病毒感染所引起的腸胃炎(腹瀉及嘔吐)。

RotaTeq 產生功效的方式是幫助身體對最為常見的輪狀病毒類型(或「病毒株」)產生自然的防禦反應。

RotaTeq 的產品規格為：口服液劑。

產品許可證持有廠商： 產品製造廠商：

美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司 Merck Sharp & Dohme Corp.

醫師為什麼會處方 RotaTeq？

醫師建議使用 RotaTeq 或為您的孩子投予 RotaTeq 是為了幫助您的孩子預防輪狀病毒感染，這是一種發生於腸胃道的病毒感染，並且是造成腸胃炎(胃腸發炎，會導致腹瀉及嘔吐)的主要導因。

輪狀病毒腸胃炎可能會導致發燒、嘔吐及腹瀉。這些症狀可能導致脫水，甚至因為嚴重脫水而死亡。

輪狀病毒乃是全世界之嬰兒及幼童發生嚴重脫水性腹瀉的主要導因。在此疫苗問世之前，每年有 2 千 5 百萬個就醫診次可歸因於這種病毒。它也是造成全球每年 2 百 10 萬個住院病例及 352,000 至 592,000 個死亡病例的元兇。幾乎所有兒童在 5 歲之前都會感染輪狀病毒，即使在衛生標準很高的地方也是如此。

在接種 RotaTeq 之前，我應該要注意哪些事項？

哪些人不可接種 RotaTeq？

如果您的孩子有下列情形，則不可接種此疫苗：

- 在接種一劑疫苗之後出現過敏反應。
- 對本疫苗的任何成分過敏。詳細的成分內容參見”RotaTeq 的成分是什麼?”。
- 患有嚴重複合型免疫不全症(SCID)。

在我的孩子接種 RotaTeq 疫苗之前，我應該告訴醫師哪些訊息？

您的孩子在接種此疫苗之前，如有以下的情形，請先告訴醫師：

- 患有任何併有發燒症狀的疾病。但並不須因輕度的發燒或上呼吸道感染(感冒)本身而延後接種疫苗。
- 有腹瀉或嘔吐的現象。
- 體重一直沒有增加。

- 成長速度不如預期。
- 患有血液疾病。
- 患有任何類型的癌症。
- 免疫功能因某種疾病〔包括人類免疫不全病毒(HIV)感染症或後天免疫缺乏症候群(AIDS)〕而低弱。
- 正在接受可能會減弱免疫功能的治療或藥物(例如高劑量的全身性皮質類固醇)或曾在 42 天內接受輸血或使用血液製劑(包括免疫球蛋白)。
- 有先天的胃腸道問題，或曾發生腸阻塞、腸套疊或腹部手術。
- 經常與免疫功能低弱的家庭成員發生親密接觸。例如患有癌症的家人，或正在使用可能會減弱其免疫功能之藥物的家人。

和其它疫苗一樣，RotaTeq 並不一定能對所有的接種者都產生完整的保護效果。有些兒童可能已經感染病毒但尚未出現染病的徵兆。在這種情況下，疫苗可能無法防止疾病發生。

RotaTeq 只能幫助預防輪狀病毒所引起的腹瀉及嘔吐。本疫苗並不能預防任何其它因素所引起的腹瀉及嘔吐。

建議在換尿片之後一定要洗手，這樣可以防止疫苗病毒擴散。

懷孕與餵哺母乳期間的使用

RotaTeq 是嬰幼兒使用的疫苗，不建議用於大於 8 個月以上的兒童與成人，包括孕婦與授乳的婦女。目前並無任何在懷孕或授乳期間使用本疫苗的人類研究資料。

我的孩子可以同時接種 RotaTeq 並使用其它藥物或疫苗嗎？

您的孩子可以同時接種 RotaTeq 和其它兒童疫苗，包括白喉類毒素、破傷風類毒素及非細胞性百日咳疫苗、去活化或口服小兒麻痺疫苗、B 型流行性感胃嗜血桿菌接合疫苗、B 型肝炎疫苗、肺炎球菌接合疫苗及六合一疫苗，但不可將其和任何其它疫苗或溶液混合使用。

疫苗接種者在接種 RotaTeq 之後可以開車或操作機械嗎？

RotaTeq 並非供成人使用的疫苗。

RotaTeq 的成分是什麼？

RotaTeq 為一內含 5 種活性基因重組輪狀病毒的活性口服五價疫苗。這些基因重組株的母株係由人類宿主及牛宿主身上分離而得。每劑疫苗均含有蔗糖、檸檬酸鈉、單水合磷酸二氫鈉、氫氧化鈉、聚山梨醇酯 80、細胞培養基以及微量的牛胚胎血清。本疫苗不含任何防腐劑或硫柳汞(thimerosal)。

如果您的孩子曾對上述成分產生過敏反應，一定要告訴醫師。

RotaTeq 的接種時程為何？

本疫苗為口服使用，其接種時程共包含 3 劑。第一劑於 6 至 12 週大時投予。之後的二劑，建議的間隔為四至十週，第 3 劑不可於 32 週齡之後投予。

如果漏掉一劑該怎麼辦？

您的孩子共須接種 3 劑疫苗。請務必遵循健康照護人員關於您的孩子應於何時回診接種後續劑量之疫苗的指示。請按照預約的時間回診。如果您忘記或無法在排定的時間回診，請諮詢您的健康照護人員。

RotaTeq 可能會產生哪些不良作用？

和所有的疫苗一樣，RotaTeq 也可能會產生副作用。

使用 RotaTeq 時最常見的副作用包括腹瀉、嘔吐、發燒、流鼻水與喉嚨痛、喘鳴或咳嗽、以及耳朵感染。

其它的通報副作用包括過敏反應，可能會相當嚴重(全身性過敏反應)；過敏性腫脹；蕁麻疹；以及腸套疊(一段腸管折疊陷入另一段腸管的腸阻塞型式)，其症狀與徵兆包括嚴重腹痛、持續嘔吐、糞便帶血、腹部腫脹、以及發燒。

這些並未涵蓋 RotaTeq 的所有可能副作用。您可以向您的醫師或健康照護人員索取較為詳盡的副作用清單。

如果您發現任何本說明書未提及的副作用，請告知您的醫師或藥師。如果症狀持續不退或出現惡化的現象，請就醫診治。

如何才能獲得更多關於 RotaTeq (及其適應症)的資訊？

本說明書只是扼要提供某些和本疫苗有關的資訊。如果您對 RotaTeq 有任何問題或顧慮，請和您的健康照護人員討論。您的醫師或藥師可以提供您另一份針對健康照護專業人員撰寫的說明書[您也可以拜訪台灣默沙東網站(<http://www.msd.com.tw/Pages/home.aspx>)，然後從中取得這份說明書]。

這份說明書最近一次修訂是什麼時候？

本說明書最近一次修訂的時間是 105 年 8 月。