9739801

9739801

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

RTV-HK/TAI-20090771
衛署菌疫輸字第000825號
本藥須由醫師處方使用

說明

RotaTeq® 為一內含5種活性基因重置(reassortant)輪狀病毒的活性口服五價疫苗。這些基因重置株的母株係由人類宿主及牛宿主身上分離而得。其中四種基因重置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])。第五種基因重置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

基因重置株名稱	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	基因重置株的外表蛋白組成(粗體字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]	**G1**P7[5]	2.2
G2	SC2 – G2P2A[6]		**G2**P7[5]	2.8
G3	WI78 – G3P1A[8]		**G3**P7[5]	2.2
G4	BrB – G4P2A[6]		**G4**P7[5]	2.0
P1A[8]	WI79 – G1P1A[8]		G6**P1A[8]**	2.3

這些基因重置株是在未添加抗黴菌劑的情況下，利用標準細胞培養技術，於Vero細胞中繁殖而得。
這些基因重置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] 其中最為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1億3千8百萬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592,000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。利用台灣健保局回期資料所做之估算，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歲的台灣住院病童進行的兩項研究顯示，輪狀病毒是引起嚴重下痢的最常見之病因：43%-45.9%因急性腸胃炎住院病童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童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血清型型別流行且不固定，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童的住院時間平均長度為5.6天(範圍係自2至25天)。如果該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(參見“臨床研究”中的*免疫生成性*)。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6,983名美國嬰兒(包括納瓦伙族和白嶺阿帕契族印第安人)和芬蘭嬰兒的研究，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%)；納伙瓦族美國原住民(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。
對健康嬰兒投予一系列三劑的疫苗，第一劑於6至12週齡時投予，之後再以4至10週的間隔投予兩劑。嬰兒接種第三劑時的年齡為32週齡(含)以下。不可投予口服小兒麻痺疫苗；但可與其他小兒疫苗同時投予(參見“劑量與用法”中與“其他疫苗併用”一欄)。所有研究都允許餵哺母乳。
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散的糞便，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。

® Registrated trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse station, N. J., 08889 U.S.A.

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
接種疫苗的受試者腸胃炎病例	2,834	2,839	2,834	2,839
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所引起的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
接種疫苗的受試者腸胃炎病例	650	660	650	660
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所引起的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所引起的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]。

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 6
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])						
		血清型				
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 7
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。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: 91.6, 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, 95.8)、94.2% (95% CI: 62.2, 99.9)。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

預防輪狀病毒所引起的腸胃炎(G1、G2、G3、G4以及含有P1A[8]之G血清型如G9)。

用途

RotaTeq是一種對6至32週齡之間的嬰兒陸續投予三劑之口服五價疫苗，第一劑RotaTeq建議於6至12週齡時投予(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。

注意事項

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)投予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，或可投予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球蛋白過低與γ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狀態不明的嬰兒投予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。

目前沒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投予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。當考慮對這類嬰兒投予RotaTeq時，建議應多加小心。

腸套疊

研究人員發現，在投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。在上市後經驗中，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

研究人員曾對REST研究中的部份子群受試者於，每次接種疫苗的4到6天後，評估排毒情形；亦對於在任何時間送檢之糞便抗原檢測呈輪狀病毒陽性之樣本的受試者，評估排毒情形。接種第1劑後，在360位受檢的疫苗接種者中，有32位出現RotaTeq被排於糞便中的現象 [8.9%, 95% CI (6.2%,12.3%)]；接種第兩劑之後，在249位接受檢查的疫苗接種者中，沒有任何人出現這種現象 [0.0%, 95% CI (0.0%, 1.5%)]；接種第3劑之後，在385位疫苗接種者中，只有1位出現這種現象 [0.3%, 95% CI (< 0.1%, 1.4%)]。第3期研究顯示，排毒現象最早可於接種完一劑疫苗後的1天內出現，也可能遲至15天後才出現。研究人員並未評估過疫苗病毒株的傳播現象。
因此，當考慮是否要對會與下列之免疫功能不全患者親密接觸的嬰兒投予RotaTeq時，建議應多加小心：

● 惡性腫瘤患者或其他免疫功能低弱的患者；或
● 正在接受免疫抑制治療的患者。
RotaTeq是一活性基因重置輪狀病毒的溶液，可能會傳播給疫苗之接觸者。應權衡疫苗病毒株的潛在傳播風險與得到及傳播自然界的輪狀病毒的風險。

發燒性疾病
如果發生發燒性疾病，可能必須延後接種RotaTeq，除非醫師認為不接種疫苗會面臨更大的風險。輕度發燒(< 38.1°C [100.5°F])本身以及輕度的上呼吸道感染並不妨礙RotaTeq的接種。

不完整的療程
臨床研究並不是為了評估一劑或兩劑RotaTeq提供的預防程度而設計。大型臨床研究的post hoc數據分析顯示在三劑接種療程中之第一劑後14天起，RotaTeq即可預防輪狀病毒腸胃炎所引起的住院與急診。

疫苗有效性的限制
和其他疫苗一樣，接種RotaTeq並不一定能對所有的接種者都產生完整的保護效果。

接觸後的預防
目前並無任何於接觸輪狀病毒之後再接種RotaTeq的臨床資料。

父母/監護人須知
應向父母及(或)監護人說明疫苗相關效益及風險並鼓勵父母及(或)監護人在門診時盡量提問。

藥物交互作用
免疫抑制療法，包括放射療法、抗代謝藥物、烷化劑、細胞毒性藥物及皮質類固醇(使用劑量高於生理劑量)，可能會降低身體對疫苗的免疫反應。
關於RotaTeq和其他疫苗之合併使用，請參見“劑量與用法”中的*與其他疫苗併用*。

致癌性、致突變性、生育力損害
目前尚未評估過RotaTeq之致癌性或致突變性，及其損害生育能力的可能性。

懷孕婦女
RotaTeq是一小兒疫苗，不適用於成人。目前沒有以婦女或動物為對象之適當、對照良好的研究。

授乳婦女
因為RotaTeq是一小兒疫苗，不適用於成人，目前沒有疫苗於授乳期間使用的安全性資訊。

小兒使用
對6週齡以下或32週齡以上之嬰兒的安全性及預防效果尚未確立。
目前已有臨床研究的資料支持根據出生後的週齡對早產兒使用RotaTeq (參見“不良反應”中的*對早產兒的安全性*)。
目前已有臨床研究的資料支持對患有胃食道逆流疾病但病情已獲控制的嬰兒使用RotaTeq。

不良反應

有3項安慰劑對照性臨床試驗曾對71,725名嬰兒進行評估，其中包括36,165名接種RotaTeq的嬰兒，以及35,560名接種安慰劑的嬰兒。研究人員會在投予每劑疫苗後的第7、14及第42天，和嬰兒的父母/監護人聯繫，以確認有無腸套疊或任何其他的嚴重不良事件。種族分佈情形如下：白人(兩組皆為69%)；西班牙裔美國人(兩組皆為14%)；黑人(兩組皆為8%)；多重種族(兩組皆為5%)；亞洲人(兩組皆為2%)；美國原住民(RotaTeq組2%，安慰劑組1%)，以及其他種族(兩組皆為 < 1%)。這兩個接種組中的性別分佈比例皆為男性51%及女性49%。
由於臨床試驗是在可能並非是臨床實務中的典型條件下進行，因此，以下所列的不良反應發生率，可能無法反應臨床實務中的不良反應發生率。

嚴重不良事件
針對RotaTeq所進行的第3期研究顯示，在接種一劑疫苗後的42天內，RotaTeq組的嚴重不良事件發生率為2.4%，而安慰劑組則為2.6%。RotaTeq組與安慰劑組中最常見於報告的嚴重不良事件為：

支氣管炎	(RotaTeq組0.6%，安慰劑組0.7%)
腸胃炎	(RotaTeq組0.2%，安慰劑組0.3%)
肺炎	(RotaTeq組0.2%，安慰劑組0.2%)
發燒	(RotaTeq組0.1%，安慰劑組0.1%)
尿道感染	(RotaTeq組0.1%，安慰劑組0.1%)

死亡
在臨床研究期間共報告有52個死亡病例。其中有25個死亡病例為RotaTeq接種者，有27個死亡病例為安慰劑接種者。報告最多的死亡原因為嬰兒猝死症候群，在RotaTeq接種者中有8例，在安慰劑接種者中有9例。

腸套疊
在REST研究中，研究人員對34,837位疫苗接種者和34,788位安慰劑接種者，於每次接種後的第7、14及第42天，進行主動監視，以確認可能的腸套疊病例，之後並每隔6週監視一次，如此持續監視1年(自接種第一劑後算起)。
就基礎的安全性結果評估而言，接種任何劑次後42天內所發生的腸套疊病例，有6例在接種者中，有5例在安慰劑接種者中(參見表8)。這些數據顯示，和安慰劑相比較，RotaTeq並不會升高發生腸套疊的風險。

表 8
在REST研究期間，RotaTeq接種者與安慰劑接種者中的腸套疊確定病例數

	RotaTeq (n=34,837)	安慰劑(n=34,788)
接種任何劑次後42天內的腸套疊確定病例數	6	5
相對風險(95%CI)†	1.6 (0.4, 6.4)	
接種第一劑後365天內的腸套疊確定病例數	13	15
相對風險(95%CI)	0.9 (0.4, 1.9)	

† 相對風險及95%信賴區間的評估基礎為REST研究中所採用的分組逐次設計中止標準。

本疫苗接種者在接種第一劑後的42天內並未出現任何腸套疊確定病例，但這段期間對恆河猴輪狀病毒疫苗而言，卻是風險最高的時期(參見表9)。

表 9
在REST研究中，在接種各劑次後於不同時間範圍內所發生的腸套疊病例數

	第1劑		第2劑		第3劑		任何劑次	
時間範圍(天)	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑	RotaTeq	安慰劑
1-7	0	0	1	0	0	0	1	0
1-14	0	0	1	0	0	1	1	1
1-21	0	0	3	0	0	1	3	1
1-42	0	1	4	1	2	3	6	5

除了一名9個月大的男嬰之外，所有發生腸套疊的兒童後來都恢復正常，並且未留下任何後遺症；該名男嬰係於接種第3劑的98天後發生腸套疊，因手術後的敗血症而死亡。在參與第1期及第2期研究(有716名安慰劑接種者)的2,470名RotaTeq接種者中，只有一名7個月大的男嬰發生腸套疊。

癲癇
在針對RotaTeq所進行的第3期試驗中所通報的所有癲癇發作病例(依疫苗接種組別和接種後的間隔時間列表)如表10所示。

表 10
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癲癇發作病例

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癲癇病例，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個發燒性癲癇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11所列。

表 11
投予第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%	17.6%
	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%	3.2%
腹瀉	10.4%	9.1%	8.6%	6.4%	6.1%	5.4%
易怒	7.1%	7.1%	6.0%	6.5%	4.3%	4.5%

*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天內之發生率，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12所示。

表 12
在RotaTeq接種者中，接種任何劑次後42天內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%)
支氣管痙攣	66 (1.1%)	40 (0.7%)

在所有研究中都可投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 Infuenzae 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價疫苗。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型接合疫苗或六價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)依其出生後的週數投予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名嬰兒之子群的各種不良經驗。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5.5%，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13所列。

表 13
在早產兒中，投予第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%	20.4%
	N=154	N=154	N=137	N=137	N=135	N=129
嘔吐	5.8%	7.8%	2.9%	2.2%	4.4%	4.7%
腹瀉	6.5%	5.8%	7.3%	7.3%	3.7%	3.9%
易怒	3.9%	5.2%	2.9%	4.4%	8.1%	5.4%

*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。

皮膚或皮下組織異常：
蕁麻疹

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。

劑量與用法

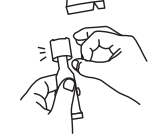
僅供口服使用。切勿注射投予。
RotaTeq的接種系列共包含三劑現成可用的口服液劑，第一劑開始於6至12週齡時投予，然後再以4至10週的間隔時間投予後續的劑次。第3劑不可於32週齡之後投予(參見“臨床研究”)。
在接種RotaTeq之前或之後，對嬰兒的飲食攝取(包括母乳)均無任何限制。
切勿將RotaTeq疫苗和任何其他疫苗或溶液混合使用。切勿泡製或稀釋(參見“使用指示”)。
每劑疫苗都以一個不含乳膠成分(latex)之塑膠製的可擠壓投藥軟管供應，該軟管頂端並附有一個可轉下的帽蓋，可直接口服。此投藥軟管另包裝在一個包裝袋中(參見“使用指示”)。

與其他疫苗併用
在Phase III的臨床試驗中都是依常規將RotaTeq和下列疫苗同時投予：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)、B型流行性感冒嗜血桿菌接合疫苗(Haemophilus Infuenzae type b conjugate vaccine, Hib)、B型肝炎疫苗、以及肺炎球菌接合疫苗(參見“臨床研究”)。現有的安全性資料已列於“不良反應”一節。目前並無任何證據顯示和RotaTeq併用會降低身體對其他疫苗的抗體反應。
在後續設有對照組的研究中，評估過RotaTeq與口服小兒麻痺疫苗併用的安全性。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。於投予RotaTeq兩週後投予OPV不影響RotaTeq之免疫反應。

使用指示

疫苗投予步驟：

撕開包裝袋，取出投藥軟管。



垂直拿住軟管，輕彈帽蓋，藉此清空管尖中的液體。

以2個簡單的步驟打開投藥軟管：

1. 依***順時鐘***方向轉緊帽蓋以戳破軟管尖端。

2. 再依***逆時鐘***方向轉下帽蓋。

投予方式為向著嬰兒的臉頰內側，將液劑緩緩擠入嬰兒口中，直到投藥軟管擠空為止。(可能會殘留一滴在管尖)

若因任何緣故造成投予劑量不完整時(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投予。
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

1. Parashar UD et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003;9(5):565-572.
2. 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.
3. 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).
4. 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
5. 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 & Co., Inc. 美國默克藥廠
廠　址：770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvannia 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：台北市敦化南路二段216號14樓