

伏痘敏 活性水痘疫苗

VARIVAX -VARICELLA VIRUS VACCINE

衛署菌疫輸字 第 000480 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-13

1 性狀

VARIVAX® [Varicella Virus Vaccine Live(Oka/Merck)]是用經減毒的活性Oka/Merck株水痘病毒製成。此種病毒早先是由感染野生型水痘的孩童身上所取得，之後把它培養在人類胚胎的肺細胞內，再移到天竺鼠的胚胎細胞中繁殖，最後再移到人類二倍體細胞(WI-38)中培養繁殖。進一步的水痘疫苗病毒培養則是在默克藥廠研究實驗室(Merck Research Laboratory; MRL)以去除了一些會造成偶發疾病物質的人類二倍體細胞(MRC-5)培養繁殖。本活性減毒的水痘疫苗是用冷凍乾燥法製成，內含有 sucrose、phosphate、glutamate，以及加工過的gelatin和urea做為安定劑。依照指示將 VARIVAX冷藏配方與稀釋液混合後，則成為一供皮下注射的無菌製劑。

1.1 有效成分及含量

每0.5mL的注射液在室溫保存30分鐘以內，至少含有1350 PFU(plaque forming units)的 Oka/Merck水痘病毒。

1.2 賦形劑

大約17 mg的sucrose、8.3 mg的水解gelatin、3.5 mg的urea、2.1 mg的sodium chloride、0.33 mg的monosodium L-glutamate、0.30 mg的sodium phosphate dibasic、53 mcg的 potassium phosphate monobasic、53 mcg的potassium chloride，本品亦含MRC-5細胞的殘餘物質，如DNA及蛋白質，以及極少量殘存自MRC-5培養基的neomycin、牛胚胎血清。本疫苗不含任何防腐劑。

1.3 劑型

凍晶乾燥注射劑。

1.4 藥品外觀

凍晶乾燥、白色、緻密結晶顆粒。

2 適應症

水痘之主動免疫。

說明：用於預防12個月大以上之水痘感染。

3 用法及用量

3.1 用法用量

須皮下注射。

不可直接注射於血管內。

每次皮下注射劑量為0.5ml

12個月大至12歲的兒童：

12個月大至12歲的兒童若施打第二劑時，兩劑之間應間隔至少3個月(請參見**藥理特性**)。

13歲以上青少年及成人：

13歲以上的青少年及成人須施打兩劑。兩劑之間應間隔4到8週。

施打方式及部位：

VARIVAX是用於皮下注射。最好的注射部位是位於上臂的三角肌外側。

當要混合疫苗與稀釋液成注射劑時，先用針筒吸取0.7mL的稀釋液，注入冷凍乾燥疫苗中，輕輕搖晃使之混合完全，再以針筒抽出全部混合好的注射液，然後全部注射於皮下(約0.5mL)，最適合注射的部位在上臂三角肌外側、或大腿前外側。為了使注射的疫苗維持最高的效果，疫苗與稀釋液混合完成的注射液應立即使用，混合後30分鐘內沒有使用的疫苗應予以丟棄。

為了避免接種疫苗者相互傳播感染物質，每位病人應使用單獨的針筒與針頭。

接受VARIVAX注射的人短期內不可使用含抗水痘病毒的免疫球蛋白(見警語及注意事項)。

注射前應以肉眼檢視疫苗注射液是否有不明物質或變色的狀況發生。正常狀況下混合後的VARIVAX應為透明或略帶淡黃色的澄清液體。

3.2 調製方式

注意：用於注射和/或稀釋疫苗的針筒應不含任何的防腐劑、抗菌劑和清潔劑以防止疫苗的活性降低。

因所附的稀釋液不含防腐劑或其他可能會不活化疫苗病毒的物質，故請限用Merck所附給VARIVAX或M-M-R II的稀釋液來混合此疫苗。

混合後的注射液不可冰凍。

4 禁忌

- 曾對本疫苗所含之任何成份、包括gelatin發生過敏的人。
- 有對neomycin過敏病史的人(每劑疫苗均含微量的neomycin)。
- 有罹患惡血質(blood dyscrasias)、血癌、任何一種淋巴瘤，或其他影響骨髓或淋巴系統惡性腫瘤的病人。
- 正在接受免疫抑制劑治療的病人。正在做免疫抑制劑治療的病人會比一般健康的人更容易被感染。正在接受皮質類固醇(corticosteroids)免疫抑制劑的病人，其因注射活的減毒水痘疫苗所引起的發疹會更嚴重或導致散播性疾病。
- 有先天或後天免疫不全的人，包含因罹患AIDS或感染其它具臨床意義的人類免疫缺乏病毒，細胞性免疫缺乏，免疫球蛋白過低或缺乏的免疫抑制病人。
- 有先天或遺傳性免疫不全家族史的人，除非經過證實有足夠的免疫能力。
- 未經治療之活動性肺結核病人。
- 懷孕。注射疫苗對胎兒發展的可能影響目前不得而知。但已知的是野生型水痘有時會對胎兒造成傷害。成年婦女在接受疫苗注射後三個月內要避免懷孕(請參閱警於警語及注意事項, 懷孕)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

一般

若發生類過敏反應必須施以適當的治療，包括立即使用epinephrine注射劑(濃度1:1,000)。

對於VARIVAX疫苗注射後其能維持多久免於水痘病毒的感染，目前尚無確切之期限。

現在尚不清楚對於剛受水痘病毒感染若馬上注射VARIVAX是否能避免水痘發作。

若曾輸血(全血或血漿)或施打免疫球蛋白或水痘帶狀疱疹免疫球蛋白(Varicella-Zoster immune globulin; VZIG)的人，須間隔5個月後才能注射本品。

衛生福利部疾病管制署建議曾注射高劑量靜脈注射免疫球蛋白 ($\geq 1\text{g/kg}$)者，須間隔十一個月後才能注射本品。

任何免疫性球蛋白包括VZIG均不可在注射VARIVAX後二個月內使用，除非其醫療之好處超過注射疫苗的利益。

注射VARIVAX之後宜避免在六週內使用水楊酸類藥品(salicylates)，由於曾有報告指出水痘自然感染之病人併用salicylates後曾發生雷氏症 (Reye Syndrome；請參閱臨床試驗資料，雷氏症)。

目前尚未建立VARIVAX對已受人體免疫缺乏病毒感染，有發生或沒有發生免疫能力抑制現象之小孩及青少年使用上的安全性及有效性資料(請參見禁忌)。

當病人患有任何發燒高於 38.5°C ($>101.3^{\circ}\text{F}$)的急性發熱疾病，可暫緩疫苗接種。然而，輕度發燒本身可能並不足以作為阻止疫苗接種的理由。

施打疫苗的醫護人員必須採取謹慎步驟以有效且安全地使用VARIVAX。

醫護人員必須先詢問病人、父母或監護人，其對前一劑VARIVAX或相似產品注射後之反應為何。

醫護人員須查詢疫苗接種者先前的免疫功能相關病史。

不可直接注射VARIVAX進入血管。

當病人有先天或遺傳性的家族性免疫力不足時，必須等到病人之免疫系統受評估後才能考慮是否注射VARIVAX。

在注射每一劑的VARIVAX時均須使用新的無菌針頭及針筒以避免傳染疾病。

用過的針頭必須適當處理，不可再用。

傳染

根據上市後的使用經驗，疫苗接種者(不論是否出現類似水痘樣發疹)與其他易被感染的健康或高風險者接觸後有罕見的可能性會造成包括散播性疾病之水痘感染案例。曾有未出現水痘樣發疹的母親傳播疫苗病毒給其新生兒的報告。

因此，疫苗注射後六星期內應儘量避免與高感染危險群者過於接近。若無可避免，則必須評估比較因疫苗病毒傳染及野生型水痘感染所可能造成的危險性。下列為高感染危險群：

- 免疫力弱者。
- 無文件證明有水痘病史及曾經感染之實驗室證據的懷孕婦女。
- 無文件證明有水痘病史及曾經感染之實驗室證據母親的新生兒。

病人須注意的事項

醫護人員必須告知病人、父母或監護人使用VARIVAX的好處及危險性。

病人、父母或監護人應被告知若發生任何不良反應必須報告醫護人員。

注射本疫苗後三個月內應避免懷孕。

5.5 其他注意事項

致癌性、遺傳突變、生育力受損

目前尚無評估VARIVAX的可能致癌性、遺傳突變或生育力受損的資料。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前尚未使用VARIVAX於動物的生殖研究，故目前未知懷孕婦女注射VARIVAX是否會對胎兒造成傷害，或影響其生殖能力，因此懷孕婦女不應注射VARIVAX。甚至注射疫苗後三個月內應避免懷孕(請參見禁忌)。

6.2 哺乳

目前尚不確知水痘疫苗病毒是否會分泌至乳汁，而由於已知有些病毒會進入人類乳汁，因此注射VARIVAX的哺乳婦女必需特別注意。

6.4 小兒

目前沒有小於一歲孩童注射本疫苗安全性與有效性的資料，因此不建議12個月以下的孩童注射VARIVAX。

6.5 老年人

VARIVAX臨床試驗所包含大於65歲以上人數太少，不足以顯示老年人接種疫苗後的反應是否與年輕人有異，其他臨床經驗亦無類似報導。

7 交互作用

有關併用免疫球蛋白、水楊酸類製劑及輸血請參考一般注意事項。

與其他疫苗併用時的交互作用

根據臨床研究得知，VARIVAX可與M-M-R II (Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live), diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine adsorbed and Haemophilus influenzae type b conjugate combined vaccine, 或Haemophilus influenzae type b Conjugate (Meningococcal Protein Conjugate) and Hepatitis B (Recombinant) combined vaccine同時使用。若VARIVAX(冷藏)疫苗沒有與M-M-R II同時使用，兩個活性病毒疫苗應間隔1個月接種(請參見臨床試驗資料，與其他疫苗共用的研究)。

從一含有水痘病毒的實驗用產品的有限資料得知，VARIVAX可與DTaP (diphtheria, tetanus, acellular pertussis)及PedvaxHIB [Haemophilus b Conjugate Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate)]一起使用，但必須以不同的針筒分別注射在不同的部位，也可以與OPV (口服小兒麻痺疫苗)一起使用(請參見臨床試驗資料，與其他疫苗共用的研究)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在臨床試驗中有超過11,000位使用VARIVAX的健康孩童、青少年與成人。一般而言，使用經驗當中顯示，VARIVAX的耐受性良好。

在一牽涉914名血清檢驗證實受試前未曾受水痘病毒感染的健康孩童及青少年的雙盲安慰劑控制試驗中，注射VARIVAX者，唯一比安慰劑注射者顯著($P < 0.05$)的不良反應就是在注射部位有痛與紅腫的現象。

1-12歲孩童

兒童一劑接種時程

根據一個以健康孩童為對象，注射單一劑量的VARIVAX後，繼續觀察達42天的臨床試驗顯

示，發生發燒、注射部位不適或發疹的比例報告如下表：

表1 1-12歲兒童注射單一劑量VARIVAX後0-42天發燒、局部反應或疹子(%)

反應	病人追蹤數	發生%	注射後發生最高比例的天數
發燒（口溫高於38.9°C, 102°F）	8824	14.7%	0-42
注射部位不適（疼痛/酸痛、腫漲、及/或紅斑、紅疹、搔癢、血腫、硬塊、僵硬）	8913	19.3%	0-2
注射部位發生類似水痘的疹子 平均發疹顆數	8913	3.4% 2	8-19
全身性發生類似水痘的疹子 平均發疹顆數		3.8% 5	5-26

另外，最常見的不良反應(≥1%)依發生率排列如下：上呼吸道疾病、咳嗽、不安、疲倦、不易入睡、腹瀉、沒有食慾、嘔吐、耳炎、頭痛、抑鬱、腹痛、其它斑疹、噁心、發冷、淋巴腺腫脹、肌痛、下呼吸道疾病、過敏反應(包括過敏性發疹、蕁麻疹)、頸部僵硬、關節痛、搔癢。

有少數兒童注射VARIVAX後發生肺炎的現象，比例小於1%，其與VARIVAX的因果關係尚未建立。

有少數兒童注射VARIVAX後因發燒而引起癲癇，比例低於0.1%，其與VARIVAX的因果關係也尚未建立。

藉由比較635位12至23個月大的美國兒童接種VARIVAX冷藏配方與323位接種原有的VARIVAX冷凍配方，接種後42天內發生的不良反應，顯示冷藏配方的臨床安全性與原配方無差異。最常見的局部反應為疼痛/緊繃/酸痛(佔24.8-28.9%)及紅腫(佔18.4-21.0%)，最常發生的全身性不良反應事件(發生於大於10%接受一次或以上治療的族群，不論是否與接種疫苗相關)為口腔溫度高於攝氏38.9度(華氏102度)的發燒(27.0-29.2%)、上呼吸道感染(26.9-29.7%)、中耳炎(12.0-14.1%)、咳嗽(11.0-15.1%)、流鼻涕(8.7-10.6%)及不安(6.5-11.9%)。有六個發生嚴重副作用的案例，但經確認均與疫苗接種無關。

兒童兩劑接種時程

一項臨床試驗中的981名(981)受試者在3個月內接受了2劑VARIVAX，並在每次給藥後進行了42天的積極隨訪。水痘疫苗的2劑量方案的安全性與1劑量方案的安全性相當。在接種疫苗後的前4天觀察到的注射部位臨床主訴(主要是紅斑和腫脹)的總發生率在施打第二劑以及第一劑的兒童分別為25.4%和21.7%，而在42天的隨訪期內，給第二劑後的全身性臨床主訴的總發生率(66.3%)較給第一劑後的比例(85.8%)低。

13歲以上的青少年與成人

在一些包含健康青少年與成人所作的臨床試驗當中，多數的人接受兩劑VARIVAX的注射，在每劑注射後均觀察長達42天，其發生發燒、注射部位不適、或發疹的情況如下表：

表2 青少年與成人注射VARIVAX後0-42天發燒、局部反應或疹子(%)

反應	病人 追蹤 數	第一劑 注射後 發生率	注射後發 生最高比 例的天數	病人 追蹤 數	第二劑 注射後 發生率	注射後發 生最高比 例的天數
發燒 (口溫高於37.8°C, 100°F)	1584	10.2%	14-27	956	9.5%	0-42
注射部位不適 (酸痛、紅斑、腫漲、紅疹、搔癢、灼熱感、出血、硬塊、僵硬)	1606	24.4%	0-2	955	32.5%	0-2
注射部位發生類似水痘的疹子 平均發疹顆數	1606	3.1% 2	6-20	955	1% 2	0-6
全身性發生類似水痘的疹子 平均發疹顆數	1606	5.5% 5	7-21	955	0.9% 5.5	0-23

另外，最常見的不良反應($\geq 1\%$)依發生的機率排列如下：上呼吸道疾病、頭痛、疲倦、咳嗽、肌痛、不易入睡、噁心、不適、腹瀉、頸部僵直、不安、淋巴腺疾病、發冷、腹痛、食慾不振、關節炎、耳炎、搔癢、嘔吐、其他部位發疹、下呼吸道疾病、過敏反應(包括過敏性發疹、蕁麻疹)。

和其他疫苗相似，廣泛的使用疫苗有可能出現在臨床試驗中未觀察到的副作用。

8.3 上市後經驗

以下是VARIVAX上市後，曾被報告的其他不良反應。由於這些反應來自不確定人數的自願性通報，無法確實地估算其發生頻率或建立與疫苗曝露之因果相關性：

全身性現象

過敏性反應(包括過敏性休克)與其他相關的現象，例如血管神經性水腫、面部水腫以及末梢水腫，有過敏病史或無過敏病史的個體發生過敏性反應。

眼睛疾患:

壞死性視網膜炎(僅免疫力弱者曾有報告)。

胃腸疾患:

噁心、嘔吐。

血液及淋巴系統

再生不良性貧血、血小板減少症(包括特發性血小板低下性紫斑症)。

感染與寄生蟲疾病

水痘(疫苗株)。

神經/精神系統

腦炎[†]、腦血管病變、橫向脊髓炎、Guillain-Barre氏症候群、顏面神經麻痺(Bell's Palsy)、運動失調、發熱性與非發熱性的癲癇、無菌性腦膜炎、腦膜炎[†]、暈眩、感覺異常、易怒。

呼吸系統

咽炎、肺炎(感染性/非感染)、上呼吸道感染。

皮膚

Stevens-Johnson Syndrome、多形性紅斑、Henoch-Schönlein Purpura，包括蜂窩織炎等皮膚及軟組織的二度細菌感染，帶狀疱疹[†]。

[†]在免疫力弱或免疫力功能正常者曾有因野生型水痘或疫苗株水痘導致之案例

9 過量

目前尚無資訊

10 藥理特性

由帶狀水痘病毒(varicella-zoster virus, VZV)所造成的水痘在兒童，青少年與成人間十分容易傳染。這種疾病通常會造成70%被感染的個體產生300-500顆的丘疹及/或水泡，同時通常都伴隨著發燒(口溫等於或高於37.8°C, 100°F)。1980到1994年間，全美國每年平均約有350萬人被水痘所感染，其中以5-9歲的小孩最容易被感染。在VARIVAX上市前，1-9歲的兒童平均每年的水痘罹患率為全人口的8.3-9.1%。有87%未接種疫苗的健康小孩與家族成員接觸後會被感染。雖然一般而言水痘是良性、自限性的疾病，但也有可能伴隨著嚴重的併發症(例如：細菌過度感染、肺炎、腦炎、Reye Syndrome)，和/或甚至死亡。

10.1 作用機轉

目前尚無資訊

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

VARIVAX臨床效果的評估

兒童的臨床數據

兒童一劑接種時程

從含有1,000-17,000 PFU注射劑量的VARIVAX綜合臨床試驗中發現，大部份接受過VARIVAX注射的小孩，當曝露於野生型水痘病毒時，能完全抵抗病毒的侵襲，或只是發生輕微的感染症狀(臨床描述如後所述)。

VARIVAX的保護作用是用三個不同方法評估：1)比較注射疫苗後與沒有疫苗時的水痘發生率。2)評估曝露於家庭感染後疫苗之保護效果。3)以安慰劑作為對照的雙盲臨床試驗評估。

早期的臨床試驗中，共有4240個1-12歲小孩接受一劑1,000-1,625 PFU活性減毒病毒的VARIVAX，並在接受注射後繼續追蹤至九年。這些孩童在不同的臨床試驗、不同的研究地點，其水痘罹患率有所不同，而且這些罹患的病例大部分是以被動詢問的方式報告出來的。觀察結果發現接受過疫苗注射的孩童中，每年約有0.3%-3.8%會被水痘病毒感染，這樣的病例我們稱為突破性病例(breakthrough case)。與同時期易受感染的年齡層之水痘預期罹患率比較，此結果顯示接種疫苗可降低約83%(95%信賴區間為82-84%)。而在突破性病例當中，大部份的水痘發病都是輕微的(平均全身不超過50顆水痘發疹)。在一個臨床試驗結果中顯示，突破性病例當中有47%(27/58)的全身發疹數低於50顆，而未注射疫苗的小孩只有8%(7/92)發疹數低於50顆；突破性病例中有7%(4/58)發疹數目

多於300顆，而未注射疫苗的小孩有50%(46/92)多於300顆的發疹數。

一項早期的臨床試驗，接受疫苗接種後繼續追蹤至九年的試驗者中，有179位曾於居家環境接觸過水痘。這些小孩中，有84% (150/179)未被報告感染了水痘，其他16% (29/179)被報告感染了輕微型水痘(其中發疹數低於50顆者佔38% [11/29]；沒有發疹數多於300顆的)。注射疫苗後的效力，比預期的87%未接種疫苗的小孩會於居家環境接觸狀況下被感染的案例數降低了81%。

稍後的一項臨床實驗中，共有1,114位1-12歲的小孩接受每劑2,900-9,000 PFU活性減毒病毒的水痘疫苗，注射一劑後經過10年的追蹤，發現每年只有0.2-2.3%的突破性病例。與同時期易受感染者經年齡調整後的水痘發生率期望值相比較，此結果顯示接種疫苗後的效果估計值為94% (95%信賴區間為93-96%)。在這些突破性病例中，主要發生的都是平均全身不超過50顆水痘發疹數的輕微病症。至於這些突破性病例的嚴重程度，例如發疹的數目、最高體溫等，並不會隨著注射後的時間而變嚴重。

另一項早期的臨床試驗，接受疫苗接種後繼續追蹤至10年的試驗者中，有95位曾於家裡接觸未施打過疫苗的水痘病人。這些小孩中，有92% (87/95)未被報告感染了水痘，其他8% (8/95)被報告感染了輕微型水痘(發疹數均低於50顆，觀察值範圍係10至34顆)。以歷年來顯示之未接種疫苗的小孩與家族成員接觸後的感染率為87%為基準，則注射疫苗後的效果估計值為90%(95%CI：82%至96%)。雖然目前沒有以現有冷藏配方之疫苗與安慰劑作為對照的臨床試驗，但曾以每劑含17,000 PFU劑量的舊配方與安慰劑為對照組進行的試驗。此臨床試驗結果顯示，單劑的VARIVAX在兩年期間已預防96-100%的孩童感染水痘。這個試驗收錄了1-14歲的健康孩童，491位注射VARIVAX，465位注射安慰劑。試驗的第一年，注射安慰劑的孩童有8.5%感染了水痘；而注射疫苗的小孩則完全沒有被水痘感染，因此就第一期的水痘季節而言，水痘疫苗的保護力達100%。到了第二年，僅有部份的孩童願意讓試驗保持在雙盲的狀況，所以可用於統計的人數減少了，其中163位在疫苗這一組，161位在安慰劑組。這樣的第二年結果顯示，疫苗的保護效果達到96%。

兒童兩劑接種時程

在一項臨床試驗中，共有2216位12個月大至12歲且無水痘病史的兒童於隨機分組後分別接種1劑VARIVAX (n=1114)或間隔3個月接種2劑VARIVAX (n=1102)。受試者於接種疫苗後以年為基礎接受10年的主動追蹤，確認是否發生水痘、任何類似水痘的疾病或帶狀皰疹，以及是否暴露於水痘或帶狀皰疹。連續9年，每年評估一次VZV抗體的持續性。在接種1劑或2劑疫苗的受試者中，通報發生水痘的病例大部份皆為輕度病例。10年觀察期間的估計疫苗預防效果為94% (1劑)與98% (2劑) (p<0.001)。這表示，在10年觀察期間，接種2劑之兒童於接種疫苗>42天後發生水痘的風險較接種1劑的兒童低3.4倍(分別為2.2%與7.5%)。

目前並沒有足夠的統計數字顯示VARIVAX在孩童身上，對水痘所引起併發症(例如：腦炎、肝炎、肺炎)的減低效果。

青春期及成年人的臨床資料

一項早期的臨床試驗中，總計有796位青少年及成人在接受兩劑的905-1230 PFU活性減毒病毒的VARIVAX，並在注射後接受追蹤至六年。在接受兩劑疫苗42天之後，共計有50例就診的水痘病人被通報。根據通報案例統計，接種疫苗後又罹患水痘的年發生率為低於0.1%至1.9%。每年平均的最多水痘發疹總數為15至42顆。

雖然目前沒有針對青春期及成年人進行作安慰劑對照的試驗，疫苗效果的評估仍以根據注射兩劑VARIVAX(間隔4或8週)後，計算曝露於有水痘感染病人的居家環境中個案的感染率。在早期臨床試驗中，針對部分受試者接種疫苗後併經過長達六年的追蹤觀察發現，有76位接種疫苗後於居家環境中接觸過水痘，其中83% (63/76) 未被報告感染了水痘，其他17% (13/76)被報告感染了輕微型水痘，這13位突破性水痘感染者，有62% (8/13) 發疹數低於50顆，沒有發疹數大於75顆的報告案例。目前沒有資料顯示未經疫苗注射的成人，若單次曝露於水痘的居家環境中會有多少的感染率；但以過去未經疫苗注射的孩童曝露在有感染的孩童的居家環境中會有87%的感染率看來，這個疫苗可以降低

約80%的感染率。

稍後進行的臨床試驗中，總計220位青少年及成人在接受兩劑的3315-9000 PFU活性減毒病毒的VARIVAX，並在注射後接受追蹤至六年。在接受兩劑疫苗42天之後，計有3例就診的水痘病人被通報，其中兩例發疹數低於50顆，沒有報告案例發疹數大於75顆的。接種疫苗後又罹患水痘的年發生率為0%至1.2%。這些試驗中，部分於疫苗接種後接受持續追蹤達五年的受試者，有16位曾於居家環境裡接觸過未曾接種過疫苗且罹患野生型水痘的病人，這些人當中，沒有感染水痘的案例被通報。目前也沒有足夠的資料以評估VARIVAX可預防多少成人因水痘而引起的嚴重併發症(例如：腦炎、肝炎、肺炎)，及對於孕婦影響的報告(先天水痘症狀)。

VARIVAX的免疫生成力

從採用幾個不同劑量的VARIVAX臨床試驗中(每劑含1,000至50,000 PFU的減毒病毒)證實VARIVAX對於大部份12個月大到55歲的健康受試者都能產生可偵測到的免疫反應，而且一般而言健康人對VARIVAX的耐受性良好。

兒童一劑接種時程

血清轉換(seroconversion)的定義為任何可檢出之VZV抗體的光學密度(OD)截點值達到約相當於0.6醣蛋白酵素免疫吸附分析(gpELISA)單位/毫升的下限值。gpELISA是一種在市面上尚無法購得的高敏感度檢測法。6,889位年齡介於12個月到12歲的小孩接受疫苗注射後有97%可在注射後4-6週確認出血清轉換。VZV抗體效價高於或等於5 gpELISA/mL時，比低於5 gpELISA/mL有更高抵抗水痘感染的的能力。而注射一劑1,000-17,000 PFU的疫苗後，大約76%的小孩其抗體值高於或等於5gpELISA/mL。

一項在美國執行的雙盲、隨機的多中心試驗，以12至23個月大，並同時接種M-M-R II (Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live)的兒童，進行VARIVAX冷藏配方(每劑6550 PFU，n=320及每劑28,400 PFU，n=315)與原先冷凍配方產品(每劑9189 PFU，n=323)免疫生成力的比較。根據試驗設計分析(per-protocol analysis)所有在接種疫苗前水痘抗體效價小於1.25 gpELISA的受試者(各組人數為267至276)，於接種疫苗6週後的抗體指數 ≥ 5 gpELISA抗體反應受試者比率，三組結果分別為93.3%、93.8%及95.1%。

兒童兩劑接種時程

在一項多中心試驗中，有2216位12個月大到12歲的健康兒童分別接種1劑VARIVAX或間隔3個月接種2劑。免疫生成性方面的結果如表三所示。

表三12個月大到12歲且原先為血清陰性的兒童接種第1劑6週後及接種第2劑6週後的VZV抗體反應(間隔3個月接種2劑疫苗)

	VARIVAX 1劑接種時程 (N=1114)	VARIVAX 2劑接種時程(間隔3個月) (N=1102)	
	接種疫苗6週 後 (n=892)	接種的1劑6週 後 (n=851)	接種的2劑6週 後 (n=769)
血清轉換率	98.9%	99.5%	99.9%
VZV抗體效價 ≥ 5 gpELISA單位/毫升的受試者比例	84.9%	87.3%	99.5%
幾何平均效價，gpELISA單位/毫升(95% CI)	12.0 (11.2, 12.8)	12.8 (11.9, 13.7)	141.5 (132.3, 151.3)

N=接種疫苗的受試者人數。

n=納入免疫生成性分析的受試者人數。

這項研究及其他於施打第1劑VARIVAX 3至6年後施打第2劑之研究的結果都顯示，第2劑可明顯升高VZV抗體。間隔3至6年接種2劑後的VZV抗體濃度和間隔3個月接種2劑所獲得的結果大致相當。

青少年及成人兩劑接種時程

在一個包含數個醫學中心的試驗中，收錄年齡大於或等於13歲之青春期及成年人，注射兩劑間隔4-8週的水痘疫苗後，539位中有75%在注射第一劑後四週就測得抗體，479位中有99%在注射第二劑後四週測得抗體。兩劑間隔八週所測得的平均抗體值，比間隔四週的抗體值要高。在另外一個對青春期及成年人所作的試驗結果顯示，注射間隔八週的兩劑VARIVAX後，142位中有94%的人於第一劑注射完6週後可測得抗體，而122位中有99%的人於第二劑注射完6週後有抗體。

VARIVAX亦可引發細胞性(cell-mediated)的免疫反應。就預防水痘而言，體液免疫(humoral immunity)及細胞性免疫(cell-mediated immunity)之相對貢獻目前還不明瞭。

免疫力的持久性

兒童一劑接種時程

於注射一劑疫苗之健康孩童之臨床試驗顯示，第一年有99.0% (3886/3926)的孩童測得到水痘病毒抗體；第二年有99.3% (1555/1566)；第三年有98.6% (1106/1122)；第四年有99.4% (1168/1175)；第五年有99.2% (737/743)；第六年有100% (142/142)；第七年有97.4% (38/39)；第八年有100% (34/34)；第十年有100% (16/16)。

兒童兩劑接種時程

在接種1劑VARIVAX的受試者中，9年追蹤期間的幾何平均效價(GMTs)及VZV抗體效價 ≥ 5 gpELISA單位/毫升的受試者比例通常都會升高。2劑接種者中的GMTs與VZV抗體效價 ≥ 5 gpELISA單位/毫升的受試者比例在第1年追蹤期間都要高於1劑接種者，之後則大致相當。在第9年時，兩種接種時程的累計VZV抗體存留率都維持相當高的程度(1劑組為99.0%，2劑組為98.8%)。

青少年及成人兩劑接種時程

一項臨床試驗中，以健康的青少年或成人在接種兩劑疫苗後一年，有97.9%(568/580)測到水痘病毒抗體；第二年有97.1% (34/35)；第三年有100% (144/144)；第四年有97.0% (98/101)；第五年有97.4% (76/78)；第六年有100% (34/34)。

若注射疫苗後又曝露於水痘流行區，會使抗體值提高，這些結果說明，注射疫苗後，抗體在體內顯然能維持較久的時間。若只以VARIVAX注射而不經由水痘流行區的曝露，則保護能力能維持多久尚無法得知。VARIVAX可引發體液免疫及細胞性免疫兩種反應，其對預防水痘的相對貢獻目前尚無法得知。

接種VARIVAX (冷藏) 疫苗可能無法保護所有健康、易感的兒童、青少年和成人。

傳染

在一個以居家環境狀態來評估疫苗病毒傳染情形且以安慰劑對照的臨床試驗中(於疫苗接種後8週期間)，416位接受安慰劑者與445位接受疫苗接種者居家環境接觸後，416位安慰劑中有三位罹患水痘，同時測得抗體；九位有類似水痘的發疹情形卻沒有測到抗體；六位測到抗體但沒有發疹。

若水痘疫苗病毒引起傳染，其發生率非常的低，甚至很可能無法感覺到臨床症狀。前面所舉出的例子可能是外在感染野生型水痘病毒或由感染率很低的疫苗病毒所引起的。上市後經驗顯示，疫苗接種者(不論是否出現類似水痘樣發疹)與其他易被感染的健康或高風險者接觸後有罕見的可能性會造成包括散播性疾病之水痘感染案例(請參閱警語及注意事項，傳染)。

帶狀疱疹

臨床試驗中總共有9,454位12個月到12歲的健康孩童及1,648位13歲以上的青少年及成年人注射過水痘疫苗(Oka/Merck)。而在42,556人年次追蹤試驗中，有8個帶狀疱疹的案例，因此推算每

100,000人年次中有18.8例會發生。此報告的完全性尚未被確認。在青年及成人部份，其中5,410人年次的追蹤中只有一例發生帶狀疱疹，因此推算每100,000人年次有18.5個病例發生的可能。所有的九個病例都是輕微且無後遺症。其中兩例(成人及兒童各一例)從其水疱所培養出的病毒經核酸限制內切酶分析鑑定是野生型的水痘帶狀病毒。VARIVAX對於帶狀疱疹發生的長期效應目前還無法得知，尤其是那些曝露於天野生型痘病毒的疫苗接種者。

在注射疫苗過的兒童所發生的帶狀疱疹比例不會高於由族群研究中被野生型水痘病毒感染的健康兒童的比例。而感染過野生型水痘的成人往後罹患帶狀疱疹的比例比孩童多。

雷氏症(Reye Syndrome)

雷氏症曾發生於野生型水痘感染後的小孩及青少年，其中大部分有接受過salicylates治療，在美國，於健康孩童及青少年所作的臨床試驗中，建議接受水痘疫苗注射者，六週內不要接受salicylates的治療。而在這幾個VARIVAX的臨床試驗中，都沒有雷氏症的發現。

與其他疫苗共用的研究

在一包括於牽涉1,080位12-36個月大孩童的綜合臨床試驗中，653位孩童同時於不同部位注射VARIVAX及M-M-R II；427位孩童則以六週的間隔分別注射這兩種疫苗。接種疫苗後約六週依每一種疫苗的個別的病毒成份而言，其血清轉換率及抗體產生的情形，兩種注射方式並無造成任何的不同結果。不良反應的情形亦類似(請參閱警語及**注意事項**，**藥物交互作用**，**與其他疫苗併用**)。

在另一個牽涉318位12-42個月大孩童的臨床試驗中，160位孩童接受一種研究性疫苗(此疫苗的處方內併有麻疹、腮腺炎、德國麻疹及水痘於同一支針筒)，同時接受DTaP(白喉、破傷風、非細胞性百日咳)及OPV(口服小兒麻痺病毒疫苗)的追加注射；另外144位孩童則同時注射M-M-R II及DTaP，OPV的追加注射後六週再注射VARIVAX。六週後，麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘病毒的血清轉換率，及疫苗接受者加強白喉、破傷風、百日咳、小兒麻痺抗體的百分比，兩組是相當的。但就水痘抗體而言，同時注射含有水痘病毒成份的研究性疫苗及DTaP的疫苗所產生的抗體值較低。副作用方面兩組沒有差異。

在另一項涉及307位12-18個月大的小孩的臨床試驗中，150位接受一種研究性疫苗(此疫苗的處方有水痘、麻疹、腮腺炎及德國麻疹混合於同一支針筒)，同時接受PedvaxHIB® [Haemophilus b Conjugate Vaccine (Meningococcal Protein Conjugate)]的追加注射，而另外130位接受M-M-R II 及一劑PedvaxHIB®之後六星期再接受注射VARIVAX一劑。注射後六週，麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘等疫苗的血清轉換率及PedvaxHIB® 的抗體產生值兩組之間沒有差異，但就水痘抗體而言，同時給予含有水痘病毒成份的研究性疫苗及PedvaxHIB®時之抗體產生值較低。兩組於副作用方面之間，無臨床上有意義的差異。

一項包含609位12至23個月大兒童的臨床試驗中，有305位於不同部位同時接種VARIVAX, M-M-R II 及Haemophilus influenzae type b, diphtheria, tetanus, and pertussis combined vaccine，其他304位接受M-M-R II及一劑 Haemophilus influenzae type b, diphtheria, tetanus, and pertussis combined vaccine之後六星期再接受注射VARIVAX一劑。注射六週後，兩組間麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘等疫苗的血清轉換率沒有差異，兩組間除水痘外其他所有抗原的抗體產生值也沒有差異，水痘的抗體產生值於同時接種組較隔六週再接種組低，但仍在以往單獨接種VARIVAX臨床經驗所觀察到的抗體產生值範圍內。注射一年後，兩組間麻疹、腮腺炎、德國麻疹、水痘及b型流行性感嗜血桿菌的抗體產生值均無差異。無論是同時或間隔六週於不同部位接種，前述三種疫苗都呈現良好的耐受性，且臨床上顯示的反應速率也沒有顯著差異。

一項包含822位12至15個月大兒童的臨床試驗中，有410位於不同部位同時接種Haemophilus influenzae type b Conjugate (Meningococcal Protein Conjugate)及Hepatitis B (Recombinant) combined vaccine, M-M-R II及varicella vaccine (Oka/Merck)，其他412位接種Haemophilus influenzae type b Conjugate (Meningococcal Protein Conjugate)及Hepatitis B (Recombinant) combined vaccine六星期後再接種M-M-R II及varicella vaccine (Oka/Merck)。注射六週後，同時

接種Haemophilus influenzae type b Conjugate (Meningococcal Protein Conjugate)及Hepatitis B (Recombinant) combined vaccine, M-M-R II及varicella vaccine (Oka/Merck)或接種Haemophilus influenzae type b Conjugate (Meningococcal Protein Conjugate)及Hepatitis B (Recombinant) combined vaccine六星期後再接種M-M-R II及varicella vaccine (Oka/Merck)兩組間對所有接種抗原的免疫反應沒有差異。無論是同時或間隔六週於不同部位接種，前述三種疫苗都呈現良好的耐受性，且臨床上顯示的反應速率也沒有顯著差異。

VARIVAX冷藏配方建議以皮下方式注射，雖然臨床試驗期間有些小孩以肌肉注射，其血清轉換率與皮下注射是類似的。但以肌肉注射所產生的抗體持久性及藥效尚未被確認。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

VARIVAX的包裝為：

1. 單劑量瓶裝冷凍乾燥疫苗附1支裝稀釋液。或
2. 單劑量瓶裝冷凍乾燥疫苗；10支裝稀釋液。或
3. 10支單劑量冷凍乾燥疫苗；10支裝稀釋液。

13.2 效期

此疫苗在與稀釋液混合前須冷藏存放在2-8°C (36-46°F)或更低溫下，於該溫度下之有效期限為24個月。

本疫苗也可儲存於冷凍庫，一旦移至冷藏庫，**本疫苗即不應再次冷凍。**

本疫苗與稀釋液混合後，須於30分鐘內使用完，否則應予以丟棄。

13.3 儲存條件

為確保無效價的減損，本疫苗於運送過程必須保存在2-8°C (36-46°F)或更低溫下，但不低於-50°C (-58°F)。使用乾冰可能使VARIVAX低於-50°C (-58°F)。

安定性

VARIVAX與稀釋液混合後置於室溫下(20-25°C, 68-77°F) 30分鐘以內，至少含有將近1,350 PFU的效價。

13.4 儲存注意事項

疫苗

在與稀釋液混合前，本疫苗須避光儲存。

稀釋液

稀釋液須另外儲存於室溫下(20-25°C, 68-77°F)或冰箱冷藏室。

15 其他

版本

WRM-S-WPC-V210-I-ref-022022

MSD-000024749-TW-20221004

製造廠

MERCK SHARP & DOHME LLC 770 SUMNEYTOWN PIKE, WEST POINT, PA 19486 U.S.A.

Merck Sharp & Dohme LLC 5325 Old Oxford Road, Durham, North Carolina, U.S. 27712

MERCK SHARP & DOHME B.V. WAARDERWEG 39,2031 BN,HAARLEM,THE NETHERLANDS

JUBILANT HOLLISTERSTIER LLC 3525 NORTH REGAL STREET SPOKANE, WA 99207, USA

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