

109.9.14 伏痘敏® 活性水痘疫苗

VARIVAX®

[Varicella Virus Vaccine Live (Oka/Merck)]

冷藏配方

Refrigerator-stable formulation

WPC-RCN000011848-TWN-20200831
S-WPC-V210-I-ref-122019

衛署簡便輸字第 000480 號
本藥須由醫師處方使用

說明

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)以去除了某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。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、大約 18 mg 的 sucrose、8.9 mg 的水解 gelatin、3.6 mg 的 urea、2.3 mg 的 sodium chloride、0.36 mg 的 monosodium L-glutamate、0.33 mg 的 sodium phosphate dibasic、57 mcg 的 potassium phosphate monobasic、57 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。

疫苗

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)或更低溫度下，但不低於 -50°C (-58°F)。使用乾冰可能使 VARIVAX 低於 -50°C (-58°F)。

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

在與稀釋液混合前，本疫苗須避光儲存。

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。

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。

臨床藥理學

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。

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%。

稍後的一項臨床試驗中，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；但過去未經疫苗注射的兒童曝露在有感染的兒童的居家環境中會有 87% 的感染率來看，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 糖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一所示。

表一

12個月大至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確。

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 抗體存留率都維持極高的程度(1 劑組為 99.0%，2 劑組為 98.8%)。

相當

青少年及成人兩劑接種時程

修正處請自行訂正後刊印

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)從其水痘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。

適應症

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。

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。

伴有發燒的呼吸系統疾病或其他急性活動性發燒感染。

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(請參閱注意事項：懷孕)。

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(≥1g/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；請參閱臨床藥理學中之雷氏症)。

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(請參見禁忌症)。

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要避免懷孕。



藥品交互作用

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 (請參見臨床藥理學，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 (請參見臨床藥理學，其他疫苗的研究)。

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。

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)。

哺乳婦女

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。

老年人使用

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不同，其他臨床經驗亦無類似報導。

幼兒使用

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。

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：

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)	8924	14.7%	0-42
注射部位不適 (疼痛/酸痛、腫脹、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 平均發疹類數	8913	3.4% 2	8-19
全身性發生類似水痘的疹子 平均發疹類數	8913	3.8% 5	5-26

另外，不論發生的原因，最常見的不良反應 ($\geq 1\%$)，依發生率排列如下：上呼吸道疾病、咳嗽、不安/神經緊張、疲倦、不易入睡、腹瀉、沒有食慾、嘔吐、耳炎、尿布疹/接觸性發疹、頭痛、長牙齒、抑鬱、腹痛、其它斑疹、噁心、眼部不適、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、粟粒疹/灼熱、關節痛、溼疹/皮膚乾燥/皮膚炎、便秘、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：

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、腫脹、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 平均發疹類數	1606	3.1% 2	6-20	955	1% 2	0-6
全身性發生類似水痘的疹子 平均發疹類數	1606	5.5% 5	7-21	955	0.9% 5.5	0-23

另外，不論發生的原因，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、頸部僵硬、不安/神經緊張、淋巴腺疾病、發冷、眼睛不適、腹痛、食慾不振、關節炎、耳炎、搔癢、嘔吐、其他部位發疹、便秘、下呼吸道疾病、過敏反應 (包括過敏性發疹、蕁麻疹)、接觸性發疹、感冒/口角痛。

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。

在不考慮病因的情況下，以下是 VARIVAX 上市後，曾被報告的其他不良反應：

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，包括小膿疱疹及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

劑量與使用方法

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(請參見臨床藥理學)。

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。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。

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。

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。

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。

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。

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。

儲存

疫苗

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)或更低溫度下，但不低於 -50°C (-58°F)。使用乾冰可能使 VARIVAX 低於 -50°C (-58°F)。

此疫苗在與稀釋液混合前須冷藏存放在 2-8°C (36-46°F)或更低溫度下，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。

在與稀釋液混合前，本疫苗須避光儲存。

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。

稀釋液

稀釋液須另外儲存於 20-25°C (68-77°F)的室溫下或冷藏。

原料藥及成品製造廠：(1) Merck Sharp & Dohme Corp.

(2) Merck Sharp & Dohme Corp.

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

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

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

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載

