





目前尚未針對已接種基礎系列加上追加劑的嬰兒，或接種單劑的較大兒童評估過接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後所產生之抗體的長期持續性。自沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗於2000年問世以來，肺炎鏈球菌疾病的監視資料始終未顯示嬰兒接種沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗後所產生的免疫力會隨時間而減弱。

**皮下注射後的免疫反應**

有一項非比較性的研究曾針對185名健康的日本嬰幼兒評估以皮下注射之方式接種4劑(分別於2、4、6及12-15個月大時施打)沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的結果。此項研究顯示，其免疫生成性都和肌肉注射研究中的觀察結果大致相當。安全性方面，以皮下注射方式接種，較肌肉注射方式易產生注射部位之局部反應，包括紅斑及硬塊/腫脹。

**沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的免疫保護效果**

目前已有二項大型臨床隨機對照研究分別證實了沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的免疫療效，分別是在美國北加州地區(Northern California Kaiser Permanente；NCKP)進行的侵入性疾病療效試驗與由芬蘭國家公共健康研究中心執行的中耳炎防治計畫(Finnish Otitis Media trial；FinOM)；在這二項臨床試驗中，受試的嬰幼兒分別隨機給予沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗或對照性疫苗(NCKP為C型腦膜炎雙球菌結合型疫苗[meningococcal serogroup C CRM-conjugate vaccine]，FinOM為B型肝炎疫苗)，受試嬰兒分別於2個月、4個月與6個月大時接受免疫接種疫苗注射，並於12-15個月大時給予免疫加強劑量，並分別比較各組對於肺炎鏈球菌侵入性引起的疾病、肺炎及中耳炎等疾病的保護效果；研究結果摘要如表二。

<b>表二：沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的保護效果摘要<sup>1</sup></b>			
試驗	N	VE <sup>2</sup>	95% CI
NCKP：疫苗血清型IPD <sup>3</sup>	30,258	97%	85, 100
NCKP：併有胸部X光檢查異常的臨床肺炎	23,746	35%	4, 56
NCKP：急性中耳炎(AOM) <sup>4</sup>	23,746		
所有事件		7%	4, 10
復發性AOM (6個月內發病3次，或1年內發病4次)		9%	3, 15
復發性AOM (6個月內發病5次，或1年內發病6次)		23%	7, 36
鼓膜切開放置通氣管		20%	2, 35
FinOM：AOM	1,662		
所有事件		6%	-4, 16
各種肺炎鏈球菌所引起的AOM		34%	21, 45
疫苗血清型AOM		57%	44, 67

<sup>1</sup>依計劃書分析

<sup>2</sup>疫苗保護效果

<sup>3</sup>1995年10月至1999年4月20日

<sup>4</sup>1995年10月至1998年4月30日

**沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的療效**

針對沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗評估三劑和兩劑基礎劑接種計劃(並皆施打追加劑)對肺炎鏈球菌疾病的預防效果摘要(包括直接與間接的效果)如下(表三)。在廣泛使用沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之後，IPD的發生率即不斷明顯降低。在某些國家，由沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗未涵蓋之血清型(如1、7F與19A)所引起之IPD病例的發生率有升高的現象。

之後也會針對沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗繼續進行追蹤監視，只要各個國家更新他們的監視資料，此表中的資訊也會不斷更新。

研究小組曾在英國利用篩選法評估於1歲前接種2劑後對個別血清型的預防效果；對血清型6B與23F的預防效果分別為66% (-29, 91%)與100% (25, 100%)。

<b>表三：沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗對肺炎鏈球菌所引起之侵入性疾病的預防效果摘要</b>			
<b>國家(開始年度)</b>	<b>建議接種時程</b>	<b>疾病減少率(%)</b>	<b>95% CI</b>
英國(英格蘭與威爾斯) <sup>1</sup> (2006)	2、4、+13個月	<b>疫苗血清型：</b> 1歲前接種2劑：85%	49, 95%
美國(2000)<5歲的兒童 <sup>2</sup>	2、4、6、+12-15個月	疫苗血清型：98% 所有血清型：77%	97, 99% 73, 79%

≥65歲的老年人 <sup>3</sup>		疫苗血清型：76% 所有血清型：38%	NA NA
加拿大(魁北克) <sup>4</sup> (2004)	2、4、+12個月	所有血清型：73% <b>疫苗血清型：</b> 2劑嬰兒系列：99% 完整接種時程：100%	NA 92, 100% 82, 100%

<sup>1</sup><2歲的兒童。於2008年6月統計疫苗預防效果(Bromme分析法)。

<sup>2</sup>2005年的數據。

<sup>3</sup>2004年的數據。

<sup>4</sup><5歲的兒童。2005年1月至2007年12月。目前尚無常規2+1接種時程之完整預防效果的相關資料。

美國國家常規疫苗接種計畫中，沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的三劑免疫接種與一劑免疫加強劑量(3+1)對急性中耳炎與肺炎的防治已見成效。在一項大型的美國保險回顧性評估報告中，2歲以下嬰幼兒的急性中耳炎門診數較沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗上市前降低了42.7% (95% CI：42.4-43.1%)，急性中耳炎處方率減少41.9% (2004年vs 1997-1999年)。一個相似的分析中發現，對於2歲以下嬰幼兒對所有肺炎造成的住院及門診較沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗上市前(2004年vs 1997-1999年)分別降低52.4%及41.1%，其中確定診斷為肺炎鏈球菌性肺炎造成的住院及門診分別降低57.6%及46.9%。雖然直接因果關係無法從觀察性分析中直接推論，但是這項發現肯定了沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗接種計畫對於防治嬰幼兒黏膜疾病(急性中耳炎與肺炎)的重要性。

**沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的其他免疫保護療效：合併有鑲狀血球疾病的兒童**

一項在多家醫學中心進行的開放性臨床試驗中，共有49位合併有鑲狀血球疾病的嬰兒接受沛兒<sup>®</sup>肺炎鏈球菌七價結合型疫苗預防注射(出生2個月後，每隔一個月接種一劑；共接種三劑)，其中46位嬰兒在出生15-18個月時並接受23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的免疫加強劑量。在完成三劑基礎疫苗接種後，有95.6%受試者體內的7種血清型肺炎鏈球菌抗體濃度均達到0.35 µg/ml以上，且在接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗後，這7種血清型肺炎鏈球菌抗體濃度亦有顯著增加的情形，顯示這群嬰幼兒的免疫記憶已完整建立。

**50歲(含)以上之成人的免疫生成性研究**

就成人而言，和保護作用有關之血清型特异性肺炎鏈球菌多醣體IgG結合抗體濃度的抗體閾值(threshold)目前尚未確立。所有的樞紐性臨床試驗都是採用一種具血清型特异性的調理素吞噬作用分析(OPA)做為替代指標，藉以評估對侵入性肺炎鏈球菌疾病與肺炎的可能預防效果。針對每次接種疫苗1個月後所測得的OPA幾何平均效價(GMTs)進行計算。OPA效價的表示方式為可使肺炎鏈球菌存活率降低至少50%之最高血清稀釋倍數的倒數。

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之樞紐性試驗的設計目的是為了證實在接受疫苗一個月後，13種血清型所誘發的功能性OPA抗體反應不劣於已核准之23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗中的12種相同血清型[1、3、4、5、6B、7F、9V、14、18C、19A、19F、23F]，有些血清型的表現甚至更為優越。血清型6A (沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗特有的血清型)所誘發之反應的評估標準則為特定的OPA效價是否較接種疫苗前升高4倍以上。曾在歐洲及美國進行過5項針對不同年齡群(50-95歲)評估沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之免疫生成性的臨床研究。沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的臨床研究目前可提供50歲(含)以上之成人的免疫生成性資料，包括65歲(含)以上且在進入研究的5年前曾接種過一劑(含)以上之23價多醣體疫苗的成人。各項研究都包含健康成人與免疫功能正常但患有已知會令患者容易發生肺炎鏈球菌感染之穩定潛在疾病(如慢性心血管疾病、慢性肺病(包括氣喘)、腎臟疾病與糖尿病、慢性肝臟疾病(包括酒精性肝臟病變))的成人，以及併有危險因子(如抽菸與酒精濫用)的成人。沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗在50歲(含)以上之成人(包括先前曾接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人)中的免疫生成性與安全性已經獲得證實。

**先前未曾接種23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人**

在一項針對60-64歲之成人所進行的直接比較試驗中，受試者分別接種一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或23價多醣體疫苗。在同一項研究中，有另外一組50-59歲的成人接種了單一劑的沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。

表四即為60-64歲成人接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或23價多醣體疫苗的成人，以及50-59歲成人接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗在接受疫苗1個月後之OPA GMTs的比較結果。

<b>表四：60-64歲成人接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或23價多醣體疫苗(PPSV23)及50-59歲成人接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的OPA GMTs<sup>a,b,c</sup></b>									
	沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗	沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗	PPSV23	沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗50-59歲相較於60-64歲	沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗	PPSV2360-64歲			
	50-59歲 N=350-384	60-64歲 N=359-404	60-64歲 N=367-402						
血清型	GMT	GMT	GMT	GM Ratio (95% CI)	GM Ratio (95% CI)				
1	200	146	104	1.4 (1.08, 1.73)	1.4 (1.10, 1.78)				
3	91	93	85	1.0 (0.81, 1.19)	1.1 (0.90, 1.32)				
4	2833	2062	1295	1.4 (1.07, 1.77)	1.6 (1.19, 2.13)				
5	269	199	162	1.4 (1.01, 1.87)	1.2 (0.93, 1.62)				
6A <sup>a</sup>	4328	2593	213	1.7 (1.30, 2.15)	1.2 (0.63, 17.08)				
6B	3212	1984	788	1.6 (1.24, 2.12)	2.5 (1.82, 3.48)				
7F	1520	1120	405	1.4 (1.03, 1.79)	2.8 (1.98, 3.87)				
9V	1726	1164	407	1.5 (1.11, 1.98)	2.9 (2.00, 4.008)				
14	957	612	692	1.6 (1.16, 2.12)	0.9 (0.64, 1.21)				
18C	1939	1726	925	1.1 (0.86, 1.47)	1.9 (1.39, 2.51)				
19A	956	682	352	1.4 (1.16, 1.69)	1.9 (1.56, 2.41)				
19F	599	517	539	1.2 (0.87, 1.54)	1.0 (0.72, 1.28)				
23F	494	375	72	1.3 (0.94, 1.84)	5.2 (3.67, 7.33)				

<sup>a</sup>不劣性的定義為GMR之雙邊95% CI的下限高於0.5。

<sup>b</sup>統計學上明顯較高之反應的定義為GMR之雙邊95% CI的下限高於1。

<sup>c</sup>就血清型6A<sup>a</sup>(沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗特有的血清型)而言，

統計學上明顯較高之反應的定義為GMR之雙邊95% CI的下限高於2。

在60-64歲的成人中，就兩種疫苗所共有的12種血清型而言，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所誘發的OPA GMTs不劣於23價多醣體疫苗所誘發的OPA GMTs。在接受沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的受試者中，有9種血清型的OPA效價在統計學上明顯較高。

在50-59歲的成人中，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中之13種血清型的OPA GMTs皆不劣於60-64歲之成人對沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所產生的反應。有9種血清型的免疫反應和年齡相關，50-59歲組的成人對這些血清型所產生的反應在統計學上明顯高於60-64歲的成人。

在所有≥50歲並接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的成人中，血清型6A的OPA效價都明顯高於≥60歲並接種單劑23價多醣體疫苗的成人。和接種疫苗一個月後時相比較，接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗一年後的OPA效價有下降的現象，不過，所有血清型的OPA效價都仍維持高於基礎值的程度：

	OPA GMT基礎值	接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗一年後的OPA GMT值
50-59歲且先前未曾接種23價多醣體疫苗的成人	5至45	20至1234
60-64歲且先前未曾接種23價多醣體疫苗的成人	5至37	19至733

**先前曾接種23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人**

在一項針對於接種研究疫苗的至少5年前曾接種單劑肺炎鏈球菌多醣體疫苗之≥70歲成人所進行的直接比較試驗中，曾針對沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與23價多醣體疫苗所誘發的免疫反應進行比較。

表五即為曾接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗之≥70歲成人在接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或23價多醣體疫苗1個月後之OPA GMTs的比較結果。

<b>表五：曾接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗的≥70歲成人在接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或23價多醣體疫苗(PPSV23)之後的OPA GMTs<sup>a,b,c</sup></b>					
	沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗	PPSV23 N=395-445	沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與PPSV23的OPA GMT效價比較		
Serotype血清型	OPA GMT	OPA GMT	GM Ratio (95% CI)		
1	81	55	1.5 (1.17, 1.88)		

3	55	49	1.1 (0.91, 1.35)
4	545	203	2.7 (1.93, 3.74)
5	72	36	2.0 (1.55, 2.63)
6A <sup>a</sup>	903	94	9.6 (7.00, 13.26)
6B	1261	417	3.0 (2.21, 4.13)
7F	245	160	1.5 (1.07, 2.18)
9V	181	90	2.0 (1.36, 2.97)
14	280	285	1.0 (0.73, 1.33)
18C	907	481	1.9 (1.42, 2.50)
19A	354	200	1.8 (1.43, 2.20)
19F	333	214	1.6 (1.17, 2.06)
23F	158	43	3.7 (2.69, 5.09)

<sup>a</sup>不劣性的定義為GMR之雙邊95% CI的下限高於0.5。

<sup>b</sup>統計學上明顯較高之反應的定義為GMR之雙邊95% CI的下限高於1。

<sup>c</sup>就血清型6A<sup>a</sup>(沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗特有的血清型)而言，統計學上明顯較高之反應的定義為GMR之雙邊95% CI的下限高於2。

在進入此項臨床研究的至少5年前曾接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人中，就共有的12種血清型而言，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所誘發的OPA GMTs不劣於23價多醣體疫苗所誘發的反應。此外，在這項研究中，12種共同血清型有10種的OPA GMTs在統計學上明顯較高。在接受沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之後，血清型6A所誘發的免疫反應在統計學上明顯高於23價多醣體疫苗。在70歲(含)且於進入研究的5年前曾接種23價多醣體疫苗的成人中，和接種疫苗一個月後時相比較，接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗一年後的OPA效價有下降的現象，不過，所有血清型的OPA效價都仍維持高於基礎值的程度：

	OPA GMT基礎值	接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗一年後的OPA GMT值
≥70歲且在至少5年前曾接種23價多醣體疫苗的成人	9至122	18至381

**5.2 藥物動力學**

疫苗製劑無法進行藥物動力學評估。

**5.3 上市前臨床藥物安全性資料**

由傳統藥理學的安全性藥理學研究、重覆劑量毒性以及局部耐受性、以及生殖與發育毒性研究顯示，肺炎鏈球菌結合型疫苗並不具有毒人體的特殊危害性。

**6. 藥劑學特性**

**6.1 賦形劑**

Sodium Chloride

Succinic Acid

Polysorbate 80

Water-for-Injection

佐劑參見第2節

**6.2藥物不相容性**

目前並沒有藥物不相容性的相關資料，因此沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗絕不可以與其他藥品混合使用。

**6.3 保存期限**

請見外盒標示。

**6.4 貯存方式**

貯存於2～8°C (冷藏貯存)

不可冷凍

已知沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可於40°C的環境中保存4天，但不建議以此作為運輸或保存的條件，只用於一旦短暫暴露於此環境中，是否使用該疫苗的參考。

**6.5 包裝**

每支注射劑含有0.5 ml懸浮注射液，預先充填於附有注射推管(不含乳膠成分的氦丁基橡膠)的注射針筒(Type I glass)內。每盒包裝內有1支或10支。藥品包裝內附注射針頭或無。另有每包10支，每盒5包的大包裝，包裝內附注射針頭或無。各地區的包裝規格可能略有不同。

**6.6 調劑與使用注意事項**

長期靜置下，注射液呈澄清狀且有白色沉澱。

注射針筒排氣前，請先振搖使藥液呈白色均勻懸浮液；注射給藥前，請先目視檢視注射液是否有任何顆粒異物或其他外觀異常之處。如果發現本產品有任何異樣時，請勿使用有任何異常之疫苗。

任何未使用的藥品或廢棄物應依當地規定拋棄。

**7. 藥商**

**製造廠：**Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corporation

401 North Middletown Road., Pearl River, NY 10965-1299, USA

**包裝廠：**Wyeth Pharmaceuticals

New Lane, Havant, Hampshire, P09 2NG, UK

**藥 商：**美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

新北市淡水區中正東路二段177號

版本：SPC 20111025-3