

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗

Prevenar 13, Pneumococcal 13-Valent Conjugate Vaccine

衛署菌疫輸字第 000906 號

本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每 0.5 mL 的沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中，含有：

血清型 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 與 23F 之肺炎鏈球菌的莢膜多醣體各 2.2 µg。

血清型 6B 的肺炎鏈球菌莢膜多醣體 4.4 µg。

這些莢膜多醣體均與白喉 CRM₁₉₇ 蛋白質載體接合，吸附於磷酸鋁上。

每 0.5 mL 的沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中，含有 32 µg 白喉 CRM₁₉₇ 蛋白質載體與 0.125 mg 的鋁。

1.2 賦形劑

Sodium Chloride

Succinic Acid

Polysorbate 80

Water for Injection

已知作用的賦形劑

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗每 0.5 ml 劑量中含 0.1 mg 的 polysorbate 80, 相當於 0.2 mg/ml 的 polysorbate 80。

1.3 劑型

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗為注射懸浮製劑。

1.4 藥品外觀

此疫苗呈白色均勻懸浮液。

2. 適應症

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可用於出生 2 個月至 17 歲嬰兒及兒童與青少年的主動免疫接種，以預防血清型 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 及 23F 肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 引起的侵入性疾病（參見第 3.1 節與第 10.1 節的說明）。

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗也可用於預防 2 歲以下嬰幼兒血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 及 23F 肺炎鏈球菌引起的中耳炎。

本疫苗可用於 18 歲(含)以上之成人與老年人的主動免疫接種，以預防血清型 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F 及 23F 肺炎鏈球菌引起的侵入性疾病和肺炎。

不同年齡層嬰幼兒施打沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所需的時程與劑量請參見第 3.1 節的說明。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

請遵循相關衛生主管機關建議的疫苗接種時程，按時接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。

若非使用白喉 CRM₁₉₇ 為蛋白質載體的他廠肺炎鏈球菌疫苗，其與沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗或沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的交替接種相關資料尚未建立。

疫苗接種

兩個月大嬰兒~五歲幼童

建議選用沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗接種第一劑的嬰幼兒，最好能以此疫苗完成整個疫苗接種時程。

2~6 個月大的嬰兒

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗基礎劑應接種三劑，每劑 0.5 mL。通常嬰兒出生 2 個月時接種第一劑，各劑之間至少間隔 1 個月。第一劑的施打時間最早可在出生後 6 週施打；並建議於年滿 12-15 個月時施打第四劑。

此外，若將沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗納入一般嬰幼兒的常規疫苗接種計畫時，可以考慮將基礎接種次數改為二劑：滿 2 個月時接種第一劑，並間隔至少 2 個月再施打第二劑，年滿 12-15 個月時再給予第三劑（追加劑）即可（參見第 12 節）。

早產兒(懷孕週數不到 37 週)

早產兒的基礎劑應接種 3 劑，每次接種劑量為 0.5 mL。以出生後月齡計算，2 月齡時施打第一劑，每次施打至少間隔 1 個月。第一劑最早可以在 6 週齡時施打。建議在 11 至 15 月齡間施打第 4 劑(追加劑)(請參閱第 5.1 節與 12 節)。

出生 7 個月以上至 5 歲且未曾接種過疫苗的嬰兒及幼兒

出生 7-11 個月的嬰兒

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗基礎劑應接種二劑，每次接種劑量為 0.5 mL，兩劑間隔至少 1 個月；並建議於年滿 1 歲接種第三劑。

12-23 個月大的幼兒

接種二劑，每次接種劑量為 0.5 mL，每次間隔至少 2 個月（參見第 12 節）。

2-5 歲的兒童

接種單一劑量 0.5 mL 即可。

6-17 歲兒童及青少年

接種單一劑量 0.5 mL 即可。

5-9 歲(未滿 10 歲)兒童之免疫反應乃根據先前曾施打一劑(含)以上沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗後，接種一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之結果。未曾施打任何肺炎鏈球菌結合型疫苗之族群，接種單一劑量沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之免疫反應尚未建立(參見第 12 節)。

18 歲 (含) 以上的成人與老年人

接種單一劑量 0.5 mL 即可。

後續再接種一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的必要性尚未確立。

不論先前是否曾接種肺炎鏈球菌疫苗，若適合使用 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗時，應先使用沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，間隔至少 8 週後再施打 23 價多醣體疫苗(參見第 7 節與第 12 節)。

先前曾接種過沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗 (含血清型 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 與 23F 肺炎鏈球菌) 改接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的兒童

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中含有與沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗相同的肺炎鏈球菌莢膜多醣體，且二者的研製技術相同，均是以白喉 CRM₁₉₇ 蛋白質為載體。之前曾以沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗進行接種的兒童於疫苗接種時程內，可隨時以沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗取代完成疫苗接種時

程。

先前曾接種過一劑(含)以上之沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的幼兒，可使用沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗來完成疫苗接種時程。對15個月大至5歲已完成沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之接種的兒童，可接種一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，藉以誘發對另外六種血清型的免疫反應。此追加(增補)接種的沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗應於施打最後一劑沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之後間隔至少8週再行施打。和接種4劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗(於2、4、6及12至15個月大時施打)後所達到的抗體濃度相比較，這種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗接種時程在誘發免疫反應後所生成的可對抗另外6種血清型(血清型1、3、5、6A、7F與19A)抗體的濃度可能會較低。

5-9 歲的兒童(未滿10 歲)

5至9歲的兒童，如果先前曾接種過一劑(含)以上的沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗，可接種一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。此劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗應於施打最後一劑沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之後間隔至少8週再行施打(參見第12節)。

10-17歲的兒童(未滿18歲)

10-17 歲兒童的免疫反應乃根據未曾施打肺炎鏈球菌疫苗之結果。

目前沒有先前曾接種過一劑(含)以上的沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗，後續接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的建議接種方式。

用法

本疫苗應以肌肉注射方式投予。最好注射在嬰兒之大腿前外側的股外側肌 (vastus lateralis muscle)，或是幼童及成人之上臂的三角肌。沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗不可以靜脈輸注方式投予。

3.2 調製方式

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。

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的藥品混合使用。

3.3 特殊族群用法用量

有潛在疾病而易於罹患侵入性肺炎鏈球菌感染症的病人(例如鎌狀血球疾病或人

類免疫不全病毒 human immunodeficiency virus 感染)，包括曾接種一劑以上 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的病人，可接種至少一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗（參見第 12 節）。

接受造血幹細胞移植（HSCT）的病人，建議接種的疫苗及時程包括四劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，每劑 0.5 mL。基礎劑包含三劑，第一劑在 HSCT 後 3 至 6 個月接種，每劑之間間隔至少 1 個月。第四劑（追加劑）建議在第三劑後 6 個月接種（參見第 12 節）。

4. 禁忌

對此疫苗任一成分或賦形劑過敏或對白喉類毒素過敏的人，均禁止使用沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗(賦形劑成分參見第 1.2 節)。

和其他疫苗一樣，若有急性嚴重發燒疾病時，應暫緩接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。不過，如果是像感冒這類的輕微感染，則不須因而延後接種疫苗。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗不可靜脈注射投予。

儘管沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗發生過敏反應的情況並不常見，但如

同注射其他疫苗一樣，醫護人員仍應事先準備好相關的藥品與醫療措施，以因應注射後發生嚴重過敏反應的突發事件。

一般有血小板減少症或任何凝血異常等疾病的個體並不適直接受肌肉注射藥物，因此不建議這類病人以肌肉注射的方式接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，但如果潛在效益明顯超越危險性時，或可以皮下注射的方式施打本疫苗(參見第12節)。

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗僅可用於預防此疫苗所涵蓋之血清型肺炎鏈球菌所引起的肺炎鏈球菌疾病，無法預防由其他致病菌引起的疾病；如同其他疫苗一樣，並非所有接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的人都一定能預防肺炎鏈球菌所導致的疾病。

免疫功能缺損的人，不論是導因於接受免疫抑制療法、遺傳缺陷、人類免疫不全病毒(HIV)感染症、或是其它因素，都可能使他們降低疫苗接種產生抗體的免疫反應。

目前已有部分鐮狀血球疾病、人類免疫不全病毒感染或造血幹細胞移植病人的安全性及免疫生成性資料(參見第 12 節)。對其他特定的免疫功能不全族群(如惡性腫瘤或腎病症候群)，接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的安全性及免疫生成性方面的資料尚未建立，因此應依據個別的狀況來考慮是否接

種疫苗。

賦形劑

本藥品含有 polysorbate 80 (參見第 1.2 節)。Polysorbate 80 可能會造成過敏反應。

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗每劑含有少於 1 mmol (23 mg) 的鈉，即本質上“無鈉”。

兩個月至五歲之嬰兒或幼童

在臨床研究中，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可誘發身體對疫苗中的十三種血清型都產生免疫反應。但接種追加劑量之後，身體對血清型 3 所產生的免疫反應並不會升高至超過完成基礎劑後所達到的程度；目前這項和血清型 3 免疫記憶誘發有關之觀察，其與臨床關聯性並不清楚(參見第 12 節)。

接種者對血清型 1、3 及 5 產生功能性抗體反應(OPA 效價 \geq 1: 8)的比例相當高。不過，這些 OPA 幾何平均效價都低於對其餘疫苗血清型所產生之抗體反應的幾何平均效價；目前並不清楚這項觀察和保護效果的臨床關聯性(參見第 12 節)。

有限的資料已證明，患有鐮刀型血球疾病的嬰幼兒使用沛兒®肺炎鏈球菌七價

結合型疫苗（接種三劑）可引發足夠之免疫反應，並與其他族群擁有相似的安全性(參見第 12 節)。

年齡在 24 個月以下的幼童應依其年齡接受適當時程與劑量的沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗接種（參見第 3.1 節）。對 24 個月以上並患有鐮刀型血球疾病、無脾症、HIV 感染症、慢性病或是免疫功能不全的兒童，都屬於肺炎鏈球菌引起侵入性疾病的高危險群；由於肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗並不能取代 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗在這群高危險兒童的免疫療效，如果有相關建議，對於已接種過肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗且年齡在 24 個月以上的高危險孩童，仍應再接種 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗。建議接種肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的時間最好能間隔 8 週以上；由於資料有限，目前仍不清楚未完成接種或已完成十三價結合型疫苗的兒童，再接種 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗後，是否會降低在其後接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的免疫療效。

懷孕 28 週以下的早產兒在接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後的 48-72 小時內，應特別留意觀察其呼吸情形以及是否有呼吸暫停的現象，特別是曾有呼吸機能發育不全病史的嬰幼兒。由於接種疫苗對這群嬰幼兒產生的效益相當高，因此建議這群嬰幼兒應依時程接種疫苗，不宜延後或暫停疫苗接種。

就疫苗血清型而言，一般認為其對中耳炎的預防效果要低於對侵入性疾病的預防效果。由於除了疫苗中所涵蓋的肺炎鏈球菌血清型之外，許多其它的病原菌也會引起中耳炎，因此，一般認為對所有中耳炎的預防效果也很低(參見第 12 節)。

將沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與 Infanrix hexa 嬰護寧六合一疫苗(白喉、破傷風、非細胞型百日咳、B 型肝炎、非活性小兒麻痹病毒、b 型嗜血桿菌疫苗)合併投予時，出現發燒反應的發生率和將沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗與嬰護寧六合一疫苗合併投予時的發生率大致相當(參見第 8.1 節)。同時接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與嬰護寧六合一疫苗，痙攣(無論是否發燒)與低張力低反應性事件(Hypotonic-hyporesponsive episode, HHE)的通報率增加(參見第 8.1 節)。

對患有痙攣相關疾病或先前有熱痙攣病史的兒童，以及所有同時接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與全細胞型百日咳疫苗的兒童，應依據當地的治療基準給予退燒藥物。

5.3 操作機械能力

肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗對於操縱或駕駛其他機械的能力沒有影響或是具可忽略的影響。然而，在 8 節「不良反應」中所提到的某些反應可能會暫時

影響操縱或駕駛其他機械的能力。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無任何對孕婦使用肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的資料可供參考，因此，懷孕期間應避免使用沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。

6.2 哺乳

目前並不確知肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗是否會分泌進入人類的乳汁。

6.3 有生育能力的女性與男性

在生殖毒性方面，動物研究並未發現任何直接或間接的有害影響(請見第10.3節)。

7. 交互作用

兩個月至五歲之嬰兒或幼童

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可與以下疫苗（包括單一疫苗或混合型疫苗）同時接種：白喉疫苗、破傷風疫苗、百日咳疫苗（非細胞型或全細胞型）、b 型嗜血桿菌疫苗、不活化小兒麻痺疫苗、B 型肝炎疫苗（參見第 5.1 節有關嬰護寧六合一疫苗的說明）、C 群腦膜炎球菌疫苗、麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、德國麻疹疫苗、水痘疫苗和輪狀病毒疫苗等。

若兒童已適當接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗（依據當地建議），可在 12-23 個月時合併接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與結合型破傷風流行性腦脊髓膜炎多醣體子型 A、C、W 和 Y 疫苗。

一項評估預防性使用退燒藥物(ibuprofen 與 paracetamol)對沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗免疫反應之影響的上市後臨床研究，資料顯示 paracetamol 與沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗同時使用或於同一天內給藥，可能降低小兒疫苗接種後的免疫反應。此現象之臨床顯著性未知。

6 至 17 歲的兒童與青少年

目前尚無任何與其他疫苗併用方面的資料。

18 至 49 歲之成人

目前尚無任何與其他疫苗併用方面的資料。

五十歲(含)以上之成人

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可與季節性的三價去活化流行性感冒疫苗 (TIV)同時接種。

兩項針對 50-59 歲及 65 歲(含)以上之成人所進行的研究顯示，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可與三價去活化流行性感冒疫苗(TIV)同時接種。在單獨

接種 TIV 或與沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗同時接種時，身體對三種 TIV 抗原所產生的反應都大致相當。

將沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與 TIV 同時接種時，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所誘發的免疫反應要比單獨接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗時低，然而，對於抗體陽性率與保護效力沒有明顯影響。

在有關50-93歲成人的第三項試驗中，顯示沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可合併接種季節性四價去活化流行性感疫苗（QIV）。沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗合併接種QIV時，對於四個QIV病毒株的免疫反應均不劣於單獨給予QIV時。

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗合併給予QIV時，對於沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的免疫反應不劣於單獨給予沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗時。如同合併接種三價疫苗，合併接種兩種疫苗時，會對於某些肺炎鏈球菌血清型表現出較低的免疫反應。

目前尚未進行過與其它疫苗併用的研究。

同時注射不同的疫苗時，必須接種於不同部位。

目前尚未進行過將沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與 23 價肺炎鏈球菌多醣

體疫苗同時接種的研究。臨床研究顯示，和對先前未接種 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗之受試者施打沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗時相比較，於接種 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗 1 年後再接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗時，所有血清型的免疫反應都較低。目前並不確知這種現象的臨床意義。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

上市後通報率分析顯示，同時接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與嬰護寧六合一疫苗，痙攣(無論是否發燒)與低張力低反應性事件的風險，高於單獨接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。

在所有臨床試驗及上市後監視報告中，不分年齡層被通報的不良反應，依發生部位與發生頻率的定義如下：

極常見: $\geq 1/10$; 常見: $\geq 1/100$ 且須 $< 1/10$; 少見: $\geq 1/1,000$ 且須 $< 1/100$; 罕見: $\geq 1/10,000$ 且須 $< 1/1,000$; 極罕見: $< 1/10,000$; 未知 (從現有數據無法推斷)。

兩個月至五歲之嬰兒或幼童

共有4,429名健康的嬰兒在出生後6週至18個月內參與沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的臨床安全性對照試驗，總計接種14,267劑，分別在出生後6週時

接種第一劑，並於11-16個月大時接種追加劑。在所有的嬰兒研究中，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗都是與其他常規的嬰幼兒疫苗同時接種(參見第7節)。

另有未曾接種過疫苗的354名嬰幼兒（年齡在7個月至5歲大不等）接受沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的臨床安全性評估試驗。

在 6 週至 5 歲大的嬰幼兒中，最主要的副作用是注射部位的局部反應、發燒、不安、食慾減少、睡眠時間增加或減少等。

臨床試驗裡，於 2、3、4 個月大時接種疫苗的嬰兒當中，同時接種沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗與嬰護寧六合一疫苗者的嬰兒，發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的比率 (28.3% 至 42.3%) 高於單獨接種嬰護寧六合一疫苗的嬰兒 (15.6% 至 23.1%)。12 至 15 個月大時施打一劑追加疫苗之後，發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 的比率，在同時接種沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗與嬰護寧六合一疫苗的嬰兒為 50.0%，單獨接種嬰護寧六合一疫苗的嬰兒則為 33.6%。諸如此類的這些反應大部分屬於中度 ($\leq 39^{\circ}\text{C}$) 且為暫時性的。

報告指出，和接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗進行基礎劑的嬰兒相比，12個月大以上之兒童注射部位之局部反應發生率相對較高。

在各組發生頻率中，將依嚴重度遞減依序列出各項不良反應。

8.2 臨床試驗經驗

在臨床試驗中，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的安全性與沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的安全性相似。以下列出沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗臨床試驗中的各項不良反應。

免疫系統：

罕見： 嚴重急性過敏反應，包括：臉部水腫、呼吸困難、支氣管痙攣

神經系統：

少見： 痙攣（包括熱痙攣）

罕見： 低張力低反應性事件(Hypotonic-hyporesponsive episode)

消化系統：

極常見： 食慾減少

常見： 嘔吐、腹瀉

皮膚與皮下組織：

常見： 皮疹

少見： 蕁麻疹、類蕁麻疹的皮疹

全身性反應與注射部位局部反應：

- 極常見：**發燒、不安、注射部位出現紅斑、硬塊/腫脹或疼痛/觸痛、嗜睡、睡眠品質不佳、注射部位出現直徑2.5-7.0公分的紅斑、硬塊/腫脹等局部反應(在幼兒〔2至5歲〕接種追加劑後)
- 常見：**發燒超過39°C、注射部位因疼痛而影響肢體活動、注射部位出現直徑2.5-7.0公分的紅斑、硬塊/腫脹等局部反應（於嬰兒時期接種疫苗）
- 少見：**注射部位出現直徑超過7.0公分的紅斑或腫脹/硬塊、哭鬧

8.3 上市後經驗

以下仍視為沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的藥物不良反應；由於這些反應乃是源自接種者的自發通報，並無法確認其發生頻率，因此皆視為發生頻率不明。

血液與淋巴系統疾病

淋巴結腫大（侷限於注射部位附近）

免疫系系統疾病

過敏性/嚴重急性過敏性反應（包括休克）、血管水腫

皮膚與皮下組織疾病

多形性紅斑

全身性疾病與注射部位的局部反應

注射部位蕁麻疹；注射部位皮膚炎；注射部位搔癢；潮紅

特殊族群：

極度早產兒（未滿 28 週出生）有可能發生呼吸暫停的不良反應(參見第 5.1 節)

6 至 17 歲的兒童與青少年

曾針對 592 名兒童進行安全性評估，其中包括 294 名 5 至 10 歲且先前曾接種至少一劑沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的兒童，以及 298 名 10 至 17 歲且先前未曾接種任何肺炎鏈球菌疫苗的兒童。

在 6 至 17 歲的兒童與青少年中，最為常見的不良事件為：

神經系統疾患：

常見： 頭痛

胃腸道疾患：

極常見： 食慾降低

常見： 嘔吐；腹瀉

皮膚與皮下組織疾患：

常見： 皮疹；蕁麻疹或蕁麻疹樣皮疹

全身性疾患與投藥部位症狀：

極常見： 不安；接種部位出現紅斑；硬塊/腫脹或疼痛/觸痛；嗜睡；睡眠品質不佳；接種部位觸痛(包括動作能力減弱)

常見： 發燒

先前在 6 週至 5 歲大之嬰幼兒中觀察到的其他不良事件可能也適用於此年齡群，但在這項研究中並未發現，可能是樣本數太少的緣故。

特殊族群之其他資訊

患有鎌狀細胞疾病、HIV 感染或造血幹細胞移植的孩童和青少年，除了頭痛、嘔吐、腹瀉、發燒、疲勞、關節痛、肌肉疼痛之發生率為極常見之外，其他不良反應發生率與其他一般孩童與青少年類似。

18 歲(含)以上的成人與老年人

曾在7項總共涵蓋91,593位18至101歲之成人的臨床研究中進行過安全性評估。共有48,806位成人接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗；其中有2,616位(5.4%)的年齡為50至64歲，並有45,291位(92.8%)的年齡為65歲(含)以上。

這7項研究中的其中一項，包含一組年齡介於18至49歲的成人(n=899)，接種了沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，且先前未曾接種23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗。在接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的成人中，有1,916位在接種研究疫苗至少3年之前曾接種23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，並有46,890位先前未曾接種23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗。

不良反應的發生頻率有隨年齡增長而減少的趨勢；65歲以上之受試者(不論先前是否曾接種肺炎鏈球菌疫苗)所通報的不良反應都少於較年輕的成人，不良反應通常發生於最年輕的成人，即18至29歲。

整體而言，所有年齡群中的發生頻率類別大致相當，除了嘔吐極常見($\geq 1/10$)於18至49歲成人，並常見($\geq 1/100$ to $< 1/10$)於其他所有年齡群；發燒極常見於18至29歲成人，並常見於其他所有年齡群。嚴重的疫苗接種部位疼痛/觸痛與嚴重的手臂動作受限極常見於18至39歲成人，並常見於其他所有年齡群。

臨床研究中的不良反應

6項臨床研究都是於每次接種疫苗後連續14天每天以徵詢的方式收集局部反應與全身性事件方面的資料，剩餘的一項試驗則為連續7天。

下列不良反應的發生率乃出自成人接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的臨床試驗：

代謝與營養疾患：

極常見： 食慾降低

神經系統疾患：

極常見： 頭痛

胃腸道疾患

極常見： 腹瀉、嘔吐(18至49歲成人)

常見： 嘔吐(50歲以上成人)

少見： 噁心

免疫系統疾患：

少見： 過敏反應，包括臉部水腫、呼吸困難、支氣管痙攣

皮膚與皮下組織疾患：

極常見： 皮疹

全身性疾患與投藥部位症狀：

極常見： 寒顫、疲倦、注射部位紅斑、注射部位硬塊/腫脹、注射部位疼痛/觸痛(嚴重的疫苗接種部位疼痛/觸痛極常見於18至39歲成人)、手臂動作受限(嚴重的手臂動作受限極常見於18至39歲成人)

人)

常見：發燒(極常見於18至29歲成人)

少見：局限於接種部位區域的淋巴結病變

肌肉骨骼與結締組織疾患：

極常見：關節痛、肌痛

整體而言，對先前曾接種肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人施打沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗時，不良反應的發生頻率並未出現任何明顯差異。

特殊族群之其他資訊

人類免疫不全病毒感染(無活動性 AIDS 相關疾病、CD4 細胞計數 ≥ 200 個/ μL 、病毒量 < 5 萬 copies/ml)且曾接種 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成年病人，除了發熱及嘔吐發生率為極常見，噁心發生率為常見之外，其他不良反應的發生率類似一般成人。

造血幹細胞移植成年病人的不良反應發生率類似一般成人，但發熱和嘔吐極常見。

將沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與三價去活化流行性感冒疫苗(TIV)同時接種時，有些徵詢而得之不良反應的發生頻率要比單獨接種 TIV 時(頭痛、寒

顫、皮疹、食慾降低、關節痛及肌痛)或單獨接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗時(頭痛、疲倦、寒顫、食慾降低及關節痛)高。

疑似不良反應的通報

疑似不良反應的通報在藥品核准上市後是重要的。可持續監測藥品的效益/風險比例。

9. 過量

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗是預先填充於注射器的包裝方式，因此不易發生藥物過量的情形。曾有個案因二次接種的時間間隔較建議時程短，而以藥物過量的型式通報。一般而言，藥物過量的不良反應徵狀與一般沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗依時程接種所產生的不良反應資料相似。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物治療學分類：疫苗，肺炎疫苗，ATC code：J07AL02

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗共含有 13 種血清型肺炎鏈球菌莢膜多醣體，除了沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的 7 種血清型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F 與 23F)外，另有 1, 3, 5, 6A, 7F 與 19A 等 6 種血清型，均結合於白喉 CRM₁₉₇ 蛋白質載體上。沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之作用機轉是誘發 T 細胞依賴性

免疫反應，而蛋白質載體特異性 T 細胞提供 B 細胞反應成熟所需的信號。

10.2 藥效藥理特性

疾病負擔

兩個月至五歲之嬰兒或幼童

根據沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗在上市前於歐洲進行的肺炎鏈球菌流行病學調查研究結果顯示，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可涵蓋大約 73-100% 血清型之肺炎鏈球菌所引起的 5 歲以下之嬰幼兒發生侵入性肺炎鏈球菌疾病（依國家不同而略有差異）。而在此年齡群中，視國家、研究時間、以及使用沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的情形而異，所發生的侵入性疾病有 15.6% 至 59.7% 可歸因於血清型 1、3、5、6A、7F 及 19A。

急性中耳炎(AOM)是一種常見的兒童疾病，並且有多種不同的病因。臨床上的 AOM 病例有 60-70% 可歸因於細菌感染。全世界 *S. pneumoniae* 是細菌性 AOM 最常見的導因之一。

此外，針對具有抗藥性的肺炎鏈球菌引起之侵襲性疾病，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗估計可產生大約 90% 的預防成效。

6 至 17 歲之兒童與青少年

在 6 至 17 歲的兒童與青少年中，肺炎鏈球菌疾病的發生率極低，不過，在有潛

在合併症的人當中，罹病及死亡的風險有升高的現象。

18 歲(含)以上之成人與老年人

肺炎是成人肺炎鏈球菌疾病最常見的臨床表徵。

歐洲的社區感染型肺炎 (CAP) 和侵入性肺炎鏈球菌疾病 (IPD) 發生率各國不同，自 50 歲以後開始隨年齡升高，且 65 歲以上最高。肺炎鏈球菌是最常見的 CAP 成因，估計已開發國家中需要住院的所有 CAP 案例中，約 30%為此病菌造成。在台灣社區感染型肺炎常見菌種與其他國家的文獻報告相近，肺炎鏈球菌是最常見菌種。

菌血性肺炎 (約佔成人 IPD 的 80%)、無病灶性菌血症及腦膜炎，是成人 IPD 最常見的表現。根據常規小兒疫苗接種計畫採用沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之後、但未採用沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之前的監視資料，成人所發生的 IPD 至少有 50–76% (因國家而異)是沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中的肺炎鏈球菌血清型所引起的。

有慢性疾病的成年病人，尤其是功能性或器質性無脾症、糖尿病、氣喘、慢性心血管、肺臟、腎臟或肝病病人，罹患社區感染型肺炎和侵入性肺炎鏈球菌感染症的風險較高，免疫抑制如惡性血液疾病或人類免疫不全病毒感染的病人風險最高。

10.3 臨床前安全性資料

由傳統藥理學的安全性藥理學、單一及重覆劑量毒性、局部耐受性、以及生殖與發育毒性研究顯示，並不具有毒人體的特殊危害性。

11. 藥物動力學特性

不適用。

12. 臨床試驗資料

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗在嬰兒、幼童及青少年的免疫生成性臨床試驗

目前尚無肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗對侵入性肺炎鏈球菌感染症(IPD)的臨床預防成效。依據世界衛生組織（WHO）的建議，肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗對 IPD 之可能預防成效的評估，是根據沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗當中七種與肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗共同的血清型，所引發的免疫反應，相互比較所得的結果（關於沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗在嬰兒及兒童的效果，請見下列）。至於六種新增的血清型所引發的免疫反應，也另外進行評估。

完成三劑基礎劑後的免疫反應

曾在許多歐洲國家與美國採用各種基礎劑之接種時程進行臨床研究，包括兩項隨機不劣性研究(採用2、3、4個月基礎劑接種時程的德國研究[006]及採用2、

4、6個月基礎劑接種時程的美國研究[004])。這兩項研究係利用一套不劣性標準來比較肺炎鏈球菌免疫反應，包括完成基礎疫苗一個月後，血清抗多醣體血清型特異性IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的受試者比例，以及IgG幾何平均濃度(ELISA GMCs)的比較結果；另外也針對接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗及接種沛兒®肺炎鏈球菌七價接合型疫苗之受試者的功能性抗體效價(OPA)進行比較。就新增6種血清型而言，則是將這些數值與接種沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之受試者中的七種共同血清型的最低反應進行比較。

研究006中的不劣性免疫反應比較結果如表一所示，比較的基礎為達到抗多醣體IgG抗體濃度 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 的嬰兒比例，研究004的結果也大致相同；就所有的七種共同血清型而言，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的不劣性已經獲得證實(在達到 $0.35 \mu\text{g/ml}$ 的嬰兒比例百分比方面，兩組間之差異的95% CI的下限為 $> -10\%$)，唯研究006中的血清型6B與研究004中的血清型6B及9V因極小的差距而未達到標準。所有的七種共同血清型都符合預設的IgG ELISA GMCs不劣性標準；就七種共同血清型而言，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所誘發的抗體濃度雖然略為較低，但大致與沛兒®肺炎鏈球菌七價接合型疫苗相當。目前並不知確知這些差異的臨床關聯性。

在研究006中，以達到抗體濃度 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 之效果的嬰兒比例以及IgG ELISA GMCs的比較結果為評估基礎，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗新增6種血清

型也符合不劣性的標準；在研究004中，除了血清型3之外，這6種血清型有5種符合不劣性的標準。就血清型3而言，接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之受試者達到血清IgG $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 之效果的比例為98.2% (研究006)與63.5% (研究004)。

表一：接種第3劑基礎劑後達到肺炎鏈球菌抗多醣體 IgG 抗體 濃度 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 之效果的受試者比例的比較 – 研究 006			
血清型	沛兒肺炎鏈球菌 十三價結合型疫苗 % (N=282-285)	沛兒肺炎鏈球菌 七價接合型疫苗 % (N=277-279)	差異 (95% CI)
沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗中的血清型			
4	98.2	98.2	0.0 (-2.5, 2.6)
6B	77.5	87.1	-9.6 (-16.0, -3.3)
9V	98.6	96.4	2.2 (-0.4, 5.2)
14	98.9	97.5	1.5 (-0.9, 4.1)
18C	97.2	98.6	-1.4 (-4.2, 1.2)
19F	95.8	96	-0.3 (-3.8, 3.3)
23F	88.7	89.5	-0.8 (-6.0, 4.5)
沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中的其它血清型			
1	96.1	87.1*	9.1 (4.5, 13.9)
3	98.2	87.1	11.2 (7.0, 15.8)
5	93.0	87.1	5.9 (0.8, 11.1)
6A	91.9	87.1	4.8 (-0.3, 10.1)
7F	98.6	87.1	11.5 (7.4, 16.1)
19A	99.3	87.1	12.2 (8.3, 16.8)
*在研究 006 中，沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗中反應率最低的血清型為 6B			

(87.1%)。

在研究004與006中，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可誘發接種者對13種疫苗血清型都產生功能性抗體。就7種共同血清型而言，兩組間在達到OPA效價 $\geq 1:8$ 之效果的受試者比例方面並無任何差異。就個別的7種共同血清型而言，在研究006與004中，接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的受試者分別有 $> 96\%$ 及 $> 90\%$ 於完成基礎劑一個月後達到OPA效價 $\geq 1:8$ 的效果。

就個別的6種新增血清型而言，在研究004/006中，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可誘發91.4%至100%的接種者在完成基礎疫苗接種系列一個月後達到OPA效價 $\geq 1:8$ 的效果。對血清型1、3和5所產生的功能性抗體(OPA)幾何平均效價要比對個別其它新增血清型所產生者低；目前並不清楚這項觀察結果的臨床關聯性。

完成二劑基礎劑後的免疫反應

已有四項臨床試驗證實沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗二劑疫苗接種時程的免疫生成能力。就13種疫苗血清型中的11種而言，於接種第二劑一個月後達到肺炎鏈球菌抗莢膜多醣體 IgG 抗體濃度 $\geq 0.35 \mu\text{g/ml}$ 之效果的嬰兒比例為79.6%至98.5%。在所有採用第2、4個月接種時程的研究中，血清型6B (27.9%至57.3%)與23F (55.8%至68.1%)的抗體濃度達到此閾值的嬰兒比例都較低；在一項採用第3、5個月接種時程的研究中，血清型6B與23F的抗體濃度達到此

閾值的嬰兒比例分別為 58.4%與 68.6%。接種追加劑之後，所有疫苗血清型(包括 6B 與 23F)的免疫反應都與完成兩劑基礎劑後所產生的足夠免疫刺激相當。

在一項英國研究中，於 2 個月大與 4 個月大時接種基礎劑之後，以及於 12 個月大時接種追加劑之後，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗組與沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗組對 7 種共同血清型(包括 6B 與 23F)所產生的功能性抗體 (OPA)反應都大致相當。在接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的受試者中，接種嬰兒系列後達到 OPA 效價 $\geq 1:8$ 之效果的反應者比例為至少 87%，接種免疫加強劑量後則為至少 93%。對血清型 1、3 和 5 所產生的 OPA 幾何平均效價要比對個別其它新增血清型所產生者低；目前並不清楚這項觀察結果的臨床關聯性。

接受二劑或三劑基礎後，再給予免疫加強劑量的免疫反應

接種追加劑之後，所有 13 種血清型的抗體濃度都有較接種追加劑之前升高的現象。在接種追加劑之後，有 12 種血清型的抗體濃度高於接種基礎劑後所達到的抗體濃度。這些觀察結果都達到產生足夠免疫刺激(引發免疫記憶)的程度。接種追加劑之後，血清型 3 的免疫反應並未升高超過接種基礎劑後所產生的免疫反應；目前並不清楚這項關於誘發血清型 3 免疫記憶方面之觀察結果的臨床關聯性。

在所有的 13 種疫苗血清型中，接種兩劑或接種三劑基礎劑後再接種追加劑所產

生的免疫反應都大致相同。

出生 7 個月至 5 歲大的嬰幼兒若分別依其年齡配合適當的沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗接種時程（參見第 3.1 節）完成接種後，所產生的 13 種肺炎鏈球菌莢膜多醣體的 IgG 抗體濃度與完成三劑基礎劑的嬰兒相當。

有一項研究曾針對先前已接種過 4 劑沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗、或接種過 3 劑嬰兒系列沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗並於 12 月大時接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗、或接種過 4 劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的健康兒童，評估於至少 2 年之後再接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的抗體持續性與免疫記憶。

在這些約 3.4 歲左右的兒童中，不論先前接種沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗或沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的經歷為何，接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗都可誘使身體對沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中的 7 種共同血清型及 6 種新增血清型產生健全的抗體反應。

自沛兒®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®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。

早產兒

針對早產兒(平均估計孕齡為31週，介於26至36週之間)與足月兒(平均估計孕齡為39週，介於37至42週之間)分別各約100位，在2、3、4、12月齡時接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，評估其安全性及免疫生成性。

以完成基礎疫苗接種一個月後，肺炎鏈球菌多醣體IgG結合抗體濃度 ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ 的受試者比例，比較早產兒與足月兒的免疫反應，並依照WHO準則，比較沛兒肺炎鏈球菌十三價與七價結合型疫苗的免疫生成性。

完成基礎疫苗接種一個月後，有85%以上的受試者肺炎鏈球菌多醣體IgG結合抗體濃度 ≥ 0.35 $\mu\text{g/ml}$ ，但早產兒族群中的血清型5 (71.7%)、6A (82.7%)、6B (72.7%)除外。早產兒這3種血清型反應者的比率，顯著低於足月兒。施打追加劑約一個月後，達到此抗體濃度閾值的受試者比例，兩組受試者皆 $> 97\%$ ，但血清型3除外 (早產兒71%，足月兒79%)。目前尚不清楚早產兒是否能誘發所有血清型的免疫記憶。一般而言，早產兒的血清型特異性IgG GMC低於足月兒。

完成基礎疫苗接種後，除了早產兒血清型5的OPA GMT較低之外，其他早產兒與足月兒的OPA GMT類似。13種血清型中有4種血清型(4、14、18C、19F)在施打追加劑後的OPA GMT，與完成基礎疫苗接種後類似或較低；早產兒有6種(1、3、5、7F、9V、19A)顯著高於完成基礎疫苗接種後，足月兒則有10種(1、3、4、5、6A、7F、9V、18C、19A、23F)顯著高於完成基礎疫苗接種後。

使用沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗完成免疫接種的兒童(12-59 個月大)

對已使用沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗完成免疫接種(2或3劑基礎劑加追加劑)的兒童(12-59個月大)施打單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之後，達到血清IgG濃度 $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ 且OPA效價 $\geq 1:8$ 之效果的比例為至少90%。不過，和先前曾接種至少一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的兒童相比較，6種新增血清型中有3種血清型(血清型1、5及6A)的IgG GMC與OPA GMT有較低的現象。目前並不確知這種GMCs與GMTs較低之現象的臨床關聯性。

未曾接種疫苗的幼童(12-23 個月大)

針對未曾接種沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之兒童(12-23個月大)所進行的研究顯示，必須接種2劑才能使6B與23F的血清IgG濃度達到和連續接種3劑的嬰兒所誘發之濃度相當的程度。

5至17歲的兒童與青少年

在一項針對592名健康兒童與青少年(包括可能較容易發生肺炎鏈球菌感染的氣喘病人(17.4%))所進行的開放性研究中，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗可誘使身體對全部13種血清型都產生免疫反應。5至10歲且先前曾接種至少一劑沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的兒童，以及10至17歲且先前未曾接種任何肺炎鏈球菌疫苗的兒童與青少年，都是接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。在5至10歲的兒童與10至17歲的兒童與青少年中，以血清IgG為評估標準，就7種

共同血清型而言，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所引發的免疫反應並不劣於沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗，就6種新增的血清型而言，沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所引發的免疫反應也和於2、4、6及12-15個月大時接種疫苗之嬰兒在接種第4劑後所產生的免疫反應相當。

在10至17歲的兒童與青少年中，接種疫苗1個月後，13種血清型有12種(除了血清型3之外)的OPA GMTs不劣於5至10歲組中的OPA GMTs。

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，其安全性和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。

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的有效性資料(Effectiveness)

侵入性肺炎鏈球菌感染症

英格蘭公共衛生部公布的資料顯示，在英格蘭與威爾斯地區開始施打沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗(兩劑嬰兒基礎劑，並於年滿一歲接種追加劑)四年後，接種率達94%，由7種疫苗血清型造成的疾病降低98%(95%信賴區間95; 99)。在轉換成沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗四年後，由於沛兒肺炎鏈球菌七價結

合型疫苗中的7種疫苗血清型所引起的IPD之發生率持續下降，在小於兩歲的兒童額外再降低76%，5至14歲的兒童額外再降低91%。表二顯示在沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所新增之5種血清型按年齡分組的降低程度(沒有觀察到IPD血清型5的案例)，在小於5歲的兒童從減少68%(血清型3)至減少100%(血清型6A)。在年紀較長、未接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的年齡組也同樣觀察到發生率顯著的減少(間接效果)。

表二：英格蘭與威爾斯地區依年齡比較在 2013 年/2014 年與 2008 年/2009 年至 2009 年/2010 年(2008 年-2010 年) 其 IPD 依血清型分類案例數與減少發生率的比較									
	< 5 歲			5 至 64 歲			≥ 65 歲		
	2008 年至 2010 年 [§]	2013 年 /2014 年 [§]	減少發生 率% (95% 信賴區間 *)	2008 年至 2010 年 [§]	2013 年 /2014 年 [§]	減少發 生率% (95% 信 賴區間*)	2008 年至 2010 年 [§]	2013 年 /2014 年 [§]	減少發生率 % (95% 信 賴區間*)
沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗涵蓋之額外血清型									
1	59 (54)	5 (5)	91% (98%; 68%)**	458 (382)	77 (71)	83% (88%; 74%)**	102 (89)	13 (13)	87% (94%; 72%)**
3	26 (24)	8 (8)	68% (89%; 6%)	178 (148)	73 (68)	59% (72%; 38%)**	256 (224)	143 (146)	44% (57%; 27%)**
6A	10 (9)	0 (0)	100%	53 (44)	5 (5)	90%	94 (82)	5 (5)	95%

			(100%; 62%)**			(97%; 56%)**			(99%; 81%)**
7F	90 (82)	8 (8)	91% (97%; 74%)**	430 (361)	160 (148)	63% (71%; 50%)**	173 (152)	75 (77)	56% (70%; 37%)**
19 A	85 (77)	7 (7)	91% (97%; 75%)**	225 (191)	104 (97)	54% (65%; 32%)**	279 (246)	97 (99)	65% (75%; 53%)**

§ 依據樣本的可分類血清型比例、年齡遺漏值、與 2009 年/2010 年相比之分母人口數進行校正，以及依據至 2009 年/2010 年之整體侵入性肺炎鏈球菌疾病的趨勢進行校正(之後不採用趨勢校正)。

* 由於 2000-2006 年(沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗未使用之前) 的 IPD 數據分布過度離散 (over-dispersion=2.1)，因此卜瓦松模型的 95% 信賴區間根據離散係數加以調整。

** p 值<0.005 (6A 之 p 值為 0.002)。

中耳炎(OM)

一個在以色列進行並已出版的研究中，探討沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗對中耳炎的影響，在嬰幼兒施打兩劑基礎劑並於年滿一歲後加上追加劑，於小於兩歲且患有中耳炎的以色列兒童族群利用鼓膜穿刺培養中耳積液的主動監視系統來記錄。

在開始施打沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗及後續沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之後，沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗中的血清型加上血清型 6A 的發生率，自每 1000 名兒童中 2.1 個案例降低至 0.1 個案例(降低 95%)，而沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中所新增之血清型 1、3、5、7F 及 19A 的發生率，則自每 1000 名兒童中 0.9 個案例降低至 0.1 個案例(降低 89%)。自 2004 年七月(開始施打沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之前)到 2013 年六月(開始施打沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之後)期間，中耳炎的年度整體發生率，自每 1000 名兒童 9.6 個案例降低至 2.1 個案例(降低 78%)。

肺炎

在一項於法國所進行的多中心觀察性研究比較從沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗轉換成沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之前及轉換之後的結果，發現年齡 1 個月至 15 歲的兒童的所有社區感染型肺炎(CAP)急診案例減少了 16% (從 2060 個案例降低至 1725 個案例)。有肋膜積水的 CAP 減少了 53% (167 個案例降低至 79 個案例) (p 值 < 0.001)，經微生物檢驗確認之肺炎鏈球菌 CAP 案例減少了 63% (64 個案例降低至 24 個案例) (p 值<0.001)。開始施打沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後的第二年，由沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗中新增之 6 種疫苗血清型所造成的 CAP 總案例數從 27 個分離菌株減少至 7 個分離菌株 (減少 74%)。

在較年幼接種疫苗的年齡組中，所有原因引起之肺炎案例的下降最為顯著；其中兩歲以下年齡組的案例降低了 31.8% (757 個案例降低至 516 個案例)，2 至 5 歲年齡組的案例降低了 16.6% (833 個案例降低至 695 個案例)。在年紀較長、大部分未接種疫苗(大於 5 歲)的兒童中，其整個研究期間的發生率並沒有改變。

在一個於以色列南部持續進行的疾病監視系統(2004年至2013年)中，記錄沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗及後續沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗對於小於5歲兒童之社區感染型肺炎的影響，這些兒童使用兩劑基礎劑並於年滿一歲後加上追加劑。相較於開始施打沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗之前，在開始施打沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之後，肺泡性CAP (alveolar CAP)的門診案例

減少了68% (95%信賴區間 73; 61), 住院案例則減少了32% (95%信賴區間 39; 22)。

對鼻咽部帶菌率的影響

一項在法國針對患有急性中耳炎之兒童所進行的監視試驗裡, 曾於接種沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗及後續再接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之後, 評估鼻咽部(NP)肺炎鏈球菌各血清型帶菌率的變化。相較於沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗, 沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗顯著減少了額外6種血清型(以及血清型6C)的綜合NP帶菌率以及血清型6C、7F、19A的個別NP帶菌率。血清型3的帶菌率亦有減少的現象(2.5% vs 1.1%; $p=0.1$)。未觀察到血清型1和5的帶菌率。

在一項於以色列所進行的隨機雙盲試驗中, 曾針對於2、4、6、12個月大時接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的嬰兒評估肺炎鏈球菌接合疫苗對鼻咽部帶菌率的影響。相較於沛兒肺炎鏈球菌七價結合型疫苗, 沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗顯著減少了新確診之額外6種血清型(以及血清型6C)的綜合NP感染率以及血清型1、6A、6C、7F、19A的個別NP感染率。血清型3的感染率並未減少, 血清型5則因移殖量(colonization)過少而無法評估其影響。以其餘7種共同血清型當中的6種而言, 兩疫苗組的NP感染率相似; 血清型19F的感染率則有顯著減少的現象。

在此試驗中，曾經記錄到對一些抗生素為非易感性之血清型19A、19F及6A 的 *S. pneumoniae* 感染率減少。依據血清型及抗生素，此減少範圍介於34%到62% 之間。

沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗在嬰兒與幼童的免疫保護效果

目前已有二項大型臨床隨機對照研究分別證實了沛兒®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®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗或對照性疫苗（NCKP 為 C 型腦膜炎雙球菌接合型疫苗[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；研究結果摘要如表三。

表三：沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的保護效果摘要 ¹			
試驗	N	VE ²	95% CI
NCKP：疫苗血清型 IPD ³	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) ⁴	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
¹ 依計劃書分析。 ² 疫苗保護效果。 ³ 1995 年 10 月至 1999 年 4 月 20 日。 ⁴ 1995 年 10 月至 1998 年 4 月 30 日。			

沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的療效

針對沛兒®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(表四)。在廣泛使用沛兒®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。

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%)。

表四：沛兒®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			
國家 (開始年度)	建議接種時程	疾病減少率(%)	95% CI
英國(英格蘭與威爾斯) ¹ (2006)	2、4, +13 個月	<u>疫苗血清型：</u> 1 歲前接種 2 劑：85%	49, 95%
美國(2000) < 5 歲的兒童 ² ≥ 65 歲的老年人 ³	2、4、6, +12-15 個月	疫苗血清型：98% 所有血清型：77% 疫苗血清型：76% 所有血清型：38%	97, 99% 73, 79% NA NA
加拿大(魁北克) ⁴ (2004)	2、4, +12 個月	所有血清型：73% <u>疫苗血清型：</u> 2 劑嬰兒系列：99% 完整接種時程：100%	NA 92, 100% 82, 100%
¹ < 2 歲的兒童。於 2008 年 6 月統計疫苗預防效果(Bromme 分析法)。			

² 2005 年的數據。

³ 2004 年的數據。

⁴ < 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。

急性中耳炎

美國國家常規疫苗接種計畫中，沛兒®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®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®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®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。

65 歲以上成人之療效研究

在荷蘭進行的一項大規模、隨機分配、雙盲、安慰劑對照研究(成人社區感染型

肺炎疫苗接種試驗，CAPiTA)，評估預防疫苗型（VT）肺炎鏈球菌引起之社區感染型肺炎（CAP）和侵入性肺炎鏈球菌感染症（IPD）的療效。84,496 名 65 歲以上受試者，以 1:1 隨機分配方式接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或安慰劑。

CAPiTA 試驗招募 ≥ 65 歲志願者，其人口和健康特徵可能不同於那些尋求疫苗接種之成人。

在依計劃書分析（per protocol）和修正的意圖治療（mITT）族群中，首次住院，胸部 X 射線證實為肺炎者約 2%（n= 1814 名受試者），其中 329 名為肺炎鏈球菌引起之社區感染型肺炎（CAP），182 例為疫苗型（VT）肺炎鏈球菌引起之社區感染型肺炎。

已在依計劃書分析族群中，證明對於主要和次要評估指標的療效（表五）。

表五：對於 CAPiTA 試驗中主要和次要評估指標的疫苗保護效果（VE）（依計劃書分析族群）					
療效評估指標	案 例			VE (%) (95.2% CI)	p 值
	總數	Prevenar 13 組	安慰劑組		
主要評估指標					

首次罹患經確認的疫苗型肺炎 鏈球菌 CAP	139	49	90	45.56 (21.82, 62.49)	0.0006
<i>次要評估指標</i>					
首次罹患經確認的 NB/N¹ 疫苗 型肺炎鏈球菌 CAP	93	33	60	45.00 (14.21, 65.31)	0.0067
首次罹患-VT-IPD²	35	7	28	75.00 (41.06, 90.87)	0.0005
¹ NB/N ¹ –非菌血性/非侵入性。 ² VT-IPD –疫苗型侵入性肺炎鏈球菌感染症。					

在依計劃書分析族群中，亦證實另兩項次要評估指標的療效。首次疫苗型(VT)肺炎鏈球菌引起的非菌血性/非侵入性 (NB/N¹)社區感染型肺炎為 93 例（沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗 33 例：安慰劑 60 例），保護效果為 45.00% (95.2% CI, 14.21-65.31; p=0.0067)。對於 IPD 次要評估指標，首次疫苗型侵入性肺炎鏈球菌感染症(VT-IPD) 為 35 例（沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗 7 例：安慰劑 28 例），保護效果為 75.00% (95.2% CI, 41.06-90.87; p=0.0005)。

對首次疫苗型肺炎鏈球菌引起的社區感染型肺炎、疫苗型肺炎鏈球菌引起的非菌血性/非侵入性 (NB/N¹)社區感染型肺炎和疫苗型侵入性肺炎鏈球菌感染症 (VT-IPD)的保護效果延續至整個 4 年試驗期間。

這項研究不是設計來證明在不同年齡分組的保護效果，且 ≥ 85 歲受試者的人數不足以證明在這個年齡組的保護效果。

18 歲(含)以上之成人與老年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異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異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種疫苗一個月後，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(18-95 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 18 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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人。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病人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 18 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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗。在同一項研究中，有另外一組 50-59 歲的成人與一組 18 至 49 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。

表六即為 60-64 歲接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗或 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人，以及 50-59 歲接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的成人在接種疫苗 1 個月後之 OPA GMTs 的比較結果。

表六：60-64 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 ^{a,b,c}							
	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 相較於 PPSV23 60-64 歲	
血清型	GMT	GMT	GMT	GMR	(95% CI)	GMR	(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, 1.80)	1.2	(0.93, 1.62)
6A [†]	4328	2593	213	1.7	(1.30, 2.15)	12.1	(8.63, 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, 4.08)
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)
^a 不劣性的定義為 GMR 之雙邊 95% CI 的下限高於 0.5。 ^b 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。 ^c 就血清型 6A [†] (沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗特有的血清型)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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗所誘發的 OPA GMTs。在接種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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人。

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價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人	5至45	20至1234
60-64歲且先前未曾接種23價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人	5至37	19至733

表七為 18 至 49 歲成人與 60 至 64 歲成人在接種單劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗 1 個月後的 OPA GMT 比較結果。

表七：18 至 49 歲成人與 60 至 64 歲成人在接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後之 OPA GMT ^{a,b}				
	18 至 49 歲 N=836-866	60 至 64 歲 N=359-404	18 至 49 歲 相較於 60 至 64 歲	
血清型	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI ^c)
1	353	146	2.4	(2.03, 2.87)
3	91	93	1.0	(0.84, 1.13)
4	4747	2062	2.3	(1.92, 2.76)
5	386	199	1.9	(1.55, 2.42)
6A	5746	2593	2.2	(1.84, 2.67)
6B	9813	1984	4.9	(4.13, 5.93)
7F	3249	1120	2.9	(2.41, 3.49)
9V	3339	1164	2.9	(2.34, 3.52)
14	2983	612	4.9	(4.01, 5.93)
18C	3989	1726	2.3	(1.91, 2.79)
19A	1580	682	2.3	(2.02, 2.66)
19F	1533	517	3.0	(2.44, 3.60)
23F	1570	375	4.2	(3.31, 5.31)

**表七：18 至 49 歲成人與 60 至 64 歲成人在接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後
之 OPA GMT^{a,b}**

	18 至 49 歲 N=836-866	60 至 64 歲 N=359-404	18 至 49 歲 相較於 60 至 64 歲	
血清型	GMT ^b	GMT ^b	GMR	(95% CI) ^c
^a 不劣性的定義為 GMR 之雙邊 95% CI 的下限高於 0.5。 ^b 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。 ^c 比例的信賴區間(CI)是信賴區間根據測量值對數平均差異的學生 t 分佈所進行的反向轉換。				

18 至 49 歲成人對於沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗裡 13 種血清型的 OPA GMT 皆不劣於 60 至 64 歲成人對於沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗的反應。

相較於接種沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗 1 個月之後，在接種 1 年後 OPA 效價有下降的現象，不過，所有血清型的 OPA 效價仍高於基礎值。

	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
未曾接種23價肺炎鏈球菌多醣體		

疫苗的18至49歲成人	5至186	23至2948
-------------	-------	---------

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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗所誘發的免疫反應進行比較。

表八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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗 1 個月後之 OPA GMTs 的比較結果。

<p>表八：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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗(PPSV23)之後的 OPA GMTs^{a,b,c}</p>				
	<p>沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗</p> <p>N=400-426</p>	<p>PPSV23</p> <p>N=395-445</p>	<p>沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗與 PPSV23 的 OPA GMT 比較</p>	
<p>Serotype</p> <p>血清型</p>	OPA GMT	OPA GMT	GMR	(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 [†]	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)
<p>^a 不劣性的定義為 GMR 之雙邊 95% CI 的下限高於 0.5。</p> <p>^b 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。</p> <p>^c 就血清型 6A[†](沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗特有的血清型)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。</p>				

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 價肺炎鏈球菌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。在接種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 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗。

在70歲(含)且於進入研究的5年前曾接種23價肺炎鏈球菌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價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人	9至122	18至381

特殊族群之免疫反應

下述疾病的病人，罹患肺炎鏈球菌感染症的風險較高。目前在這些特殊族群施打沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗所產生的抗體效價與臨床相關性仍未明。

鐮狀血球疾病

在法國、義大利、英國、美國、黎巴嫩、埃及、沙烏地阿拉伯進行的開放標記單一組別試驗中，納入罹患鐮狀血球疾病，且在納入試驗前至少 6 個月，曾接種一劑或一劑以上的 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的 158 名孩童和青少年，年齡介於 6 至 18 歲間。受試者接種 2 劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，接種間隔為 6 個月。接種第一劑疫苗後，以 IgG GMC 與 OPA GMT 測量沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗引發的抗體濃度，皆統計上顯著高於接種疫苗前的濃度。接種第二劑疫苗後，免疫反應與接種第一劑之後相當。第二劑之後一年，以 IgG GMC 與 OPA GMT 測量的抗體濃度，均高於接種第一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗之前，但血清型 3 和血清型 5 的 IgG GMC 除外，這兩項的數值類似。

沛兒®肺炎鏈球菌七價結合型疫苗的其他免疫保護療效：合併有鐮狀血球疾病的兒童

一項在多家醫學中心進行的開放性臨床試驗中，共有 49 位合併有鐮狀血球疾病的嬰兒接受沛兒®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。

人體免疫不全病毒感染

之前未曾接種肺炎鏈球菌疫苗的兒童和成人

感染 HIV 且 CD4 細胞計數 ≥ 200 個/ μ L (平均 717.0 個/ μ L)、病毒量 < 5 萬 copies/mL (平均 2090.0 copies/mL)、無活動性 AIDS 相關疾病，且之前未曾接種肺炎鏈球菌疫苗之兒童和成人，接種 3 劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗。依據一般建議，之後接種單劑 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，疫苗接種時間間隔 1 個月。在接種每劑疫苗後約 1 個月，評估 259-270 名可評估受試者的免疫反應。第一劑後，以 IgG GMC 和 OPA GMT 測量沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗引發的抗體濃度，在統計上顯著高於接種疫苗前的濃度。第二劑和第三劑沛兒肺炎鏈球菌十三價接合型疫苗後，免疫反應與第一劑類似或較高。

之前曾接種 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的成人

曾在納入試驗至少 6 個月前接種 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗，且感染 HIV 之 18 歲以上的成年病人，CD4 細胞計數 ≥ 200 個/ μ L (平均 609.1 個/ μ L) 且病毒量 < 5 萬 copies/ml (平均 330.6 copies/ml)、無活動性 AIDS 相關疾病，接種 3 劑沛兒

肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗，接種時間為納入試驗時，以及接種第一劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後 6 個月與 12 個月。在接種每劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後約 1 個月，評估 231-255 名可評估受試者的免疫反應。接種第一劑疫苗後，以 IgG GMC 及 OPA GMT 測量沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗引發的抗體濃度，皆顯著高於接種疫苗前的濃度。接種第二劑與第三劑沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗後，免疫反應與接種第一劑後相同，或者高於接種第一劑後。該項試驗中，有 162 名受試者曾接種過 1 劑，143 名受試者曾接種過 2 劑，26 名受試者曾接種過 2 劑以上的 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗。曾接種過 2 劑或 2 劑以上 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗的受試者，免疫反應與曾接種過 1 劑的受試者類似。

造血幹細胞移植

兒童和成人若在 2 歲（含）之後接受自體造血幹細胞移植（HSCT），原發疾病經血液學檢查完全緩解，或淋巴瘤及骨髓瘤出現極佳部份緩解者，接種三劑沛兒肺炎鏈球菌十三價接合型疫苗，每劑之間間隔至少 1 個月。第一劑在 HSCT 後 3 至 6 個月接種，第四劑（追加劑）沛兒肺炎鏈球菌十三價接合型疫苗在第三劑後 6 個月施打。依據一般建議，在第四劑沛兒肺炎鏈球菌十三價接合型疫苗後 1 個月，接種單劑 23 價肺炎鏈球菌多醣體疫苗。接種後約 1 個月，以 IgG GMC 測量 168-211 名可評估受試者的免疫反應。每劑沛兒肺炎鏈球菌十三價接合型疫苗接種後，

沛兒肺炎鏈球菌十三價接合型疫苗均引發抗體濃度升高。第四劑沛兒肺炎鏈球菌十三價接合型疫苗接種後，所有血清型之免疫反應均顯著高於第三劑後。本研究未測量功能性抗體效價（OPA 效價）。

13. 包裝及儲存

13.1 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（不含乳膠成分的氯丁基橡膠）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。

13.2 效期

請見外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存於 2 ~ 8°C（冷藏貯存）。

13.4 儲存注意事項

不可冷凍。

沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗在不超過 25°C 的溫度下可維持穩定 4 天。在這段時間結束時，未使用的沛兒肺炎鏈球菌十三價結合型疫苗應予以丟棄。這些資料乃是在發生暫時性的溫度變化時供健康照護專業人員參考之用。

15. 其他

對廢棄處置無特別要求。

任何未使用的藥品或廢棄物應依當地規定拋棄。

版本: SPC 20250424-1

製造廠: Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company

Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 V8F8, Ireland

包裝廠: Pfizer Manufacturing Belgium N.V.

Rijksweg 12, 2870 Puurs-Sint-Amands, Belgium

藥 商: 美商惠氏藥廠(亞洲)股份有限公司台灣分公司

台北市信義區松仁路100號42、43樓