

輔流威適流感疫苗

FLUCELVAX QUAD

衛部菌疫輸字第001126號

本藥須由醫師處方使用

1. 適應症及用途

適用於3歲以上兒童及成人之主動免疫接種，預防此疫苗所涵蓋之兩種A型及兩種B型流感病毒所引起的流感相關疾病。

2. 用法用量

本疫苗僅可用於肌肉注射。

2.1. 劑量與間隔時間

FLUCELVAX QUAD之使用劑量為肌肉注射一劑0.5毫升，建議施打部位為上臂三角肌，請勿施打於臀部或附近有主要神經叢之部位。

表1：劑量與間隔時間

年齡	劑量	間隔時間
3歲到8歲	一或兩劑 ¹ ，每劑0.5毫升	若需接種兩劑，兩劑之間至少間隔4週以上
9歲以上	一劑，每劑0.5毫升	不適用

¹ 施打一或兩劑取決於過去是否曾接種過流感疫苗，需遵照衛生主管機關有關使用疫苗預防與控制流感的年度建議。

2.2. 用法

施打本疫苗前應先目視檢查懸浮微粒及變色情形。[請參見產品說明(11)]

若藥品出現懸浮微粒及或變色情形，請勿施打該疫苗。

施打本疫苗前應搖晃均勻後再施打。

請勿冷凍。冷凍疫苗請棄置處理。

僅可用於肌肉注射。切勿透過靜脈注射、皮內注射或皮下注射等方式施打本疫苗。

3. 劑型

本疫苗為預充填之注射用懸浮液針劑，每劑含有0.5毫升，附有無菌針頭。

4. 禁忌症

曾因任何疫苗成分引發嚴重過敏反應（例如過敏性休克）者，不得施打FLUCELVAX QUAD [請參見產品說明(11)]。

5. 警語與注意事項

5.1. 格林-巴利症候群（Guillain-Barré Syndrome）

1976年豬流感疫苗與格林-巴利症候群(GBS)之風險增高有關。GBS與其他流感疫苗是否有因果關係之證據尚無定論；若存在風險增高，則每一百萬名接種疫苗者中可能會有略多於1例的額外病例¹。若患者先前接種流感疫苗後曾發生GBS，則應考量潛在的效益與風險後，再決定是否施打FLUCELVAX QUAD。

5.2. 預防及處理過敏反應

應隨時備妥適當的藥物並加以監測，以利於處置疫苗接種後可能出現的過敏性休克反應。

5.3. 暈厥

暈厥有可能與接種注射型疫苗有關，包括FLUCELVAX QUAD。暈厥可能伴隨著暫時性神經系統症狀，例如視覺障礙、感覺異常與肢體僵直的動作。應備妥適當措施以避免跌倒傷害，並於暈厥後維持仰臥或頭低腳高姿勢，以恢復腦部血流灌注。

5.4. 免疫力改變

具有內生性或醫源性免疫抑制作用的患者(包括接受免疫抑制劑者)，其抗體反應可能不足。

5.5. 疫苗有效性限制

並非所有接種疫苗的人都可產生保護性反應。

6. 不良反應

6.1. 臨床試驗中發現之不良反應

18歲至64歲成人中，最常見($\geq 10\%$)之局部與全身反應為注射部位疼痛(45.4%)、頭痛(18.7%)、疲倦(17.8%)與肌痛(15.4%)、注射部位發紅(13.4%)及硬結(11.6%)。

65歲以上老年人，最常見($\geq 10\%$)之局部與全身反應為注射部位疼痛(21.6%)及注射部位發紅(11.9%)。

4歲到5歲兒童首次接受疫苗後，最常見($\geq 10\%$)之局部與全身反應為注射部位壓痛(46%)、注射部位發紅(18%)、嗜睡(19%)、煩躁不安(16%)、注射部位硬結(13%)以及飲食習慣改變(10%)。

6歲到8歲兒童首次接受疫苗後，最常見($\geq 10\%$)的局部與全身反應為注射部位疼痛(54%)、注射部位發紅(22%)、注射部位硬結(16%)、頭痛(14%)、疲倦(13%)與肌痛(12%)。

9歲到17歲兒童及青少年，最常見($\geq 10\%$)的局部與全身反應為注射部位疼痛(58%)、頭痛(22%)、注射部位發紅(19%)、疲倦(18%)與肌痛(16%)以及注射部位硬結(15%)。

另一針對2歲到17歲兒童及青少年之臨床療效試驗，最常見($\geq 10\%$)的局部與全身反應為注射部位觸痛(28.7%)(2歲到5歲兒童)，注射部位疼痛(23.8%)(6歲到17歲兒童)，頭痛(16.7%)，疲倦(15.9%)，注射部位發紅(19.3%)以及注射部位硬結(12.7%)。

由於臨床研究是在各不同條件下進行的，疫苗臨床研究中所觀察到的不良反應率無法直接與另一種疫苗的臨床研究中比率進行比較，也可能無法反映出臨床實務作業上所觀察到的比率。

18歲及以上成人：

在美國進行的一項隨機、雙盲、有對照組臨床試驗(試驗1)中，評估成年人施打FLUCELVAX QUAD後的安全性。安全性數據包括2680名18歲以上的成人，其中1340名為18歲至64歲成人和1340名為65歲以上成人。

這項臨床試驗中，受試者接種FLUCELVAX QUAD或是三價流感疫苗(TIV1c或TIV2c)作為對照組(FLUCELVAX QUAD (n=1335), TIV1c, n=676 或 TIV2c, n=669)。接受

FLUCELVAX QUAD的受試者平均年齡為57.4歲，其中54.8%為女性，75.6%為白種人、13.4%為黑人、9.1%為拉丁美洲裔、0.7%為美洲印第安人、0.3%為亞洲人、0.1%為夏威夷原住民、0.7%為其他種族。臨床試驗觀察到的安全性資料總結於表2。

這項臨床試驗中收集了受試者在接種疫苗後七天內所發生的局部注射部位與全身性之設定記錄不良反應(solicited adverse reactions)。

FLUCELVAX QUAD與對照疫苗之設定記錄不良反應，總結於表2。

表2：18歲及以上成人接種疫苗後7天內所通報之設定記錄不良反應的發生率（試驗1：NCT01992094）¹

	18歲至64歲			65歲以上		
	百分比(%) ²					
	FLUCELVAX QUAD N=663	三價流感疫苗		FLUCELVAX QUAD N=656	三價流感疫苗	
TIV1c N=330		TIV2c N=327	TIV1c N=340		TIV2c N=336	
局部不良反應						
注射部位硬結	11.6 (0)	9.7 (0.3)	10.4 (0)	8.7 (0)	6.8 (0)	7.7 (0)
注射部位發紅	13.4 (0)	13.3 (0)	10.1 (0)	11.9 (0)	10.6 (0)	10.4 (0)
注射部位瘀斑	3.8 (0)	3.3 (0.3)	5.2 (0)	4.7 (0)	4.4 (0)	5.4 (0)
注射部位疼痛	45.4 (0.5)	37.0 (0.3)	40.7 (0)	21.6 (0)	18.8 (0)	18.5 (0)
全身性不良反應						
發寒	6.2 (0.2)	6.4 (0.6)	6.4 (0)	4.4 (0.3)	4.1 (0.3)	4.5 (0.6)
噁心	9.7 (0.3)	7.3 (0.9)	8.9 (1.2)	3.8 (0.2)	4.1 (0)	4.2 (0.3)
肌痛	15.4 (0.8)	14.5 (0.9)	15.0 (1.2)	8.2 (0.2)	9.4 (0.3)	8.3 (0.6)
關節痛	8.1 (0.5)	8.2 (0)	9.5 (0.9)	5.5 (0.5)	5.0 (0.3)	6.8 (0.9)
頭痛	18.7 (0.9)	18.5 (0.9)	18.7 (0.6)	9.3 (0.3)	8.5 (0.6)	8.3 (0.6)
疲倦	17.8 (0.6)	22.1 (0.3)	15.6 (1.5)	9.1 (0.8)	10.6 (0.3)	8.9 (0.6)
嘔吐	2.6 (0)	1.5 (0.3)	0.9 (0)	0.9 (0.2)	0.3 (0)	0.6 (0)
腹瀉	7.4 (0.6)	7.6 (0)	7.6 (0.6)	4.3 (0.5)	5.0 (0.9)	5.1 (0.3)
食慾不振	8.3 (0.3)	8.5 (0.3)	8.3 (0.9)	4.0 (0.2)	5.0 (0)	3.6 (0.3)
發燒： $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40.0^{\circ}\text{C}$)	0.8 (0)	0.6 (0)	0.3 (0)	0.3 (0)	0.9 (0)	0.6 (0)

¹數據來自接種疫苗且提供安全性數據的受試者。

²嚴重不良反應的百分比於括號中表示。

非設定記錄不良事件(unsolicited adverse events)之資料收集期間為接種疫苗後的21天內。在18歲及以上成人中，接種FLUCELVAX QUAD後21天內，有16.1%受試者通報非設定記錄不良事件。

嚴重不良事件(serious adverse events, SAEs)之資料收集期間為接種疫苗後的6個月內。在18歲及以上成人中，接種FLUCELVAX QUAD後6個月內，有3.9%受試者通報嚴重不良事件。所有的嚴重不良事件經評估皆與接種疫苗無關。

4歲到17歲兒童及青少年：

在美國進行的一項隨機、雙盲、有對照組臨床試驗（試驗2）中，評估4歲到17歲兒童施打FLUCELVAX QUAD後的安全性。安全性數據包括2332名4歲到17歲兒童；其中包含1161名4歲到8歲兒童和1171名9歲到17歲兒童。

這項臨床試驗中，受試者接種FLUCELVAX QUAD或是三價流感疫苗（TIV1c或TIV2c）作為對照組（FLUCELVAX QUAD (n=1159), TIV1c, n=593 或 TIV2c, n=580）。9歲到17歲兒童接受單劑的FLUCELVAX QUAD或對照流感疫苗。4歲到8歲兒童則根據受試者先前流感疫苗接種史決定接受一劑或兩劑（間隔4週）FLUCELVAX QUAD或對照疫苗。接受FLUCELVAX QUAD的受試者平均年齡9.6歲，其中48%為女性，53%為白種人。研究觀察到的安全性資料總結於表3及表4。

這項臨床試驗中收集了受試者在接種疫苗後七天內所發生的局部注射部位與全身性之設定記錄不良反應。

FLUCELVAX QUAD與對照疫苗之設定記錄不良反應，總結於表3和表4。

表3：4歲到5歲兒童接種疫苗後7天內所通報之設定記錄不良反應的發生率（試驗2：NCT01992107）¹

	4歲到5歲兒童		
	百分比(%) ²		
	FLUCELVAX QUAD (N=182)	三價流感疫苗	
		TIV1c (N=91)	TIV2c (N=93)
局部不良反應			
注射部位出現硬結	13 (1)	20 (2)	13 (0)
注射部位發紅	18 (1)	23 (1)	17 (0)
注射部位出現瘀斑	9 (0)	11 (0)	8 (0)
注射部位觸痛	46 (1)	45 (1)	43 (0)
全身性不良反應			
飲食習慣改變	10 (1)	7	6
嗜睡	19 (1)	12 (3)	10 (0)
煩躁不安	16 (2)	10 (2)	10 (1)
發寒	5 (1)	2 (0)	1 (0)
嘔吐	4 (0)	2 (0)	2 (0)
腹瀉	4 (0)	2 (0)	2 (0)
發燒： $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40.0^{\circ}\text{C}$)	4 (0)	4 (0)	3 (0)

¹數據來自接種疫苗且提供安全性數據的受試者。

²嚴重不良反應的百分比於括號中表示。

表4：6歲到17歲兒童接種疫苗後7天內所通報之設定記錄不良反應的發生率（試驗2：NCT01992107）¹

	6歲到8歲兒童（接種第一劑後）			9歲到17歲兒童		
	百分比(%) ²					
	FLUCELVAX QUAD N=371-372	三價流感疫苗		FLUCELVAX QUAD N=579	三價流感疫苗	
TIV1c N=185		TIV2c N=186	TIV1c N=294		TIV2c N=281-282	
局部不良反應						
注射部位硬結	16 (0)	19 (1)	13 (0)	15 (0)	15 (0)	13 (<1)
注射部位發紅	22 (0)	23 (1)	20 (0)	19 (<1)	17 (0)	15 (<1)
注射部位瘀斑	9 (0)	9 (0)	8 (0)	4 (0)	5 (0)	5 (0)
注射部位疼痛	54 (1)	57 (1)	58 (2)	58 (1)	51(<1)	50 (0)
全身不良反應						
發寒	4 (1)	3 (0)	4 (0)	7 (0)	6 (1)	4 (1)
噁心	8 (1)	5 (0)	5 (1)	9 (<1)	8 (1)	7 (1)
肌痛	12 (1)	14 (0)	10 (0)	16 (<1)	17 (<1)	15 (<1)
關節痛	4 (0)	5 (0)	4 (0)	6 (0)	6 (0)	8 (<1)
頭痛	14 (1)	13 (0)	12 (0)	22 (1)	23 (2)	18 (1)
疲倦	13 (2)	14 (0)	18 (0)	18 (<1)	16 (1)	16 (<1)
嘔吐	3 (1)	3 (0)	3 (0)	2 (0)	1 (0)	2 (0)
腹瀉	3 (<1)	6 (1)	5 (0)	4 (0)	4 (0)	3 (<1)
食慾不振	9 (<1)	5 (0)	8 (1)	9 (0)	9 (<1)	9 (0)
發燒： $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40.0^{\circ}\text{C}$)	4 (0)	3 (0)	2 (0)	1 (<1)	3 (0)	1 (0)

¹數據來自接種疫苗且提供安全性數據的受試者。

²嚴重不良反應的百分比於括號中表示。

接受第二劑FLUCELVAX QUAD、TIV1c或TIV2c的兒童中，其不良反應發生率與第一劑觀察到的發生率相似。

非設定記錄不良事件之資料收集期間為接種疫苗後之21天內。在4歲到17歲兒童中，接種FLUCELVAX QUAD後21天內，有24.3%受試者通報非設定記錄不良事件。

嚴重不良事件之資料收集期間為接種疫苗後的6個月內。在4歲到17歲兒童中，接種FLUCELVAX QUAD後6個月內，有0.5%受試者通報嚴重不良事件。所有的嚴重不良事件經評估皆與接種疫苗無關。

一項在8個國家進行之隨機，分層，觀察者盲性、非流感疫苗對照組之臨床試驗（試驗3）中，評估2歲到17歲兒童施打FLUCELVAX QUAD後的安全性。安全性數據(有接種疫苗且提供設定記錄不良反應數據者[Solicited Safety Set])包括4509名2歲到17歲兒童。

這項臨床試驗中，受試者接種FLUCELVAX QUAD或是流行性腦脊髓膜炎疫苗(Menveo[®])作為對照組（FLUCELVAX QUAD (n=2255), Menveo (n=2254)；Solicited Safety Set）。9歲到17歲兒童接受單劑的FLUCELVAX QUAD或對照流感疫苗。4歲到8歲兒童則根據受試者先前流感疫苗接種史決定接受一劑或兩劑（間隔4週）FLUCELVAX QUAD，對照組則

接受對照疫苗(Menveo[®])。接受FLUCELVAX QUAD的受試者平均年齡8.7歲，其中49%為女性，50.5%為白種人。研究觀察到的安全性資料總結於表5。

這項臨床試驗中收集了受試者在接種疫苗後七天內所發生的局部注射部位與全身性之設定記錄不良反應。

表5：2歲到18歲兒童及青少年接種疫苗後7天內所通報之設定記錄不良反應的發生率（試驗3：NCT03165617）¹

	2歲到18歲兒童及青少年	
	百分比(%) ²	
	FLUCELVAX QUAD (N=2255)	流行性腦脊髓膜炎疫苗 (Menveo [®]) (N=2254)
局部不良反應		
注射部位出現硬結	12.7 (0.1)	13.1 (0.3)
注射部位發紅	19.3 (0.2)	21.2 (0.8)
注射部位出現瘀斑	7.5 (<0.1)	6.3 (<0.1)
注射部位疼痛	23.8 (0.7)	19.0 (1.2)
注射部位觸痛	28.7 (1.0)	25.4 (1.4)
全身性不良反應		
食慾不振	9.2 (0.5)	7.7 (0.5)
噁心	5.7 (0.1)	5.5 (0.7)
肌肉疼痛	5.0 (0.4)	5.0 (0.5)
關節疼痛	6.5 (0.4)	7.7 (0.5)
頭痛	16.7 (1.0)	15.5 (0.6)
疲倦	15.9 (1.0)	16.3 (1.0)
發寒	6.5 (0.5)	5.7 (0.3)
腹瀉	6.9 (0.4)	7.5 (0.4)
嘔吐	4.0 (0.4)	3.6 (0.5)
飲食習慣改變	9.9 (1.0)	10.1 (0.7)
嗜睡	14.9 (0.9)	17.6 (1.8)
躁動不安	13.8 (0.2)	10.8 (0.5)
發燒： $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ($\geq 40.0^{\circ}\text{C}$)	5.3 (0.3)	4.5 (0.2)

¹數據來自接種疫苗且提供安全性數據的受試者。

²嚴重不良反應的百分比於括號中表示。

6.2. 上市後使用經驗

在上市後使用FLUCELVAX QUAD期間，曾接獲下列不良事件通報。由於這些事件是由規模未知的使用者自發性通報而得，因此未必能夠估計其發生頻率或與施打疫苗之相關性。

免疫系統異常：過敏或立即性過敏反應，包括過敏性休克。

神經系統異常：暈厥、暈厥先兆、感覺異常。

皮膚與皮下組織症狀：全身皮膚反應，包括搔癢、蕁麻疹或非特異性紅疹。

一般疾病與施打部位異常：廣泛性的肢體腫脹。

8. 使用於特殊族群

8.1. 懷孕

風險摘要

所有懷孕均具有出生缺陷、流產或其他不良結果之背景風險。目前關於孕婦接種FLUCELVAX QUAD的數據不足，尚無法確立於懷孕期間與接種疫苗的風險。

尚未針對FLUCELVAX QUAD進行動物發育毒性研究。有項FLUCELVAX（三價配方）的發育毒性研究，研究對象為雌性兔子，於交配前與懷孕期間施打，每次施打劑量為0.5毫升（人體單劑量為0.5毫升）。該研究顯示FLUCELVAX（三價配方）並未對胎兒有害（請參見8.1數據）。

臨床考量

與疾病有關的母體及／或胚胎-胎兒風險

與非孕婦相比，孕婦因流感而罹患重症的風險較高。

罹患流感的孕婦出現不良妊娠結果的風險較高，包括早產和分娩。

數據

動物數據

一項發育毒性研究顯示，雌性兔子在交配前1、3和5週及懷孕第7和20天透過肌肉注射施打FLUCELVAX（三價配方）。每次施打劑量為0.5毫升（人體單劑量為0.5毫升）。該項研究未觀察到與疫苗有關的胎兒畸形或變異，以及離乳前發育的不良反應。

8.2. 哺乳

風險摘要

目前不清楚FLUCELVAX QUAD是否會分泌於母乳中。尚無數據可評估FLUCELVAX QUAD對於哺乳嬰兒或對母乳產量／分泌影響。

應整體考量哺乳對於幼童發育和健康的益處、母親接種疫苗之臨床效益、FLUCELVAX QUAD或母親身體狀況對母乳哺餵孩童的任何潛在不良影響。預防性疫苗可避免母親身體狀況或是母乳分泌受到流感的影響。

8.5. 老年人使用

在臨床試驗中曾經接受一劑FLUCELVAX QUAD並納入安全性評估的2493名受試者中，其中有26.47%（660名）為65歲及以上，7.7%（194名）為75歲及以上。

老年人（65歲以上）對FLUCELVAX QUAD產生的抗體反應低於年輕人。[請參見臨床研究(14.3)]

11. 產品說明

FLUCELVAX QUAD係以肌肉注射之四價流感疫苗，其生產製造係利用Madin Darby Canine Kidney (MDCK) 細胞株所繁殖的流感病毒製備而成的次單位去活化流感疫苗。細胞以懸浮型於培養基中增殖。病毒使用β-丙內酯(β-propiolactone)去除活性後，經過介面活性劑溴化十六烷基三甲基銨(cetyltrimethylammonium bromide)裂解，再透過多種處理步驟進行純化。四種流感病毒株皆單獨生產並經過純化，再經配製而得四價流感疫苗。

本品為無菌、略帶乳白色的懸浮液，懸浮於磷酸鹽緩衝生理鹽水(phosphate buffered saline)中。FLUCELVAX QUAD之病毒株符合世界衛生組織針對北半球2020-2021流感季節的建議，每劑0.5毫升中含有60微克血球凝集素(hemagglutinin; HA)，下列四種流感病毒株各含有15微克血球凝集素：A/Nebraska/14/2019 (an A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09-like virus)、A/Delaware/39/2019 (an A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)-like virus)、B/Darwin/7/2019 (a B/Washington/02/2019-like virus)、B/Singapore/INFTT-16-0610/2016 (a B/Phuket/3073/2013-like virus)。

賦形劑成分包括：氯化鈉 (sodium chloride)、氯化鉀 (potassium chloride)、氯化鎂六水合物 (magnesium chloride hexahydrate)、磷酸氫二鈉二水合物 (disodium hydrogen phosphate dihydrate)、磷酸二氫鉀 (potassium dihydrogen phosphate)、與注射用水。

每劑FLUCELVAX QUAD可能含有製造過程殘餘的MDCK細胞蛋白質(≤ 25.2 微克)、血球凝集素以外的蛋白質(≤ 240 微克)、MDCK細胞DNA (≤ 10 毫微克)、聚山梨醇酯80 (≤ 1500 微克)、溴化十六烷基三甲基銨(≤ 18 微克)及β-丙內酯 (<0.5 微克)。

FLUCELVAX QUAD不含防腐劑或抗生素。

預充填式針筒之活塞不含天然橡膠或乳膠成分，針頭頂蓋可能含有天然橡膠成分。

12. 臨床藥理學

12.1. 作用機制

感染流感病毒後會發生流感疾病及其併發症。藉由全球監測作業與分析流感病毒分離株，可鑑別每年之抗原變異。自1977年起，A型流感病毒(H1N1及H3N2)和B型流感病毒的不斷輪流成為人類季節性流感的主要病毒種類。接種去活性流感疫苗後，所誘發之血球凝集抑制(hemagglutination inhibition; HI)抗體的特定效價與對流感的保護力之連結尚未建立。在某些研究指出，當HI抗體效價 $\geq 1:40$ 時，約有達50%受試者可防範流感疾病。^{2,3}

對抗某種流感病毒型或亞型的抗體對於另一種流感病毒幾乎沒有或根本沒有保護作用。此外，對於某種流感病毒抗原變異體的抗體，可能無法防範相同類型或亞型病毒新出現的抗原變異體。透過抗原漂變(antigenic drift)發展出抗原變異體是季節性流行病的病毒機轉，也是每年流感疫苗中一或多種病毒株通常會變化的原因。因此，需要透過預測流感季可能流行的流感病毒株作為標準，以製作去活化流感疫苗。

由於接種疫苗後的一年內保護力會下降，且每年流行的流感病毒株不盡相同，因此建議每年接種流感疫苗。⁴

13. 非臨床毒理學

13.1. 致癌性、致突變性、生育力受損

尚未針對FLUCELVAX QUAD的致癌性、致突變性，或動物雄性生育力受損情形進行評估。

雌性兔子施打FLUCELVAX (三價配方)，對其生育力沒有影響。[請參見使用於特定族群(8.1)]

14. 臨床研究

14.1. 預防經實驗室檢測確診流感的療效

FLUCELVAX的療效經驗與FLUCELVAX QUAD有關，因為這兩種疫苗的製造程序相同，

亦含有相同成分。

在2007至2008年流感季節期間，進行一項跨國（美國、芬蘭與波蘭）、隨機、觀察者遮盲、以安慰劑為對照組的試驗，針對18歲至49歲成人評估FLUCELVAX的臨床療效與安全性。這項研究總共募集了11,404名受試者，並讓受試者以1:1:1比例接受 FLUCELVAX (N=3828)、AGRIFLU (N=3676)或安慰劑 (N=3900)。在納入的受試者中，平均年齡為33歲，其中55%為女性、84%為白種人、7%為黑人、7%為拉丁美洲裔、2%為其他種族。

FLUCELVAX的療效是透過與安慰劑比較，預防經實驗室檢測確診之流感疾病（與疫苗所含病毒株抗原相符之病毒）、及預防所有流感病毒引起流感疾病。流感病例是藉由主動與被動監測類流感疾病 (influenza-like illness; ILI)來確認。ILI的定義為發燒（口腔溫度 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）及咳嗽或喉嚨痛。在接種疫苗後的21天至6個月期間，發生類流感疾病後120小時內採集鼻腔與喉頭樣本進行分析，計算對所有流感病毒亞型的整體疫苗療效及對抗個別流感病毒亞型的疫苗療效（分別列於表6和表7）。

表6：FLUCELVAX預防經實驗室檢測確診流感的療效 (NCT00630331)

	依據計畫書分析的受試者人數	罹患流感的受試者人數	罹患流感率 (%)	疫苗療效 (Vaccine Efficacy, VE) ^{1,2}	
				%	VE的單側97.5% 信賴區間下限值 ^{2,3}
抗原相符的病毒株					
FLUCELVAX	3776	7	0.19	83.8	61.0
安慰劑	3843	44	1.14	--	--
所有經培養確診罹患的流感					
FLUCELVAX	3776	42	1.11	69.5	55.0
安慰劑	3843	140	3.64	--	--

¹ 預防流感的療效於2007/2008年9個月期間評估

² 根據Sidak校正分數信賴區間之相對風險，計算出FLUCELVAX疫苗相對於安慰劑之療效的單側97.5%信賴區間。疫苗療效 = (1 - 相對風險) x 100 %

³ 疫苗療效成功標準：VE估計值相對於安慰劑的單側97.5% 信賴區間下限值 >40%

表7：FLUCELVAX預防經實驗室檢測確診流感的療效，依流感病毒亞型分類 (NCT00630331)

	FLUCELVAX (N=3776)		安慰劑 (N=3843)		疫苗療效 (Vaccine Efficacy, VE) ²	
	罹患流 感率 (%)	罹患流感 的受試者 人數	罹患流 感率 (%)	罹患流感 的受試者 人數	%	VE的單側97.5% 信賴區間下限值 ^{1,2}
抗原相符的病毒株						
A/H3N2 ³	0.05	2	0	0	--	--
A/H1N1	0.13	5	1.12	43	88.2	67.4
B ³	0	0	0.03	1	--	--
所有經培養確診罹患的流感						
A/H3N2	0.16	6	0.65	25	75.6	35.1
A/H1N1	0.16	6	1.48	57	89.3	73.0
B	0.79	30	1.59	61	49.9	18.2

¹ 研究計畫未針對各種個別流感病毒亞型預先設立疫苗療效成功標準。

² 根據Sidak校正分數信賴區間之相對風險，計算出FLUCELVAX疫苗相對於安慰劑之療效的單側97.5%信賴區間。疫苗療效 = (1 - 相對風險) x 100 %

³ 與疫苗相符的A/H3N2型或B型流感病毒引起的流感病例太少，以致於無法充分評估疫苗療效。

14.2. FLUCELVAX QUAD在18歲以上成人的免疫原性

在美國進行一項隨機、雙盲、有對照組臨床試驗（試驗1）中，對18歲及以上成人進行了FLUCELVAX QUAD的免疫原性評估。這項試驗中，受試者接受FLUCELVAX QUAD或是三價流感疫苗對照藥（FLUCELVAX QUAD (N=1334), TIV1c, N=677或TIV2c, N= 669）。在依據計畫書分析的受試者中，接受FLUCELVAX QUAD的受試者的平均年齡為57.5歲，其中55.1%為女性、76.1%為白種人、13%為黑人及9%為拉丁美洲裔。評估於接種疫苗後21天之免疫反應。

免疫原性的療效指標為血球凝素抑制(HI)抗體效價之幾何平均值(GMTs)，以及達到血清抗體轉換的受試者百分比，後者定義為接種前HI抗體效價 <1:10、接種後HI抗體效價 ≥1:40，或是接種前HI抗體效價 >1:10，血清HI抗體效價至少增加4倍。

FLUCELVAX QUAD誘發之免疫原性不劣於對照疫苗TIVc。其評估標準為：GMTs比例及接種疫苗3週後達到血清抗體轉換的受試者百分比差異，QIVc中包含的4種流感病毒株皆達到非劣性標準。受試者對FLUCELVAX QUAD所含B型流感病毒株所產生的抗體反應優於TIVc中未含有之B型流感病毒株的抗體反應。無證據指出添加第二種B型流感病毒株會對疫苗含有的其他病毒產生免疫干擾。（請參見表8）

表8：18歲以上成人中，FLUCELVAX QUAD與TIVc之不劣性比較—依據計畫書分析
[試驗1 (NCT01992094)]

		FLUCELVAX QUAD N = 1250	TIV1c/TIV2c ¹ N = 635/N = 639	疫苗組 比例 (95% CI)	疫苗組 差異 (95% CI)
A/H1N1	GMT (95% CI)	302.8 (281.8-325.5)	298.9 (270.3-330.5)	1.0 (0.9- 1.1)	-
	血清抗體轉換率 ² (95% CI)	49.2% (46.4-52.0)	48.7% (44.7-52.6)	-	-0.5% (-5.3- 4.2)
A/H3N2	GMT (95% CI)	372.3 (349.2-396.9)	378.4 (345.1-414.8)	1.0 (0.9- 1.1)	-
	血清抗體轉換率 ² (95% CI)	38.3% (35.6-41.1)	35.6% (31.9-39.5)	-	-2.7% (-7.2- 1.9)
B1	GMT (95% CI)	133.2 (125.3-141.7)	115.6 (106.4-125.6)	0.9 (0.8- 1.0)	-
	血清抗體轉換率 ² (95% CI)	36.6% (33.9-39.3)	34.8% (31.1-38.7)	-	-1.8% (-6.2- 2.8)
B2	GMT (95% CI)	177.2 (167.6-187.5)	164.0 (151.4-177.7)	0.9 (0.9- 1.0)	-
	血清抗體轉換率 ² (95% CI)	39.8% (37.0-42.5)	35.4% (31.7-39.2)	-	-4.4% (-8.9- 0.2)

縮寫：GMT = 抗體效價之幾何平均值。CI = 信賴區間。

¹ 依據計畫書(per-protocol)分析：完整分析所有受試者免疫原性數據，這些受試者正確地接受指定疫苗，在去盲化/分析之前未曾因嚴重偏離研究計畫或因其他原因而遭排除。

² A/H1N1、A/H3N2與B1之非劣性比較的對照疫苗為TIV1c；B2則為TIV2c。

³ 血清抗體轉換率 = 接種前HI抗體效價 <1:10而接種後HI抗體效價 ≥1:40，或是接種前HI抗體效價 ≥1:10而接種後HI抗體效價至少增加4倍的受試者百分比

14.3. FLUCELVAX QUAD在兒童及青少年預防流感的療效

一項在全球8個國家進行之隨機分配，分層，觀察者盲性、非流感疫苗對照組之第三/四期之臨床試驗（試驗3）中，評估2歲到17歲兒童施打FLUCELVAX QUAD後的療效。這項研究總共募集了4514名受試者，並讓受試者以1:1比例接受FLUCELVAX QUAD (N=2258)或Menveo (N=2256)。在納入的受試者中，平均年齡為8.8歲，其中49%為女性、51%為白種人、49%為亞洲人、1%為其他種族，<1%為黑人。

FLUCELVAX QUAD的療效是透過與非流感疫苗比較，預防經實驗室檢測確診的由任何A型或B型流感病毒株所造成之流感疾病。流感病例是藉由主動與被動監測類流感疾病(influenza-like illness; ILI)來確認，ILI的定義為發燒（體溫 ≥37.8°C）伴隨以下至少一種症狀：咳嗽、喉嚨痛、鼻塞或流鼻水。在接種疫苗後的21天至流感流行季結束期間，發生類流感疾病後6天內採集鼻腔與喉頭樣本進行分析，計算對所有流感病毒亞型的整體疫苗療效。本試驗的主要療效指標是評估2至<18歲族群的絕對疫苗療效，共同主要療效指標則是評估3至<18歲族群的絕對疫苗療效(列於表9)

表9：FLUCELVAX預防經實驗室檢測確診流感的療效

	依據完整的分析集的受試者人數	罹患流感的受試者人數	罹患流感率 (%)	絕對疫苗療效(absolute vaccine efficacy, aVE)	
				%	aVE的雙側95%信賴區間下限值 ¹
任何流感病毒株經RT-PCR或培養確診					
3歲至<18歲					
FLUCELVAX	2208	171	7.7	54.03	44.80
Menveo	2201	351	15.9	--	--

¹疫苗療效成功標準：aVE估計值相對於安慰劑的雙側95% 信賴區間下限值 >30%

14.4. FLUCELVAX QUAD在4歲到17歲兒童及青少年的免疫原性

在美國進行一項隨機、雙盲、有對照組臨床試驗（試驗2），對4歲到17歲兒童進行了FLUCELVAX QUAD的免疫原性評估。（請參見6.1節）這項研究中，1159名受試者接種FLUCELVAX QUAD。

在依據計畫書分析的受試者中，接受FLUCELVAX QUAD的受試者平均年齡為9.8歲；其中47%為女性、54%為白種人、22%為黑人及19%為拉丁美洲裔。評估於接種疫苗後21天之免疫反應。

免疫原性的療效指標為達到血清抗體轉換的受試者百分比，其定義為接種前血球凝集抑制(HI)抗體效價 <1:10而接種後HI抗體效價≥1:40或是血清HI抗體效價至少增加4倍，以及接種後HI抗體效價≥1:40的受試者百分比。

在接受FLUCELVAX QUAD的受試者中，對於所有四種流感病毒株，血清抗體轉換率之95% 信賴區間下限值≥40%，接種疫苗後達到HI抗體效價≥1:40的受試者百分比之95% 信賴區間下限值≥70%。（請參見表10）

表10：4歲到17歲兒童及青少年接種FLUCELVAX QUAD疫苗後，血清抗體轉換¹與HI抗體效價≥1:40的百分比—依據計畫書分析²[試驗2 (NCT 01992107)]

		FLUCELVAX QUAD
A/H1N1		N = 1014
	血清抗體轉換率1 (95% CI)	72% (69-75)
	HI抗體效價 ≥1:40	99% (98-100)
A/H3N2		N = 1013
	血清抗體轉換率1 (95% CI)	47% (44-50)
	HI抗體效價 ≥1:40	100% (99-100)
B1		N = 1013
	血清抗體轉換率1 (95% CI)	66% (63-69)
	HI抗體效價 ≥1:40	92% (91-94)
B2		N = 1009
	血清抗體轉換率1 (95% CI)	73% (70-76)
	HI抗體效價 ≥1:40	91% (89-93)

縮寫：HI = 血球凝集抑制。CI = 信賴區間。

先前曾接種疫苗的受試者採用第22天數據進行分析，未曾接種疫苗的受試者採用第50天數據進行分析。

¹ 血清抗體轉換率 = 接種前HI抗體效價 <1:10而接種後HI抗體效價 ≥1:40，或是接種前HI抗體效價 ≥1:10而接種後HI抗體效價至少增加4倍的受試者百分比。若HI抗體效價 ≥1:40的受試者百分比的95%信賴區間(CI)下限值 ≥70%，及血清抗體轉換的受試者百分比的95% CI下限值為 ≥40%，則符合免疫原性成功標準。

² 依據計畫書分析(per-protocol)：完整分析所有受試者免疫原性數據，這些受試者正確地接受指定疫苗，在去盲化／分析之前未曾因嚴重偏離研究計畫或因其他原因而遭排除。

15. 參考文獻

1. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339(25):1797-1802.
2. Hannoun C, Megas F, Piercy J. Immunogenicity and protective efficacy of influenza vaccination. *Virus Res* 2004; 103:133-138.
3. Hobson D, Curry RL, Beare A, et al. The role of serum hemagglutinin-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg Camb* 1972; 767-777.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60(33): 1128-1132.

16. 儲存注意事項

本產品請冷藏儲存於2°C至8°C。請勿冷凍、避免光照、請勿使用過期產品。

17. 患者諮詢資訊

請告知病患接種FLUCELVAX QUAD疫苗的潛在益處與風險。

請告知病患接種疫苗可能發生的副作用；臨床醫師應強調(1) FLUCELVAX QUAD含有的成份是非感染性去活化抗原，不會引起流感，以及(2) FLUCELVAX QUAD僅適用於預防流感病毒引起的疾病，並無法預防其他呼吸道疾病。

請指示病患向其醫療照護提供者回報不良反應。

[製造廠名稱及地址]

原料：Seqirus Inc.

475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, NC 27540, United States

成品：CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg, Germany

委託貼標物流中心

廠名：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

[藥商名稱地址及電話]

 台灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街 3-1 號 3 樓

電話號碼：0800-086-288

本文修訂日期
2020年5月
FLX(A02)

輔流威適流感疫苗仿單-民眾版

FLUCELVAX QUAD

衛部菌疫輸字第001126號

本藥須由醫師處方使用

*請保留此份資料，您可能需要再次閱讀。

*當您有任何其他問題時，請詢問醫師。

*本疫苗為醫師處方藥品，切勿轉交他人使用。

*若有任何副作用變得越加嚴重，或您發生任何未列於此須知之副作用，請告知醫師。

這份仿單內容包括：

1. 甚麼是流感？
2. 輔流威適流感疫苗是甚麼？
3. 為何每年都要接種流感疫苗？
4. 接種過流感疫苗就不會感冒了嗎？
5. 哪些人不適合接種流感疫苗？
6. 接種流感疫苗前要注意甚麼事項？
7. 懷孕婦女，哺乳婦女及準備懷孕婦女可以接種流感疫苗嗎？
8. 接種流感疫苗可能有甚麼副作用？
9. 接種流感疫苗後要注意甚麼事項？
10. 其他資訊
 - (1) 輔流威適流感疫苗的產品特性
 - (2) 輔流威適流感疫苗的接種方式及劑量

1. 甚麼是流感？

流感是由一種叫做「流感病毒」所引起的急性呼吸道感染疾病，症狀包括發燒、頭痛、肌肉痛、疲倦、流鼻水、喉嚨痛及咳嗽等；常見的併發症是肺炎，其他還可能併發中耳炎、鼻竇炎、腦炎、心包膜炎等，嚴重者可能導致死亡。

2. 輔流威適流感疫苗是甚麼？

輔流威適流感疫苗是一種不活化病毒流感疫苗，針對每年可能流行的四種流感病毒株製成，可幫助預防流行性感冒（流感）。此疫苗為適用於3歲以上兒童及成人的主動免疫接種，預防流感。注射疫苗後二到三週，人體會產生抗體以抵抗流感病毒入侵。流感病毒的潛伏期可達數天至兩週不等，假使您於接種疫苗前後短期內感染流感病毒，仍可能會受到感染。

3. 為何每年都要接種流感疫苗？

流感病毒極易產生變異，每年流行的病毒株都會略有不同，且接種 4-6 個月後保護效果即可能下降，保護效果一般不超過一年，因此建議每年均須接種一次最新的流感疫苗。

4. 接種過流感疫苗就不會感冒了嗎？

不是。接種過流感疫苗後，只能大幅降低感染流感病毒的機率，但無法預防與流感有類似症狀的一般感冒，民眾仍需注意個人衛生保健及各種預防措施，以維護身體健康。

5. 哪些人不適合接種流感疫苗？

- 已知對疫苗成分有嚴重過敏者
- 過去注射流感疫苗曾發生嚴重副作用者。
- 經醫師評估不適合接種者。
- 發燒或急性疾病患者，宜延後接種。

6. 接種流感疫苗前要注意甚麼事項？

- 若您或您的孩子免疫反應較差時（如患有免疫不全症或正在服用會影響免疫功能之藥物），應於接種疫苗前告知您的醫師。
- 若您或您的孩子曾經歷任何已知過敏反應，請告知您的醫師。

- 若您或您的孩子最近服用藥品，請告知您的醫師。
- 接受免疫抑制治療時（如：皮質類固醇、細胞毒性藥物或放射治療），可能降低疫苗接種後的保護性免疫反應。
- 若輔流威適流感疫苗需與另一種疫苗同時使用，應接種在不同的部位。

7. 懷孕婦女，哺乳婦女及準備懷孕婦女可以接種流感疫苗嗎？

原則上可以接種。如果您目前懷孕或正在哺乳、認為自己可能懷孕或打算要懷孕，使用本疫苗之前請通知您的醫師。您的醫師將評估您是否應接種輔流威適流感疫苗。

8. 接種流感疫苗可能有甚麼副作用？

如同所有的藥品一樣，輔流威適流感疫苗也可能有副作用，但不會發生在每個人的身上。在臨床試驗期間及上市後使用，曾通報以下副作用：

非常嚴重的副作用

若您有在接種疫苗後出現以下狀況，請立即就醫：

- 呼吸困難、暈眩、心跳快速和脈搏微弱、嚴重皮疹，這些症狀可能是非常罕見的過敏反應

嚴重的副作用

若您有在接種疫苗後出現以下狀況，請立即通知您的醫師：

- 注射部位的肢體出現廣泛性的腫脹

輕微的副作用

發生頻率經評估為極常見者（發生率10%以上）：

- 注射部位疼痛、發紅（紅斑）、腫脹、硬塊（硬結）
- 頭痛
- 肌肉痛
- 疲勞

老年人相較更容易發生注射部位的腫脹、硬塊（硬結）、頭痛、肌肉痛及疲勞。

發生頻率經評估為常見者（發生率10%）：

- 噁心、嘔吐、腹瀉
- 食欲不振
- 關節痛
- 注射部位瘀青
- 冷顫

老年人較不常發生嘔吐的副作用。

發生頻率經評估為不常見者（發生率1%）：

- 發燒(≥38.0 °C)

兒童及青少年較常發生發燒的副作用。

通報副作用

如果您接種疫苗後出現任何副作用，請告訴您的醫師、藥師或護理師。包括這份說明書中未列出的任何可能副作用。您也可以直接向全國藥物不良反應通報中心通報副作用。透過通報副作用，您可以協助提供更多有關本藥物的安全性資訊。

9. 接種流感疫苗後要注意甚麼事項？

- 有極低的可能性發生立即型過敏反應，嚴重時可能導致過敏性休克，故接種疫苗應於診間觀察 30 分鐘以上，若無不適再離開。
- 注意有無持續發燒（超過 48 小時）、意識或行為改變、呼吸困難、心跳加速等異常狀況，如有不適應儘速就醫，並告知醫師相關症狀、症狀發生時間、疫苗接種時間，以做為診斷參考。

10.其他資訊

(1) 輔流威適流感疫苗的產品特性

主成份：每劑0.5毫升含有以下病毒株之流感病毒表面抗原（血球凝集素與神經胺酸酶）*

A/Nebraska/14/2019 (an A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09-like virus)
15 µg HA**

A/Delaware/39/2019 (an A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)-like virus)
15 µg HA**

B/Darwin/7/2019 (a B/Washington/02/2019-like virus)
15 µg HA**

B/Singapore/INFTT-16-0610/2016 (a B/Phuket/3073/2013-like virus)
15 µg HA**

*使用特殊細胞株MDCK製備，因此不含雞蛋成分

**血球凝集素

本疫苗符合世界衛生組織建議與歐盟決議，採用2020/2021年度流感季（北半球）之病毒株。

其他成分（電解質與緩衝溶液）：

氯化鈉（sodium chloride）、氯化鉀（potassium chloride）、氯化鎂六水合物（magnesium chloride hexahydrate）、磷酸氫二鈉二水合物（disodium hydrogen phosphate dihydrate）、磷酸二氫鉀（potassium dihydrogen phosphate）、與注射用水。

(2) 輔流威適流感疫苗的接種方式及劑量

本藥須由醫師處方使用

- 9歲以上兒童及成年人：0.5 毫升，一劑
- 3歲至8歲兒童：0.5 毫升，一劑或兩劑。若需接種兩劑，兩劑之間至少間隔4週以上。

您的醫師會建議疫苗應以肌肉注射方式接種

有關疫苗許可證及仿單之詳細資訊，可於行政院衛生福利部食品藥物管理署網頁（www.fda.gov.tw）之藥品業務專區「藥物許可證查詢作業」查詢。

【製造廠名稱及地址】

原料：Seqirus Inc.

475 Green Oaks Parkway, Holly Springs, NC 27540, United States

成品：CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg, Germany

委託貼標物流中心

廠名：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

【藥商名稱、地址、電話】

台灣東洋藥品工業股份有限公司

台北市南港區園區街3-1號3樓

電話號碼：0800-086-288

本說明書之最後修訂時間

2020年5月

FLX(A02)