



# 輔流安四價流感疫苗

## FLUAD TETRA Suspension for Injection

衛部菌疫輸字第 001230 號

版本日期 2024-09-03

版次 4

### 1 性狀

FLUAD TETRA (含佐劑之流感疫苗) 為肌肉注射用的無菌懸液注射劑，是一種四價滅活流感疫苗，其製造係將特定類型流感病毒接種至雞胚蛋之尿囊腔繁殖，繁殖後之病毒再經製備而成。

#### 1.1 有效成分及含量

FLUAD TETRA 係將四種流感病毒抗原與MF59C.1佐劑混合製備而成。

FLUAD TETRA每劑0.5毫升，含有下列四種流感病毒各15微克血球凝集素(hemagglutinin)。所使用的流感病毒株符合世界衛生組織針對北半球2024-2025流感季節的建議。

- A/Victoria/4897/2022 IVR-238 (an A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus)
- A/Thailand/8/2022 IVR-237 (an A/Thailand/8/2022 (H3N2)-like virus)
- B/Austria/1359417/2021 BVR-26 (a B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus)
- B/Phuket/3073/2013 BVR-1B (a B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus)

每種病毒皆先透過離心與過濾分別採收與純化，然後以甲醛滅活。滅活後的病毒藉由區帶離心(zonal centrifugation)進行濃縮與純化，然後在含有溴化十六烷基三甲基銨(cetyltrimethylammonium bromide; CTAB)狀況下進一步離心，從流感病毒顆粒中取得表面抗原 - 血球凝集素與神經胺酸酶(Neuraminidase)，抗原製備產物將進一步純化。

FLUAD TETRA 亦含有 MF59C.1 佐劑 (MF59<sup>®</sup>)，這是一種以角鯊烯 (squalene) 為基底的油水乳劑 (oil-in-water emulsion)。MF59C.1 佐劑含有角鯊烯 (squalene)、聚山梨醇酯 80 (polysorbate 80)、山梨醇酐三油酸酯 (sorbitan trioleate)、檸檬酸鈉二水化合物 (sodium citrate dihydrate) 與檸檬酸單水化合物 (citric acid monohydrate)。

FLUAD TETRA 可能含有製程殘餘的微量 Neomycin、Kanamycin、Hydrocortisone、卵白蛋白 (ovalbumin)、甲醛及 CTAB (cetyltrimethylammonium bromide)。

FLUAD TETRA 不含防腐劑。針筒、推桿活塞 (plunger stopper) 不含天然橡膠或乳膠成分，針頭頂蓋含有天然橡膠成分。

#### 1.2 賦形劑

佐劑 MF59C.1：請見 1.1。

其他賦形劑成分包括：氯化鈉 (sodium chloride)、氯化鉀 (potassium chloride)、磷酸二氫鉀 (potassium dihydrogen phosphate)、磷酸氫二鈉二水合物 (disodium phosphate dihydrate)、

氯化鎂六水合物 (magnesium chloride hexahydrate)、氯化鈣二水化合物 (calcium chloride dihydrate) 與注射用水。

### 1.3 劑型

FLUAD TETRA為一無菌懸液注射劑，預充填於單劑量針筒中，每劑量含有0.5毫升。

### 1.4 藥品外觀

搖晃後，疫苗的正常外觀為乳白色懸浮液，預充填於單劑量針筒中。

## 2 適應症

FLUAD TETRA適用於65歲以上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行性感冒。

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

**本疫苗僅可用於肌肉注射。**

#### 3.1.1 劑量與間隔時間

針對65歲以上成人，以肌肉注射方式施打單劑 0.5 毫升 FLUAD TETRA。

#### 3.1.2 用法

使用前輕輕搖晃每支針筒，FLUAD TETRA外觀呈乳白色。注射用藥品應於使用前以目視檢查溶液與容器內是否有顆粒物質存在或變色。若有任一情況存在，則不可使用 FLUAD TETRA。

疫苗應以肌肉注射方式施打，建議施打部位為上臂三角肌。

### 3.2 調製方式

不適用。

### 3.3 特殊族群用法用量

目前尚無資訊。

## 4 禁忌

曾對本疫苗的任何成分 [請參閱1. 性狀] 或曾因先前之流感疫苗引發嚴重過敏反應 (例如過敏性休克) 者，不得施打FLUAD TETRA。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 5.1.1 格林-巴利症候群 ( Guillain-Barré Syndrome )

若病人先前曾在接種流感疫苗後 6 週內發生格林-巴利症候群 (GBS)，則應先謹慎考量潛在的效益與風險，再決定是否施打FLUAD TETRA。1976 年豬流感疫苗與 GBS之風險增高有關。 [請參閱15.1 參考資料1] 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。

## 5.1.2 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。已知對「蛋」之蛋白質有嚴重過敏者，可在門/住診由熟悉處理過敏症狀之醫事人員提供接種，並於接種後留觀30分鐘。

## 5.1.3 免疫力改變

免疫功能低下者（包括接受免疫抑制治療者）對 FLUAD TETRA 的免疫反應可能低於免疫功能正常者。[請參閱7.2 與免疫抑制療法同時使用]

## 5.1.4 暈厥

暈厥有可能與接種注射型疫苗有關，包括FLUAD TETRA。應備妥適當措施以避免跌倒受傷。

## 5.1.5 疫苗效益限制

並非所有FLUAD TETRA接種者都可產生預防流感的保護作用。

## 5.2 藥物濫用及依賴性

目前尚無資訊。

## 5.3 操作機械能力

目前尚無資訊。

## 5.4 實驗室檢測

目前尚無資訊。

## 5.5 其他注意事項

若有發燒病人，應延緩疫苗施打直到發燒緩解。

和所有注射疫苗一樣，FLUAD TETRA在給予患有血小板減少症或出血性疾病的病人時必須謹慎使用，因為在肌肉注射後可能會發生出血。

## 6 特殊族群注意事項

## 6.1 懷孕

## 風險摘要

FLUAD TETRA 未獲准用於 65 歲以下的人。無足夠的人體資料可用於確認在懷孕期間使用 FLUAD TETRA 是否存在與疫苗有關的風險。

尚無在動物進行 FLUAD TETRA 的發育毒性試驗。已在交配前與懷孕期間使施打FLUAD（三價製劑）的母兔進行發育毒性試驗，每次注射 0.5 毫升劑量（在人體的單一劑量為 0.5 毫升）。（請參閱 6.1 動物數據）。

## 動物數據

在發育毒性試驗中，於懷孕母兔評估 FLUAD（三價製劑）的作用。動物以肌肉注射方式在懷孕前施打兩次、器官形成期間（妊娠第 7 天）與懷孕後期（妊娠第 20 天）各施打一次 FLUAD（三價製劑），0.5 毫升（45 微克）/兔/次。在此項研究中未觀察到與疫苗有關的胎兒畸形或變異，且未觀察到疫苗對斷奶前的發育產生不良作用。

## 6.2 哺乳

FLUAD TETRA 未獲准用於 65 歲以下的人。無人體或動物資料可用於評估 FLUAD TETRA 對哺乳嬰兒或對乳汁生產/分泌的影響。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

目前尚無人類資訊。動物試驗資料請參閱10.3.1。

### 6.4 小兒

FLUAD 與 FLUAD TETRA ( 與 FLUAD 有相同的製造程序且組成分具重疊性 ) 的安全性與效益雖曾在針對 6 個月至 <72 個月大的兒童進行臨床試驗評估，但這些試驗的資料並無法確切證明 FLUAD TETRA 對於 6 個月至 <72 個月大兒童的安全性與有效性。尚未評估 FLUAD TETRA 對於 6 個月以下嬰兒與年滿72 個月之兒童的安全性與效益。

### 6.5 老年人

FLUAD TETRA 的安全性與免疫原性已經在年滿 65 歲的成年人進行過評估。 [請參閱8.2臨床試驗經驗與12. 臨床試驗資料]

### 6.6 肝功能不全

目前尚無資訊。

### 6.7 腎功能不全

目前尚無資訊。

### 6.8 其他族群

目前尚無資訊。

## 7 交互作用

### 7.1 與其他疫苗同時接種

目前尚無 FLUAD TETRA 與其他疫苗同時接種的臨床資料。

若 FLUAD TETRA 與其他注射型疫苗同時使用，則應分別注射在不同部位。

請注意，如果與其他疫苗同時接種，不良反應可能會加劇。

不可將 FLUAD TETRA 與任何其他疫苗混合在同一針筒中。

### 7.2 與免疫抑制療法同時使用

免疫抑制療法或皮質類固醇療法可能降低身體對 FLUAD TETRA 的免疫反應。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

在兩個臨床試驗 ( V118\_18和V118\_20 ) 中，65 歲以上老年人之常見 (  $\geq 10\%$  ) 的局部和全身性反應是注射部位疼痛 ( 16.3%和31.9% )、疲勞 ( 10.5%和16.0% ) 和頭痛 ( 10.8%和12.0% )。大部分設定記錄反應(solicited reactions)之嚴重程度為輕度至中度，且於施打疫苗後三天內緩解。

### 8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在許多不同狀況下進行，在一種疫苗的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法與在另一種疫苗的臨床試驗中所觀察到者直接進行比較，也可能無法反映實際臨床中所觀察到的發生率。

已在共 4269 名年滿 65 歲老年受試者的兩項臨床試驗中評估 FLUAD TETRA 的安全性。試驗 1 (NCT02587221, V118\_18) 是一項多中心、隨機分組、觀察者盲性、以非流感之比較性疫苗作為對照的療效與安全性試驗，於 2016-2017 年北半球與 2017 年南半球季節共 12 個國家進行。在這項試驗中，3381 名受試者接種 FLUAD TETRA，3380 名受試者接種已取得藥證的非流感之比較性疫苗（破傷風類毒素、減量白喉類毒素與非細胞性百日咳疫苗，Boostrix® [葛蘭素史克公司之生物製劑]）。

登記參與試驗時受試者的平均年齡為 72 歲，62% 為女性，48% 為白人，34% 為亞洲人，16% 為其他人種，2% 為美國印第安人/阿拉斯加原住民，18% 為西班牙裔/拉丁裔。

在包含 665 名接種 FLUAD TETRA 的受試者與 667 名接種比較疫苗的受試者的一個子群體中，在接種疫苗後 7 天內收集設定記錄之局部和全身性不良反應的資料。通報設定記錄之局部不良反應的受試者百分比列於表 1a 中，全身性不良反應列於表 1b 中。不良反應通常發生在接種疫苗後 2 天內。設定記錄的反應大多可在 3 天內紓解。

**表 1a、在設定記錄之安全性族群<sup>b</sup>中，於接種疫苗後 7 天內通報設定記錄之局部不良反應<sup>a</sup>的受試者百分比 ( 試驗 1 )**

| 局部 ( 注射部位 ) 反應 <sup>c</sup> | FLUAD TETRA N=595-659 | 非流感比較疫苗 N=607-664 |
|-----------------------------|-----------------------|-------------------|
| 注射部位疼痛                      | 16.3                  | 11.2              |
| 注射部位發紅 $\geq 25$ mm         | 3.8                   | 1.8               |
| 注射部位硬結 $\geq 25$ mm         | 4.0                   | 2.6               |
| 注射部位瘀斑 $\geq 25$ mm         | 0.5                   | 0.7               |

試驗 1 : NCT02587221, V118\_18

縮寫：N=具有設定記錄之安全性資料的受試者人數

非流感之比較性疫苗 = 破傷風類毒素、減量白喉類毒素與非細胞性百日咳複合疫苗  
· Boostrix® ( 葛蘭素史克公司之生物製劑 )

<sup>a</sup> 包括所有在接種疫苗後 7 天內通報的設定記錄之局部不良事件

<sup>b</sup> 設定記錄之安全性族群：接種試驗疫苗並提供疫苗接種後設定記錄之安全性資料的疫苗接種族群中的所有受試者

<sup>c</sup> 接種 FLUAD TETRA 的受試者所通報的每種類型的嚴重反應發生率均不超過 1.1%；每種類型的嚴重反應在比較性疫苗組的發生率也相近。「嚴重」的定義：紅斑、硬結和瘀斑的直徑至少 100 毫米；注射部位疼痛 = 妨礙日常活動。

**表 1b、在設定記錄之安全性族群中<sup>b</sup>，接種疫苗後 7 天內通報設定記錄之全身性不良反應<sup>a</sup>的受試者百分比 ( 試驗 1 )**

| 全身性反應 <sup>c</sup> | FLUAD TETRA N=595-659 | 非流感比較疫苗 N=607-664 |
|--------------------|-----------------------|-------------------|
| 頭痛                 | 10.8                  | 8.3               |
| 疲勞                 | 10.5                  | 8.8               |
| 肌肉痛                | 7.7                   | 6.1               |
| 關節痛                | 7.3                   | 6.6               |

|                              |     |     |
|------------------------------|-----|-----|
| 發冷                           | 5.0 | 3.9 |
| 腹瀉                           | 4.1 | 3.0 |
| 噁心                           | 3.8 | 2.3 |
| 食慾不振                         | 3.6 | 3.6 |
| 發燒 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 1.7 | 1.2 |
| 嘔吐                           | 0.8 | 1.1 |

試驗 1：NCT02587221, V118\_18

縮寫：N=具有設定記錄之安全性資料的受試者人數

非流感比較疫苗 = 破傷風類毒素、減量白喉類毒素與非細胞性百日咳複合疫苗，Boostrix<sup>®</sup> (葛蘭素史克公司之生物製劑)

a 包括所有在接種疫苗後 7 天內通報的設定記錄之全身性不良事件

b 設定記錄之安全性族群：接種試驗疫苗並提供疫苗接種後設定記錄之安全性資料的疫苗接種族群中的所有受試者

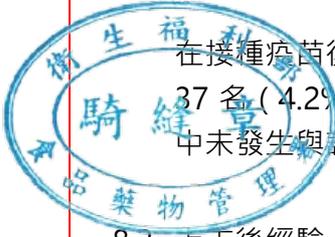
c 接種 FLUAD TETRA 的受試者所通報的每種類型的嚴重反應發生率均不超過 1.1%；每種類型的嚴重反應在比較性疫苗組的發生率也相近。「嚴重」的定義：噁心、疲勞、肌肉痛、關節痛、頭痛和發冷 = 妨礙日常活動；食慾不振=完全未進食；嘔吐 = 24 小時內至少 6 次或需要靜脈補液；腹瀉 = 24 小時內至少 6 次稀便或需要靜脈補液；發燒 =  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 。

接種疫苗後 21 天內收集所有受試者的非設定記錄之不良事件 (AE) 資料。FLUAD TETRA 組與 Boostrix 組分別有 303 名 (9.0%) 和 261 名 (7.7%) 受試者通報相關的非設定記錄之 AE。對於 FLUAD TETRA，注射部位疼痛與類似流感病症是唯一至少有 1% 受試者通報的非設定記錄之不良反應 (分別為 1.7% 與 1.5%)。

收集疫苗接種後最長 366 天內的嚴重不良事件 (SAE) 與可能為免疫媒介的特別關注之不良事件 (AESI)。有 238 名 (7.0%) FLUAD TETRA 接種者與 234 (6.9%) 名比較性疫苗接種者通報 SAE。本試驗中未發生與 FLUAD TETRA 有關的 SAE、AESI 或死亡。

試驗 2 (NCT03314662, V118\_20) 是在 2017-18 年北半球流感季節進行的一項多中心、隨機分組、雙盲、以比較性疫苗對照的試驗。在這項試驗中，888 名受試者接種 FLUAD TETRA，其中 444 名受試者接種已於國外核准上市的含佐劑三價疫苗 (aTIV-1 - FLUAD<sup>®</sup> (三價製劑)，國內尚未核准)，444 名受試者接種含有另種 B 病毒株的含佐劑三價流感疫苗 (aTIV-2)。接種 FLUAD TETRA 的受試者平均年齡為 72.5 歲。女性受試者佔試驗族群的 56.6%，受試者的人種分佈為 91.6% 白種人，7.0% 黑人或非裔美國人、亞洲人、夏威夷原住民或太平洋島民、美國印第安人或阿拉斯加原住民或其他人種各  $\leq 1\%$ 。

疫苗接種後 7 天內通報的局部和全身性不良反應，與試驗 1 所通報的相似。在接種疫苗後 21 天內收集非設定記錄之 AE 的資料。分別有 39 名 (4.4%) 與 17-19 名 (3.8%-4.3%) FLUAD TETRA 或 aTIV 接種者通報相關的非設定記錄之 AE。對於 FLUAD TETRA，注射部位瘀血 (1.0%) 是唯一有 1% 以上受試者通報的非設定記錄之不良反應。



在接種疫苗後最長 181 天內收集嚴重不良事件(SAE)與AESI的資料。在接種疫苗後 6 個月內，有 37 名 ( 4.2% ) FLUAD TETRA 接種者與 18-28名 ( 4.1%-6.3% ) aTIV 接種者出現 SAE。本試驗中未發生與試驗疫苗有關的 SAE、AESI 或死亡。未發生導致退出試驗的不良事件。

### 8.3 上市後經驗

由於這些事件是由不確定人數的族群自發通報，因此並不一定能夠可靠地估計其發生頻率或確認其與疫苗的因果關係。

#### 血液與淋巴系統疾患：

血小板減少症 ( 某些為血小板數低於  $5,000/\text{mm}^3$  之嚴重病例 )、淋巴結腫大

#### 免疫系統疾患：

過敏反應，包括過敏性休克 ( 極少數案例 ) 與全身性過敏反應

#### 神經系統疾患：

腦脊髓炎、格林-巴利症候群、抽搐、神經炎、神經痛、感覺異常、暈厥、暈厥前兆、頭暈

#### 血管疾患：

血管炎，某些個案伴隨暫時性的腎臟問題

#### 皮膚與皮下組織疾患：

全身性皮膚反應，包括多形性紅斑、蕁麻疹、瘙癢或非特異性皮炎、紅斑及血管性水腫

#### 肌肉骨骼與結締組織疾患：

肌肉無力、四肢疼痛

#### 全身性疾患與注射部位狀況：

注射的手臂大面積腫脹持續1週以上、注射部位類似蜂窩性組織炎的反應 ( 有些病例出現擴散超過 10公分的腫脹、疼痛與發紅且持續1週以上 )、注射部位腫脹、周邊腫脹、全身無力、全身感覺不適、發燒

## 9 過量

目前尚無資訊。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

FLUAD TETRA提供針對疫苗中所包含的四種流感病毒株 ( 兩種A亞型及兩種B型 ) 之主動免疫。FLUAD TETRA可誘導針對血球凝集素的體液性抗體，這些抗體可以中和流感病毒。

接種去活化流感病毒疫苗後誘發的特異性血球凝集抑制 ( HI ) 抗體效價與流感的保護效力無相關性，然而HI抗體效價已被用作疫苗效力的測量指標。

針對一種流感病毒類型或亞型產生的抗體，對另一種流感病毒的保護作用有限或毫無保護作用。此外，針對一種流感病毒抗原變異株產生的抗體，亦可能無法對相同類型或亞型的新抗原變異株產生保護力。

FLUAD TETRA含有佐劑MF59C.1 (MF59)，可用於加強及擴大抗原特異性的免疫反應，且可延長免疫反應的持續時間。

建議每年接種流感疫苗，因為在接種疫苗後一年內免疫力會下降，而且流感病毒的流行株每年都在改變。

## 10.2 藥效藥理特性

### 免疫原性

臨床資料請見12.1。

## 10.3 臨床前安全性資料

### 10.3.1 致癌性、致突變性、生育力受損

尚未評估 FLUAD TETRA 的致癌性或致突變性、或對雄性動物生育能力的損害。在一項兔子發育毒性試驗中，FLUAD (三價製劑) 不會影響雌性動物的生育力[請參閱6.1懷孕]。

## 11 藥物動力學特性

不適用。

## 12 臨床試驗資料

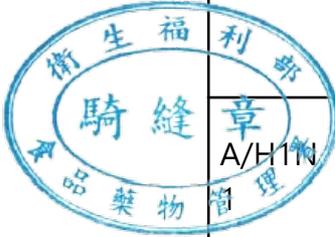
### 12.1 FLUAD TETRA之免疫原性

FLUAD TETRA 的免疫原性已在試驗 1 ( NCT02587221, V118\_18 ) 中進行評估，這是一項隨機分組、觀察者盲性、以非流感比較疫苗對照的多中心、有效性試驗，於2016-2017年北半球和2017年南半球季節，在12個國家進行。在這項試驗中，年滿65歲的老年受試者接種單劑 FLUAD TETRA ( N=3379 ) 或已獲國內核准的非流感之比較性疫苗 ( Boostrix ; N=3382 ) 。免疫原性係針對一個受試者子群在疫苗接種後21天進行評估 ( 4:1 的比例 ) : FLUAD TETRA ( N=1324 ) 與非流感對照疫苗 ( N=332 ) 。在免疫原性資料集，兩個疫苗接種組的平均年齡為72歲，女性受試者佔59%。受試者的人種分佈包含89% 的白種人、11%的亞洲人與 <1%的美國印第安人或阿拉斯加原住民。

在接種疫苗後3週測量的免疫原性評估指標包括：血球凝集素抑制(HI)抗體效價 $\geq 1:40$  的受試者百分比、以及出現血清抗體轉陽的受試者百分比。成功標準為：HI 抗體效價 $\geq 1:40$ 的受試者比例的雙尾95% CI下限值 $\geq 60\%$ 、以及血清抗體轉陽的受試者比例(SCR)的雙尾95% CI 下限值 $\geq 30\%$ 。所有4種病毒株的抗體反應詳見表 2。

表2、年滿65 歲老年受試者接種 FLUAD TETRA 或非流感之比較性疫苗 21 天後的免疫反應

| 病毒株 | HI 抗體效價 $\geq 1:40^a$ (95% CI) 的受試者比例<br>FLUAD TETRA | HI 抗體效價 $\geq 1:40$ 的受試者比例 <sup>a</sup> (95% CI)<br>非流感之比較性疫苗 N= | 血清轉陽率 <sup>b</sup> (95% CI)<br>FLUAD TETR | 血清轉陽率 <sup>b</sup> (95% CI)<br>非流感之比較 |
|-----|--|--|---|---------------------------------------|
|     |  |  |   |                                       |



|            |                         |                         |                         |                      |
|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
|            | N=1324                  | 332                     | A<br>N=1324             | 性疫苗<br>N=332         |
| A/H1N1     | 96.2%<br>(95.1%, 97.2%) | 46.7%<br>(41.2%, 52.2%) | 78.0%<br>(75.7%, 80.2%) | 2.1%<br>(0.9%, 4.3%) |
| A/H3N2     | 95.6%<br>(94.4%, 96.7%) | 41.7%<br>(36.3%, 47.2%) | 84.6%<br>(82.5%, 86.5%) | 3.9%<br>(2.1%, 6.6%) |
| B/Yamagata | 79.2%<br>(77.0%, 81.4%) | 21.5%<br>(17.2%, 26.4%) | 60.8%<br>(58.1%, 63.4%) | 3.6%<br>(1.9%, 6.3%) |
| B/Victoria | 81.6%<br>(79.4%, 83.7%) | 18.4%<br>(14.4%, 23.0%) | 65.5%<br>(62.9%, 68.1%) | 2.1%<br>(0.9%, 4.3%) |

縮寫：CI=信賴區間，N=免疫原性全分析集的受試者人數。

非流感之比較性疫苗 = 破傷風類毒素、減量白喉類毒素與非細胞性百日咳複合疫苗  
· Boostrix<sup>®</sup> (葛蘭素史克公司之生物製劑)

<sup>a</sup>成功標準：HI抗體效價 $\geq 1:40$ 的受試者百分比的95% CI下限值必須 $\geq 60\%$

<sup>b</sup>血清抗體轉陽的定義為接種前HI抗體效價 $< 1:10$ 且接種後HI抗體效價 $\geq 1:40$ ，或HI抗體較接種前的效價( $\geq 1:10$ )增加至少4倍。成功標準：血清轉陽率(SCR)的95% CI下限值必須 $\geq 30\%$ 。

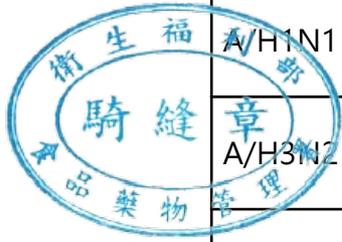
臨床試驗2 (NCT03314662, V118\_20) 中評估FLUAD TETRA之免疫原性，此為一項在2017-2018年北半球流感季節進行的多中心、隨機分派、雙盲、具對照組之研究。65歲以上老年受試者隨機(2:1:1)接受FLUAD TETRA、國外已上市之含佐劑三價流感疫苗(FLUAD<sup>®</sup>, aTIV-1)或含有另種B流感病毒株(aTIV-2)之含佐劑三價流感疫苗。

收納受試者為65歲以上健康男性及女性、或患有增加流感併發症風險之共病病人。接受FLUAD TETRA治療的受試者平均年齡為72.4歲，女性受試者佔研究族群之58.2%。

接種疫苗後3週評估免疫原性，評估指標為HI之幾何平均抗體濃度與HI血清轉陽率(接種前HI效價 $< 1:10$ 且接種後HI效價 $\geq 1:40$ ，或HI較接種前的HI效價( $\geq 1:10$ )增加至少4倍)。FLUAD TETRA對全部4種流感病毒株均達到不劣性，且優於Fluad aTIV對照品中未包含之替代B毒株。不劣性數據總結請見表3。

表3、65歲以上老年人接種疫苗後之幾何平均抗體濃度與血清轉陽率

| 病毒株 | GMT (95% CI)         |                                 |                                 | GMT比值 <sup>a</sup>                         |
|-----|----------------------|---------------------------------|---------------------------------|--|
|     | FLUAD TETRA<br>N=872 | aTIV-1<br>(B-Victoria)<br>N=436 | aTIV-2<br>(B-Yamagata)<br>N=433 | aTIV <sup>d</sup> /FLUAD TETRA<br>(95% CI) |
|     |                      |                                 |                                 |  |



|                                   |                              |  |  |  |
|-----------------------------------|------------------------------|--|--|--|
| A/H1N1                            | 65.0<br>(57.8; 73.1)         | 75.2<br>(66.7; 84.7)                     |  | 1.2<br>(1.1; 1.3)                                  |
| A/H3N2                            | 294.9<br>(261.9; 332.1)      | 293.3<br>(259.9; 331.0)                  |  | 1.0<br>(0.9; 1.1)                                  |
| B/Yamagata                        | 24.7<br>(22.7; 26.8)         | NA                                       | 24.3 (22.0; 26.8)                        | 1.0<br>(0.9; 1.1)                                  |
| B/Victoria                        | 30.8<br>(28.3; 33.5)         | 30.1<br>(27.3; 33.2)                     | NA                                       | 1.0<br>(0.9; 1.1)                                  |
| <b>血清轉陽率<sup>c</sup> (95% CI)</b> |                              |  |  |  |
|                                   | <b>血清轉陽率差異<sup>b</sup></b>   |  |  |  |
| <b>病毒株</b>                        | <b>FLUAD TETRA<br/>N=872</b> | <b>aTIV-1<br/>(B-Victoria)<br/>N=436</b> | <b>aTIV-2<br/>(B-Yamagata)<br/>N=433</b> | <b>aTIV<sup>d</sup> – FLUAD TETRA<br/>(95% CI)</b> |
| A/H1N1                            | 35.2<br>(32.0; 38.5)         | 38.4<br>(35.2; 41.8)                     |  | 3.2<br>(-1.3; 7.8)                                 |
| A/H3N2                            | 39.3<br>(36.1; 42.7)         | 39.7<br>(36.4; 43.0)                     |  | 0.4<br>(-4.2; 5.0)                                 |
| B/Yamagata                        | 16.4<br>(14.0; 19.0)         | NA                                       | 15.5<br>(12.2; 19.2)                     | -0.9<br>(-5.1; 3.3)                                |
| B/Victoria                        | 13.4<br>(11.2; 15.9)         | 12.2<br>(9.2; 15.6)                      | NA                                       | -1.3<br>(-5.1; 2.6)                                |

縮寫：GMT=幾何平均抗體濃度(Geometric Mean antibody titre); CI=信賴區間; NA=不適用

aTIV-1: 含有B-Victoria之已核准MF59佐劑三價亞基滅活雞蛋製流感疫苗(Fluad TIV);

aTIV-2: 含有B-Yamagata 之MF59佐劑三價亞基滅活雞蛋製流感疫苗

N=具可用數據以評估所列免疫原性終點之疫苗接種受試者人數 (以每個方案集計算)。

<sup>a</sup> GMT 比值的不劣性定義為：GMT 比值的雙尾 95% CI 的上限不超過 1.5。

<sup>b</sup> 血清轉陽率差異的不劣性定義為：血清轉陽率差異的雙尾 95% CI 的上限不超過 10%。

<sup>c</sup> 血清轉陽定義為接種前 HI效價 < 1:10 且接種後 HI效價 ≥ 1:40，或 HI 較接種前的 HI效價 (≥ 1:10) 增加至少 4 倍

<sup>d</sup> aTIV-1 和 aTIV-2 疫苗組合併用於 A/H1N1 和 A/H3N2 病毒株的分析。對於 B/Victoria病毒株，aTIV=aTIV-1，對於 B/Yamagata病毒株，aTIV=aTIV-2。

#### aTIV之免疫原性

Fluad (三價製劑) 的免疫原性與 FLUAD TETRA 相關，因為兩種疫苗之製程相同，且具有相同重複成分。V70\_27是一項大型第三期、隨機分派、具對照組、觀察者盲性、多中心研究，用於評估65歲以上老年人分別接種Fluad與不含佐劑疫苗相比之免疫原性和安全性，於2010-2011年進行。受試者以1:1的比例隨機接受單劑 0.5 mL Fluad 或單劑非佐劑流感疫苗，並於接種後持續追蹤約一年。



共7082名受試者參與隨機分派並接種疫苗，Fluad組和不含佐劑疫苗組各有3541名受試者。其中，共2573名受試者（Fluad組1300名和不含佐劑疫苗組1273名）被視為「高風險」受試者（患有慢性病，包括充血性心衰竭、慢性阻塞性肺病、氣喘、肝病、腎功能不全和/或神經/神經肌肉或代謝性疾病含糖尿病）。

主要評估指標結果顯示，Fluad相較於不含佐劑疫苗並非於所有病毒株皆可達到較優性 (superiority)。GMT比值為1.15至1.61，95% CI之最低下限值為 1.08，血清轉陽率差異範圍為 3.2-13.9%，95% CI之最低下限值為 1.1%。Fluad對於A/H3N2可誘發較高抗體濃度，且在接種疫苗後維持長達12個月。對於高風險受試者，其結果相似。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

每個預充填針筒(附有無菌針頭)含有0.5 毫升單劑量，每個外盒包裝內有 10 支針筒。

#### 13.2 效期

12個月

#### 13.3 儲存條件

FLUAD TETRA 須冷藏在 2°C 至 8°C。

避免光照。

請勿冷凍。

#### 13.4 儲存注意事項

若疫苗曾被冷凍，則丟棄。

超過有效期限，請勿使用。

### 14 病人使用須知

應告知疫苗接種者有關 FLUAD TETRA疫苗接種的潛在益處和風險。

應告知疫苗接種者可能出現的副作用。臨床醫師應強調：(1) FLUAD TETRA 含有非傳染性顆粒，不會引發流感病症；(2) FLUAD TETRA 旨在幫助預防流感病毒所引起的流感病症。

應告知疫苗接種者，建議應每年接種一次疫苗。

### 15 其他

#### 15.1 參考資料

1. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barre 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.

#### 15.2 版本

本文修訂日期

113.09.03

2024年6月

FLA(A04)

16 藥商電話號碼

0800-086-288



### 製造廠

原料藥及成品製造廠: Seqirus  
Vaccines Limited

Gaskill Road, Speke, L24 9GR Liverpool, United Kingdom

委託貼標物流中心: 裕利股份有限公  
司

桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

### 藥商

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