FLUBLOK 四價流感疫苗

專案進口

完整處方資訊

1 適應症及使用

Flublok®四價流感疫苗適用於18歲(含)以上成人之主動免疫接種，預防此疫苗所涵蓋之A型及B型流感病毒所引起的流感相關疾病。(請參閱*臨床試驗 [14]*)

2 用法用量

僅限肌肉注射。

2.1 劑量

Flublok 四價流感疫苗注射為 0.5 mL 單一劑量。

2.2 用法

請先輕輕翻轉含 Flublok 四價流感疫苗的預充填注射器，再套上適當尺寸的肌肉注射用針頭。

在注射溶液及容器允許的情況下，注射前應先以肉眼檢查注射藥物是否內含顆粒或變色。若存在任何一種情況，疫苗都不應注射。

較佳的注射部位為三角肌。Flublok 四價流感疫苗不可與任何其他疫苗混合在同一支注射器內使用。

3 劑型及單位劑量

Flublok 四價流感疫苗為 0.5 mL 無菌溶液，預先充填於單一劑量注射器內。

4 禁忌

Flublok 四價流感疫苗禁用於已知對疫苗內任何成分有嚴重過敏反應者(例如，嚴重過敏性反應[anaphylaxis]) (請參閱*上市後經驗[6.2]及描述[11]*)。

5 警語及注意事項

5.1 過敏反應之處理

應備妥適當的藥物治療和監測措施，以處理疫苗接種後可能發生的嚴重過敏性反應。

5.2 格林－巴利症候群(Guillain-Barré Syndrome)

1976 年的豬流感疫苗與格林－巴利症候群(GBS)發生率增加有關。GBS 與其他流感疫苗的因果關係尚無定論；若存在較高風險，每 100 萬名接種者可能會有略多於 1 例的額外病例。若曾在流感疫苗接種後 6 週內曾發生 GBS，應仔細考量潛在的利益和風險再決定是否接種 Flublok。

5.3 免疫能力改變

若 Flublok 四價流感疫苗接種於免疫功能受損的個人，包括接受免疫抑制治療者，其免疫反應有可能下降。

5.4 疫苗有效性限制

Flublok 四價流感疫苗可能無法保護所有的疫苗接種者。

6 不良反應

18-49歲成人最常見(≥10%)的注射部位反應為壓痛(48%)及疼痛(37%)；最常見(≥10%)的設定記錄全身性不良反應 (solicited systemic adverse reactions)有頭痛(20%)、疲倦(17%)、肌痛(13%)及關節痛(10%) (見*臨床研究經驗[6.1]*)。

50 歲(含)以上成人最常見(≥10%)的注射部位反應為壓痛(34%)及疼痛(19%)；最常見(≥10%)的設定記錄全身性不良反應有頭痛(13%)及疲倦(12%) (見*臨床研究經驗[6.1]*)。

6.1 臨床研究經驗

因為臨床試驗進行的條件差異甚大，因此一種疫苗在臨床試驗中被觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種疫苗在臨床試驗中的發生率相比較，且這可能無法反映出臨床實際狀況之發生率。

Flublok 四價流感疫苗

Flublok 四價流感疫苗已接種於 998 名 18-49 歲成人(試驗 1)及 4328 名 50 歲(含)以上的成人(試驗 2)並已收集其安全性資料。

在試驗 1 及試驗 2 中，使用記憶輔助工具記錄疫苗接種後 7 天內所發生的局部(注射部位)及全身性不良反應，非設定記錄(unsolicited)之不良事件收集至接種後大約 28 天，嚴重不良事件(SAE)則透過回診或遠距聯繫收集至接種後 6 個月。

試驗 1 納入 1330 名 18-49 歲受試者進行安全性分析，受試者隨機接種 Flublok 四價流感疫苗(998 名)或對照組的不活化流感疫苗(Fluarix® Quadrivalent，由 GlaxoSmithKline 製造) (332 名) (見*臨床試驗[14]*)。受試者的平均年齡為 33.5 歲。整體而言，受試者 65%為女性，59%為白人/高加索人、37%為黑人/非裔美國人、1.0%為夏威夷原住民/太平洋島民、0.8%為美國印地安人/阿拉斯加原住民、0.5%為亞洲人、1.4%為其他種族，以及 16%為西班牙裔/拉丁裔。表 1 摘要整理 Flublok 四價流感疫苗或對照疫苗接種後 7 天內設定記錄的局部及全身性不良反應發生率。

表 1： 試驗 1 年齡 18-49 歲成人接種 Flublok 四價流感疫苗或對照疫苗[1]後 7 天內設定記錄之局部注射部位反應及全身性不良反應發生率(不良反應族群)[1,2]

不良反應術語	Flublok 四價流感疫苗 996 名 %			對照疫苗 332 名 %		
	任何等級[6]	第 3 級	第 4 級	任何等級[6]	第 3 級	第 4 級
受試者出現≥1 種注射部位反應[3,4]	51	1	0	52	2	0
局部壓痛	48	1	0	47	1	0
局部疼痛	37	1	0	36	1	0
緊繃/腫脹	5	0	0	3	0	0
發紅	4	0	0	1	0	0
受試者出現≥1 種全身性反應[3,5]	34	2	<1	36	3	<1
頭痛	20	1	0	21	2	<1
疲倦	17	1	0	17	1	0
肌肉疼痛	13	1	0	12	1	0
關節痛	10	1	0	10	1	0
噁心	9	1	<1	9	1	0
發抖/發冷	7	1	0	6	1	0
發燒[6,7]	2	<1	0	1	<1	0

註： 數據來自於受試者通報的最嚴重反應。≥1%的結果以最接近的整數百分比通報；介於>0 至<1%的結果以<1%通報。

[1] 對照疫苗=美國核准的對照組四價不活化流感疫苗，由GlaxoSmithKline製造。

[2] 試驗 1 在美國國家臨床試驗資訊平台(National Clinical Trials registry)的登錄編號為NCT02290509。

[3] 不良反應族群的定義為進入隨機分組依照實際接受的治療接種試驗疫苗的所有受試者，且在注射部位、全身性或體溫不良反應類別中至少有一個無遺漏的數據點。關於局部疼痛、壓痛及全身性反應：第1級=活動不受干擾。第2級=阻礙某些活動且頭痛可能需要使用非麻醉性止痛藥。第3級=阻礙大多數或全部正常活動或需要使用處方藥物。第4級=必須至急診(ER)就醫或住院。注射部位發紅及緊繃/腫脹：第1級= 25-≤50 mm (小範圍)。第2級= 51-≤100 mm (中範圍)。第3級= >100 mm (大範圍)。第4級=壞死或剝落性皮膚炎。

[4] 注射部位反應的分母：Flublok四價流感疫苗組人數=996名，對照疫苗組人數=332名。

[5] 全身性反應的分母：Flublok 四價流感疫苗組人數=994 名，對照疫苗組人數=332 名。

[6] 發燒的分母：Flublok 四價流感疫苗組人數=990 名，對照疫苗組人數=327 名。

[7] 發燒的定義為≥100.4°F (38°C)。第 1 級 (≥100.4ºF - ≤101.1ºF)；第 2 級(101.2ºF -≤102.0ºF)；第 3 級(102.1ºF - ≤104°F)。第 4 級>104°F。

試驗 2 納入 8672 名 50 歲(含)以上受試者進行安全性分析，受試者隨機接種 Flublok 四價流感疫苗(4328 名)或對照組的不活化流感疫苗(Fluarix Quadrivalent，由 GlaxoSmithKline 製造) (4344 名) (見*臨床試驗[14]*)。受試者的平均年齡為 62.7 歲。整體而言，受試者 58%為女性，80%為白人/高加索人、18%為黑人/非裔美國人、0.9%為美國印地安人/阿拉斯加原住民、0.4%為亞洲人、0.2%為夏威夷原住民/太平洋島民、0.7%為其他種族，以及 5%為西班牙裔/拉丁裔。表 2 摘要整理 Flublok 四價流感疫苗或對照疫苗接種後 7 天內設定記錄的局部及全身性不良反應發生率。

表 2：試驗 2—年齡 50 歲(含)以上成人接種 Flublok 四價流感疫苗或對照疫苗[1]後 7 天內設定記錄之局部注射部位反應及全身性不良反應發生率(不良反應族群)[2,3]

不良反應術語	Flublok 四價流感疫苗 4312 名 %			對照疫苗 4327 名 %		
	任何等級	第 3 級	第 4 級	任何等級	第 3 級	第 4 級
受試者出現≥1 種注射部位反應[3,4]	38	<1	<1	40	<1	<1
局部壓痛	34	<1	<1	37	<1	<1
局部疼痛	19	<1	0	22	<1	<1
緊繃/腫脹	3	<1	0	3	<1	0
發紅	3	<1	0	2	<1	0
受試者出現≥1 種全身性不良反應事件[3,5]	25	1	<1	26	1	<1
頭痛	13	<1	<1	14	1	<1
疲倦	12	<1	0	12	<1	<1
肌肉疼痛	9	<1	<1	9	<1	<1
關節痛	8	<1	0	8	<1	<1
噁心	5	<1	0	5	<1	<1
發抖/發冷	5	<1	0	4	<1	<1
發燒[6,7]	<1	<1	0	1	<1	0

註： 數據來自於受試者通報的最嚴重反應。≥1%的結果以最接近的整數百分比通報；介於>0 至<1%的結果以<1%通報。

[1] 對照疫苗=美國核准的對照組四價不活化流感疫苗(Fluarix Quadrivalent)，由GlaxoSmithKline製造。

[2] 試驗2在美國國家臨床試驗資訊平台(National Clinical Trials registry)的登錄編號為NCT02285998。

[3] 不良反應族群的定義為進入隨機分組依照實際接受的治療接種試驗疫苗的所有受試者，且在注射部位、全身性或體溫不良反應類別中至少有一個無遺漏的數據點。關於局部疼痛、壓痛及全身性反應：第1級=活動不受干擾。第2級=有些活動受到干擾。第3級=阻礙日常活動。第4級=必須至急診(ER)就醫或住院。注射部位發紅及緊繃/腫脹：第1級= 25-≤50 mm (小範圍)。第2級= 51-≤100 mm (中範圍)。第3級= >100 mm (大範圍)。第4級=壞死或剝落性皮膚炎。

[4] 注射部位反應的分母：Flublok四價流感疫苗組人數=4307名，對照疫苗組人數=4319名。

[5] 全身性反應的分母：Flublok 四價流感疫苗組人數=4306 名，對照疫苗組人數=4318 名。

[6] 發燒的分母：Flublok 四價流感疫苗組人數=4262 名，對照疫苗組人數=4282 名。

[7] 發燒的定義為≥100.4°F (38℃)。第 1 級 (≥100.4°F - ≤101.1°F)；第 2 級(101.2°F -≤102.0°F)；第 3 級(102.1°F - ≤104°F)。第 4 級>104°F。

18-49 歲成人(試驗 1)於疫苗接種後 6 個月期間，無死亡個案之通報。12 名受試者出現嚴重不良事件(SAE)，包括 10 名(1%)Flublok 四價流感疫苗接種者，2 名(0.6%)對照疫苗接種者。無任何 SAE 被認為與試驗疫苗有關。

50 歲(含)以上成人(試驗 2)於疫苗接種後 6 個月出現 20 名死亡個案，包括 8 名 Flublok 四價流感疫苗接種者及 12 名對照疫苗接種者。無任何死亡被認為與試驗疫苗有關。有 145 名(3.4%) Flublok 四價流感疫苗接種者及 132 名(3%)對照疫苗接種者發生 SAE。無任何 SAE 被認為與試驗疫苗有關。

疫苗接種後28天，出現1種或1種以上非設定記錄(unsolicited)之治療引起的不良事件發生率於試驗 1 (18-49歲成人)的Flublok四價流感疫苗組為10.3%及對照疫苗組為10.5%，試驗2 (≥50歲成人)的Flublok四價流感疫苗組為13.9%及對照疫苗組為14.1%。這兩項試驗的個別事件發生率在兩組治療組之間相當，且大多數事件的嚴重度為輕度至中度。

Flublok (三價配方)

Flublok三價流感疫苗的安全性經驗與Flublok四價流感疫苗相當，因為兩種疫苗的製造程序相同且組成也大多重疊(請參閱*描述[11]*)。

Flublok (三價配方)已在5項臨床試驗(試驗3-7)共接種於4547名受試者並已收集其安全性資料：包括18-49歲成人2497名、50-64歲成人972名，以及65歲(含)以上成人1078名。試驗3-5及試驗7收集疫苗接種後6個月所發生的SAE。試驗6收集疫苗接種後30天內發生的SAE。試驗6也在疫苗接種後30天內主動設定記錄事前指定的常見過敏性反應以作為主要試驗指標。

試驗3納入4648名18-49歲受試者進行安全性分析，受試者隨機接種Flublok三價流感疫苗(2344名)或安慰劑(2304名) (見*臨床試驗[14]*)。

試驗4納入602名50-64歲受試者進行安全性分析，受試者隨機接種Flublok三價流感疫苗(300名)或另一種美國核准的三價流感疫苗(Fluzone，由賽諾菲巴斯德公司[Sanofi Pasteur, Inc.]製造) (302名)作為活性對照組。

試驗5納入869名65歲(含)以上受試者進行安全性分析，受試者隨機接種Flublok三價流感疫苗(436名)或另一種美國核准的三價流感疫苗(Fluzone)(433名)作為活性對照組。

試驗6納入2627名50歲(含)以上受試者進行安全性分析，受試者隨機接種Flublok三價流感疫苗(1314名)或另一種美國核准的三價流感疫苗(Afluria，由Seqirus Pty Ltd.製造) (1313名)作為活性對照組。在50-64歲的受試者中有672名接種Flublok三價流感疫苗及665名接種Afluria。65歲(含)以上受試者中有642名接種Flublok三價流感疫苗及648名接種Afluria。

試驗7為一項第2期劑量探索試驗(dose-finding trial)，共有153名18-49歲成人接種Flublok三價流感疫苗(已核准的三價配方) 135 mcg。

嚴重不良事件

在2497名18-49歲的成人(匯總試驗3及試驗7)中，疫苗接種後6個月期間有2名死亡個案通報，包括1名Flublok三價流感疫苗接種者及1名安慰劑接種者。這兩例死亡都在接種後超過28天發生且皆被認為與疫苗無關。有32名Flublok三價流感疫苗接種者及35名安慰劑接種者發生SAE。Flublok三價流感疫苗接種者中有一例SAE (胸膜心包炎)經評估可能與疫苗有關。

在972名50-64歲的成人(匯總試驗4及試驗6)中，疫苗接種後6個月期間未見死亡個案，而10名受試者發生SAE，包括6名Flublok三價流感疫苗接種者及4名對照疫苗接種者。SAE中有一例血管迷走神經性暈厥在接種Flublok三價流感疫苗後發生，被認為與接種試驗疫苗有關。

在1078名65歲(含)以上的成人(匯總試驗5及試驗6)中，疫苗接種後6個月期間出現4名死亡個案，包括2名Flublok三價流感疫苗接種者及2名對照疫苗接種者。這些死亡個案皆被認為與試驗疫苗無關。80名受試者(37名Flublok三價流感疫苗接種者、43名對照疫苗接種者)發生SAE且皆被認為與試驗疫苗無關。

在1314名50歲(含)以上的成人(試驗7)中，於疫苗接種後30天內主動設定記錄所出現的皮疹、蕁麻疹、腫脹、非壓陷性水腫(non-pitting edema)或其他潛在過敏性反應，這類事件在30天追蹤期間共發生於2.4%Flublok三價流感疫苗接種者及1.6%對照疫苗接種者。疫苗接種後7天內發生這類事件在Flublok三價流感疫苗接種者中占了1.9%及對照疫苗接種者占了0.9%。這些設定記錄事件中，30天內追蹤期間最常被通報者為皮疹(Flublok三價流感疫苗接種者占1.3%、對照疫苗接種者占0.8%)。

6.2 上市後經驗

Flublok四價流感疫苗上市後使用曾主動通報過以下事件。這些事件之所以被描述乃因為其具時序相關性、與Flublok四價流感疫苗的生物合理性因果關係，以及潛在嚴重性之故。因為這些事件是由不確定人數自發性通報而得，因此無法可靠地用來估算發生頻率或建立與疫苗接種之間的因果關係。免疫系統異常：嚴重過敏性反應(anaphylaxis)、過敏反應(allergic reactions)，以及其他形式的過敏症(包括蕁麻疹(urticaria))。

7 藥物交互作用

尚無評估Flublok四價流感疫苗與其他疫苗同時接種的數據。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

懷孕時接種

目前正針對懷孕期間接種Flublok四價流感疫苗的婦女進行懷孕結果監測。賽諾菲巴斯德公司(Sanofi Pasteur Inc.)正在執行一個前瞻性懷孕接種登錄平台以收集懷孕期間接種Flublok四價流感疫苗後的懷孕結果及新生兒健康狀態。

風險摘要

所有懷孕都有出現先天性缺陷、流產或其他不良結果的風險。在美國一般人當中，臨床上公認的重大先天性缺陷及流產的預估背景風險分別為2%-4%及15%-20%。懷孕婦女接種Flublok四價流感疫苗及Flublok三價流感疫苗的資料尚不足夠，因此無法說明孕婦接種疫苗的相關風險。

Flublok四價流感疫苗配方不曾作過動物的發育研究。Flublok三價流感疫苗對於發育的影響與Flublok四價流感疫苗具相關性，因為兩者的製造程序相同且組成也大多重疊。Flublok三價流感疫苗的發育研究曾以大鼠為對象，在交配前及妊娠期間分次注射Flublok三價流感疫苗0.5 mL。本試驗並無Flublok三價流感疫苗對胎兒造成傷害之證據(請參閱*數據[8.1]*)。

臨床考量

對母體及/或胚胎/胎兒的疾病相關風險

孕婦因流感引起併發症的風險較非孕婦要來得高。孕婦感染流感可能會增加懷孕不良後果的風險，包括早產。

數據

動物

在發育毒性試驗中，雌性大鼠在交配前(交配前35天及14天)及妊娠第6天分兩次給予0.5 mLFlublok三價流感疫苗肌肉注射。試驗中並未觀察到與疫苗相關的胎兒畸形或變異，對於斷奶前的發育亦無不良影響。

8.2 授乳

風險摘要

Flublok四價流感疫苗是否會從人類乳汁中排除尚不清楚。目前尚無足夠的數據可用以評估Flublok三價流感疫苗或Flublok四價流感疫苗對母乳哺育的嬰兒或對乳汁生成/排除所造成的影響。

哺育母乳對於嬰兒發育及健康的好處應與母體接種Flublok四價流感疫苗的臨床需求，以及

Flublok四價流感疫苗或母體的潛在病況對於母乳哺育的嬰兒之任何潛在不良作用一起考慮。對於預防性的疫苗接種，潛在病況是指對該疫苗所預防的疾病具有易感受性(susceptibility)。

8.4兒童使用

根據一項隨機、對照性試驗的數據顯示，相較於接種美國核准使用於此族群的流感疫苗，6個月至3歲以下的兒童接種Flublok三價流感疫苗，其血球凝集抑制(HI)反應降低，因此強烈認為Flublok三價流感疫苗對於年齡小於3歲的兒童可能無效。Flublok四價流感疫苗接種於3歲至小於18歲兒童的安全性及效果尚未建立。

8.5老年人使用

根據一項療效試驗(試驗2)(包括接種Flublok四價流感疫苗≥65歲受試者1759名及≥75歲受試者525名)的數據尚不足以確認老年受試者與年輕受試者之間的反應是否有所差異(請參閱*臨床研究經驗[6.1]及臨床試驗[14]*)。

11 描述

Flublok四價流感疫苗為取自4株流感病毒的重組血球凝集素(HA)蛋白，以肌肉注射方式接種的無菌、澄清、無色溶液。它內含由連續昆蟲細胞株(expresSF+®)製造而得的純化HA蛋白，該昆蟲細胞株來自於秋行軍蟲(fall armyworm)(學名為*Spodoptera frugiperda* [它與蛾、毛毛蟲及蝴蝶相關])的Sf9細胞並且在不含血清的培養基(由化學定義的脂質、維生素、胺基酸及礦物鹽所組成)中培養而得。這個細胞株中所表現的4種HA，每一種皆使用桿狀病毒載體(加州苜宿夜蛾核多角體病毒[*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus])，以Triton X-100自細胞中萃取出來，再以管柱層析法(column chromatography)作進一步純化。然後將純化的HA混合並充填至單一劑量注射器內。

Flublok四價流感疫苗乃依據美國公共衛生局(United States Public Health Service，USPHS)的要求進行標準化程序。針對2020-2021流感季節，其配方為每0.5 mL劑量內含180 mcg HA，包括以下4株流感病毒的每種HA各45mcg：A/Hawaii/70/2019 (H1N1)、A/Minnesota/41/2019 (an A/Hong Kong/45/2019-like virus)(H3N2)、B/Washington/02/2019及B/Phuket/3073/2013。

Flublok四價流感疫苗單一劑量0.5 mL內含氯化鈉(4.4 mg)、磷酸二氫鈉(0.195 mg)、磷酸氫二鈉(1.3 mg)及聚山梨醇酯20 (polysorbate 20)(Tween®20)(27.5 mcg)。Flublok四價流感疫苗每0.5 mL劑量也可能含有殘存的桿狀病毒及*Spodoptera frugiperda*細胞蛋白(≤19 mcg)、桿狀病毒及細胞去氧核醣核酸(DNA) (≤10 ng)以及Triton X-100 (≤100 mcg)。

Flublok四價流感疫苗不含雞蛋蛋白、抗生素或防腐劑。單一劑量的預充填注射器不含天然橡膠乳膠。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Flublok四價流感疫苗內含衛生主管機關指定於該年度季節疫苗應納入的4株流感病毒之重組HA蛋白。這些蛋白的功能為抗原，它們可誘發體液免疫反應，這可藉由測量血球凝集抑制(HI)抗體而得知。

對抗一種流感病毒型別或其亞型的抗體對另一型別病毒的保護作用有限或無保護作用。再者，一種抗原變異流感病毒的抗體對於同一型病毒或其亞型的新抗原變異可能無保護作用。透過抗原微變(antigenic drift)導致抗原變異頻繁發生(通常為每年)為季節性流行疾病的病毒學基礎，以及每年流感疫苗內的流感病毒株通常必須置換一種或更多種的理由。因此，標準化的流感疫苗會包含流感病毒株的血球凝集素(意即，典型為2種A型，以及在四價配方中加上2種B型)，這代表其為美國在即將到來的冬天可能會流行的流感病毒。

13 非臨床毒性

Flublok四價流感疫苗不曾進行潛在致癌性或突變性、或雄性生殖能力受損的動物試驗評估。在發育毒性試驗中給予大鼠接種Flublok三價流感疫苗，未見雌性生育能力受損(請參閱*懷孕[8.1]*)。

14 臨床試驗

14.1 對實驗室確診流感之效果

Flublok三價流感疫苗的效果與Flublok四價流感疫苗具相關性，因為兩者的製造程序相同且組成也大多重疊(請參閱*描述[11]*)。

Flublok三價流感疫苗保護免於感染流感的效果已在一項隨機、觀察者盲性、安慰劑對照的多中心試驗進行評估，該試驗是以18-49歲成人為對象，在美國2007-2008流感季節時進行(試驗3)。

試驗3共納入並接種4648名健康成人(平均年齡32.5歲)，這些受試者以1：1比例隨機分組接受Flublok三價流感疫苗單一劑量(2344名)或生理食鹽水安慰劑(2304名)注射。納入的受試者有59%為女性、67%為白人、19%為非裔美國人、2%為亞洲人、<1%為其他種族，以及11%為拉丁裔/西班牙裔。從疫苗接種後2週開始進行類流感疾病(ILI)的主動及被動監測，以便對經由培養證實的流感進行評估，直到流感季節結束為止，這在疫苗接種後大約持續7個月。類流感疾病(ILI)的定義為以下3種類別症狀至少存在2種(持續時間無特別規定)：1)發燒≥ 100˚F；2)呼吸道症狀(咳嗽、喉嚨痛或流鼻水/鼻塞)；或3)全身性症狀(肌痛、關節痛、頭痛、發冷/出汗，或疲倦/全身無力)。出現類流感疾病(ILI)的受試者，應採集鼻腔及咽喉拭子檢體以作病毒培養。

試驗3的主要療效指標為美國疾病管制與預防中心所定義的類流感疾病(CDC-ILI)且其培養呈陽性的流感病毒株，其抗原性與Flublok三價流感疫苗內的一個病毒株相同。CDC-ILI的定義為發燒≥100˚F口溫且同一天或連續幾天伴隨有咳嗽、喉嚨痛或兩者兼具。罹病率(attack rates)及疫苗效果(VE) (其定義為Flublok三價流感疫苗相對於安慰劑所降低的流感感染率)的計算基準為整個疫苗接種族群(4648名)。

關於主要療效分析的事前定義成功標準為疫苗效果(VE)的95%信賴區間(CI)下限至少必須達到40%。對抗與培養確認之CDC-ILI抗原相符合的疫苗效果並非確實可靠，因為從試驗3的受試者身上分離而得的96%流感病毒株，其抗原性與疫苗內的病毒株並不相同。根據Flublok三價流感疫苗對抗所有病毒株的VE探索性分析(從患有ILI的任何受試者身上所分離出來的病毒株，不論抗原性是否相符合，也無須符合CDC-ILI標準)，證實疫苗的效果大約為44.8%(95%CI為24.4，60.0)。表3為依據個案定義及抗原相似性所呈現的疫苗效果(VE)。

表3：18-49歲健康成人對抗培養確認之流感的疫苗效果(試驗3)*

個案定義	Flublok 三價流感疫苗 (2344名)		生理食鹽水 安慰劑(2304名)		Flublok三價流感疫苗 疫苗效果[1]，%	95% 信賴區間
	個案，人數	比例，%	個案，人數	比例，%		
培養呈陽性的疫苗病毒株						
CDC-ILI，所有相符合的病毒株[2,3]	1	0.04	4	0.2	75.4	(-148.0, 99.5)
任何ILI，所有相符合的病毒株[4,5]	2	0.1	6	0.3	67.2	(-83.2, 96.8)
培養呈陽性的任何病毒株，不論是否與疫苗病毒株相符合						
CDC-ILI，所有病毒株[2,6]	44	1.9	78	3.4	44.6	(18.8, 62.6)
A型亞型	26	1.1	56	2.4	54.4	(26.1, 72.5)
B型	18	0.8	23	1.0	23.1	(-49.0, 60.9)
任何ILI，所有病毒株[4]	64	2.7	114	4.9	44.8	(24.4, 60.0)
A型亞型	41	1.7	79	3.4	49.0	(24.7, 65.9)
B型	23	1.0	36	1.6	37.2	(-8.9, 64.5)

* 試驗3(NCT00539981)的疫苗效果分析是以所有接種族群為對象(進入隨機分組依照實際接受的治療接種試驗疫苗且能提供數據的所有受試者)。疫苗效果(VE)=1減去(Flublok/安慰劑的感染率比值)。

[1] 依據Breslow及Day於1987年發表的卜瓦松事件發生率(Poisson event rates)之假設而得。

[2] 符合CDC類流感疾病(CDC-ILI)之定義，意即發燒≥100˚F口溫且同一天或連續幾天伴隨有咳嗽及/或喉嚨痛。

[3] 試驗的主要指標。

[4] 經培養確認的所有個案皆納入考量，不論其是否符合CDC-ILI。

[5] 試驗的次要指標。

[6] 試驗的探索性(事前定義)指標。

試驗2為用以評估Flublok四價流感疫苗效果的一項隨機、觀察者盲性、活性對照的多中心試驗，該試驗是以50歲(含)以上的成人為對象在2014-2015流感季節時進行。總共納入並8963名健康、醫療狀況穩定的成人(平均年齡62.5歲)，這些受試者以1：1比例隨機接種Flublok四價流感疫苗單一劑量(4474名)或美國核准的四價不活化流感疫苗(對照疫苗，Fluarix Quadrivalent，由GlaxoSmithKline製造)(4489名)。這些進入隨機分組的受試者有58%為女性、80%為白人、18%為黑人/非裔美國人、2%為其他種族，以及5%為拉丁裔/西班牙裔。受試者介於50-64歲者共有5186名(60%)及≥65歲者有3486名(40%)。從疫苗接種後2週開始進行類流感疾病(ILI)的主動及被動監測，以便對經由即時聚合酶鏈鎖反應(rtPCR)確認的流感進行評估，直到流感季節結束為止，這在疫苗接種後大約持續6個月。類流感疾病(ILI)的定義為以下呼吸道及全身性2種類別症狀，每種類別至少出現1種症狀(持續時間無特別規定)。呼吸道症狀包括喉嚨痛、咳嗽、產生痰液、哮喘及呼吸困難。全身性症狀包括發燒≥99˚F (>37˚C)口溫、發冷、疲倦、頭痛及肌痛。出現類流感疾病(ILI)的受試者，應採集鼻咽拭子檢體以進行rtPCR檢測且rtPCR呈陽性的檢體應進一步作病毒培養。

試驗2的主要療效指標為由任何流感病毒株引起的rtPCR-陽性、試驗計畫書定義之ILI。罹病率(attack rates)及相對疫苗效果(rVE)(其定義為1減去[Flublok四價流感疫苗罹病率/對照疫苗的罹病率])的計算基準為主要療效指標及多種替代療效指標的整個療效族群(8604名)(表4)。不曾針對臨床分離株與疫苗抗原之間的相似性(「相符合」)進行抗原性及親緣關係(phylogenetic)評估。根據CDC在2014-2015流感季節之流行病學資料顯示，主要的流行病毒為A型流感(H3N2)病毒且大多數A型流感(H3N2)病毒的抗原性與疫苗株並不相似，A型/H1N1及B型病毒之抗原性則相似。

表4：50歲(含)以上成人接種Flublok四價流感疫苗相對於對照疫苗，在對抗實驗室確認之流感的相對疫苗效果(rVE) (試驗2) (療效族群)[1,2]

	Flublok 四價流感疫苗 (4303名)		對照疫苗 (4301名)		RR	rVE (95%CI)
	N	罹病率 % (n/N)	n	罹病率 % (n/N)		
所有rtPCR-陽性流感[3]	96	2.2	138	3.2	0.70	30 (10, 47)
所有rtPCR-陽性的A型流感[4]	73	1.7	114	2.7	0.64	36 (14, 53)
所有rtPCR-陽性的B型流感[4]	23	0.5	24	0.6	0.96	4 (-72, 46)
所有經培養確認，依試驗計畫書定義的ILI[4,5]	58	1.3	101	2.3	0.57	43 (21, 59)

縮寫：rtPCR=即時聚合酶鏈鎖反應；對照疫苗=美國核准的四價不活化流感疫苗(IIV4)，Fluarix Quadrivalent，由GlaxoSmithKline製造；n=感染流感的個案數；N=治療組的受試者人數；RR=相對風險 (Flublok罹病率/IIV4罹病率)；rVE= [(1-RR) x 100]。

[1] 試驗2的登錄編號為NCT02285998。

[2] 療效族群包括進入隨機分組接種試驗疫苗且從接種後至少14天開始能提供類流感疾病之任何追蹤紀錄的所有受試者。對於偏離試驗計畫書而可能對效果有不良影響的受試者則予以排除。

[3] 主要分析。經rtPCR確認感染流感的所有個案皆予以納入。分離株和疫苗抗原之間的相似性並未進行抗原特性及基因定序之確認。CDC監測的數據顯示，2014-2015流感季節期間，大多數A型流感病毒/H3N2野生型的抗原與疫苗抗原有所不同，但A型流感/H1N1病毒及B型病毒與疫苗抗原相似。試驗2的主要試驗指標有達到事前定義成功標準 (Flublok四價流感疫苗和對照疫苗相比較，其疫苗效果的雙尾95%CI下限不得低於-20%)。

[4] *事後(post hoc)*分析。A型流感的所有個案皆為A型流感/H3N2病毒。B型流感個案則無法以譜系(lineage)作區分。

[5] rtPCR陽性檢體會以MDCK細胞進行培養。

14.2 Flublok四價流感疫苗的免疫生成性

試驗1為評估Flublok四價流感疫苗相較於美國核准的四價不活化流感疫苗(對照疫苗)(Fluarix Quadrivalent，由GlaxoSmithKline製造)之免疫生成性，這是一項隨機、觀察者盲性、活性對照的多中心試驗，該試驗是以18-49歲的健康成人為對象，在2014-2015流感季節時進行。總共納入1350名受試者以3：1比例隨機接種Flublok四價流感疫苗(998名)或對照疫苗(332名)。受試者大多為女性(占比65%)、白人(占比60%)、黑人/非裔美國人(占比37%)，以及非西班牙裔/拉丁裔(占比84%)，平均年齡為33.5歲。在全部的接種族群中有1292名受試者(Flublok四價流感疫苗接種者有969名，IIV4接種者有323名)可評估其免疫反應(免疫生成性族群)。

試驗疫苗單一劑量注射後28天可從血清評估接種後的免疫生成性。兩組疫苗組的每種疫苗抗原的血球凝集抑制(HI)幾何平均效價(GMT)皆會進行測定。免疫生成性的比較乃透過計算對照疫苗相對於Flublok四價流感疫苗的血清轉換率(SCR)比值及GMT比值之差異而得。血清轉換率的定義為疫苗接種前的HI效價<1：10且接種後的HI效價≥1：40，或疫苗接種前的HI效價≥1：10且接種後第28天的HI效價最少增加4倍。

試驗1有8項共同主要指標：試驗疫苗內4種抗原之每一種抗原於第28天的HI血清轉換率及GMT。GMT的比較乃依據對照疫苗相對於Flublok四價流感疫苗的GMT比值雙尾95%CI上限而得。成功達到這項指標的事前定義為$GMT_{對照疫苗}/GMT_{Flublok四價流感疫苗}$的雙尾95%CI上限(UB) ≤1.5。Flublok四價流感疫苗4種抗原中有3種抗原的GMT達到成功標準，未達到者為B型/Victoria譜系(lineage)抗原 (表5)。

表5：比較試驗1(免疫生成性族群)18-49歲成人於Flublok四價流感疫苗和對照疫苗接種後第28天的幾何平均效價(GMT)[1,2,3,4]

抗原	Flublok四價流感疫苗 接種後GMT，969名	對照疫苗 接種後GMT，323名	對照疫苗/ Flublok四價流感疫苗的GMT比值 [95%CI]
A/H1N1	493	397	0.81 (0.71, 0.92)
A/H3N2	748	377	0.50 (0.44, 0.57)
B/Yamagata	156	134	0.86 (0.74, 0.99)
B/Victoria	43	64	1.49 (1.29, 1.71)

縮寫：CI，信賴區間；GMT，幾何平均效價。

[1] 試驗1的登錄編號為NCT02290509。

[2] 免疫原性族群包括進入隨機分組接受試驗疫苗一次劑量的所有受試者，且從第0天至第28天的特定時程區間(window)內能提供血清檢體且沒有發生可能對免疫反應造成不良影響的偏離計畫書之重大偏差。對照疫苗相對於Flublok四價流感疫苗的GMT比值之事前定義成功標準為疫苗接種後第28天的GMT比值 ($GMT_{對照疫苗}/GMT_{Flublok四價流感疫苗}$)之雙尾95%CI上限不得超過1.5。

[3] HI效價乃使用取自雞蛋的抗原進行檢測。

[4] 對照疫苗：美國核准的四價不活化流感疫苗，Fluarix Quadrivalent，由GlaxoSmithKline製造。

成功達到血清轉換率(SCR)指標的事前定義為$SCR_{對照疫苗}$減去$SCR_{Flublok四價流感疫苗}$的雙尾95%CI上限(UB) ≤10%。Flublok四價流感疫苗4種抗原中有3種抗原的SCR達到成功標準，未達到者為B型/Victoria譜系(lineage)抗原(表6)。免疫生成性的次族群分析顯示，性別之間並無顯著差異。針對種族及族裔所做的次分析無法提供訊息，因為次族群的人數不足，故無法得出有意義的結論。兩組疫苗組對B型/Victoria譜系抗原的HI反應低。

表6：比較試驗1(免疫生成性族群)18-49歲成人於Flublok四價流感疫苗和對照疫苗接種後第28天的血清轉換率[1,2,3,4]

抗原	Flublok四價流感疫苗 SCR (%，95%CI)，969名	對照疫苗 SCR (%，95%CI)，323名	對照疫苗- Flublok四價流感疫苗的SCR差異(%) [95%CI]
A/H1N1	66.7 (63.6, 69.6)	63.5 (58.0, 68.7)	-3.2 (-9.2, 2.8)
A/H3N2	72.1 (69.2, 74.9)	57.0 (51.4, 62.4)	-15.2 (-21.3, -9.1)
B/Yamagata	59.6 (56.5, 62.8)	60.4 (54.8, 65.7)	0.7 (-5.4, 6.9)
B/Victoria	40.6 (37.4, 43.7)	58.2 (52.6, 63.6)	17.6 (11.4, 23.9)

縮寫：CI，信賴區間；SCR，血清轉換率。

血清轉換率的定義為疫苗接種前的HI效價<1：10且接種後的HI效價≥1：40，或疫苗接種前的HI效價≥1：10且接種後第28天的HI效價最少增加4倍。

[1] 試驗1的登錄編號為NCT02290509。

[2] 免疫原性族群包括進入隨機分組接受試驗疫苗一次劑量的所有受試者，且從第0天至第28天的特定時程區間(window)內能提供血清檢體且沒有發生可能對免疫反應造成不良影響的偏離計畫書之重大偏差。對照疫苗相對於Flublok四價流感疫苗的SCR差異之事前定義成功標準為疫苗接種後第28天的IIV4減去Flublok四價流感疫苗之SCR差異的雙尾95%CI上限不得超過10%。

[3] HI效價乃使用取自雞蛋的抗原進行檢測。

[4] 對照疫苗：美國核准的四價不活化流感疫苗，Fluarix Quadrivalent，由GlaxoSmithKline製造。

16 供應/儲存及處理

16.1 供應

Flublok四價流感疫苗裝填於單一劑量、0.5 mL的注射器內，每盒5支或10支裝。

包裝	外盒NDC編號	組成及NDC編號
單一劑量預充填注射器	49281-720-10	0.5 mL單一劑量預充填注射器，10支裝[NDC 49281-720-88]

16.2 儲存及處理

- 冷藏儲存於2˚- 8˚C (36˚- 46˚F)。
- 不可冷凍。冷凍過的疫苗應丟棄之。
- 注射器應避免光照。
- 若超過標籤上的有效日期，請勿使用。

17 病人諮詢資料

請告知疫苗接種者關於接種Flublok四價流感疫苗的潛在利益與風險。

請告知疫苗接種者：

- Flublok四價流感疫苗內含非感染性蛋白(質)，故不會引發流感。
- Flublok四價流感疫苗會刺激免疫系統產生抗體，有助於保護避免感染具有疫苗內所含蛋白的流感病毒，但無法預防其他呼吸道感染。

如接種疫苗後發生嚴重不良事件，請疫苗接種者向醫療照護人員反映，並由醫護人員評估後進行通報。

建議疫苗接種者每年接種流感疫苗以預防流感。

2021/1/6