



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

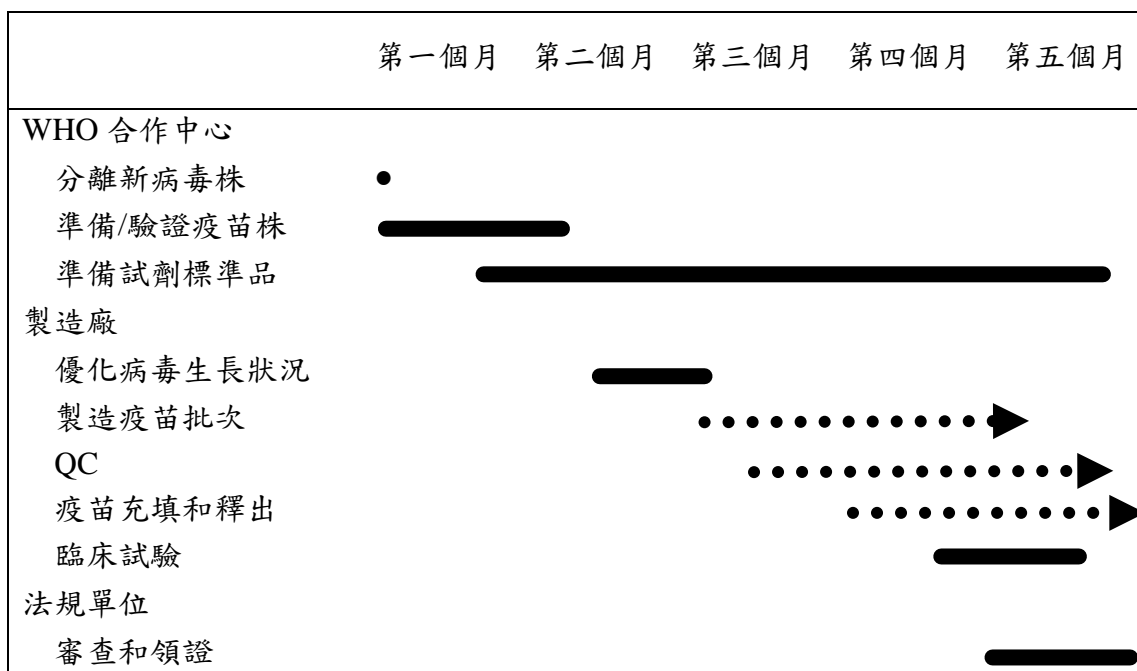
## 季節性流感疫苗病毒株變更之法規沿革

徐千惠<sup>1</sup>

### 前言

季節性流感主要是由 A 型及 B 型流感病毒引起的急性呼吸道傳染病。由於流感病毒極易產生變異，幾乎每年流行的病毒株都稍有不同。即使病毒未發生變異，疫苗成分相同，接種四至六個月後保護效果即可能下降，保護力一般不超過一年。因此全球的公共衛生單位一致建議每年均須接種一次季節性流感疫苗(seasonal influenza vaccine, SIV)。為了因應病毒株的變異，每年二至三月，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)會召開專家會議，根據前一年流行資料及各地所收集的病毒株，預測北半球下一季可能造成流行的病毒株，進而決定該年度建議法規單位及廠商使用的疫苗病毒株。在取得該年度病毒株之後，製造廠經過一連串的作業流程，於該年度約第二季末或第三季時向法規單位提出許可證變更病毒株的申請，於審查核可後方能領證上市(表一)，以配合疾病管制署的建議，每年入冬前約九至十月間開始施打流感疫苗。

表一、季節性流感疫苗年度換株的活動流程



<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 法規變更歷程

於 2014 年以前，當該年度建議的疫苗病毒株不同於前一年時，國內法規單位依據歐洲藥物管理局(European Medicine Agency, EMA)於 1996 頒布之換株規範指引及其附件<sup>[1-2]</sup>，要求申請者檢附臨床試驗報告及相關生物藥品、化學製造管制資料送審，經衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)核准後方得領證施打。EMA 認為上市前的臨床試驗主要目的為確認變更抗原疫苗的安全性及免疫原性(immunogenicity profile)。另一方面，美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)針對不活化的(inactive)季節性流感疫苗的年度換株，並未要求廠商送審時須提供上市前臨床試驗報告<sup>[3-4]</sup>。而減毒活性季節性流感疫苗(seasonal live attenuated influenza vaccines, LAIVs)則須提供變更病毒株之上市前臨床試驗。

EMA 於 2013 年 8 月發布公告，針對不活化的季節性流感疫苗，其換株的文件要求有大幅度的修改<sup>[5]</sup>，歐盟的公告指出 1996 年之換株規範指引及其附件將於 2014 年底不再適用。所持的理由就療效而言，EMA 認為經過歷年數百萬筆受試者的資料分析顯示，每年的抗原漂變(annual antigenic drift)不太會影響免疫原性，或導致疫苗產品在風險利益評估上的重大改變；而就安全性而言，EMA 認為每年執行小規模的試驗，無法提供充足的安全性資訊。基於上述觀點，EMA 於 2015-2016 年季節性流感疫苗病毒株變更時，不再要求小規模的臨床試驗，改以歐盟原有的藥品風險管理計畫機制(Risk Management Plan, RMP)及其所內含的上市後安全性試驗(post authorization safety studies, PASS)來取代原上市前的換株臨床試驗，以監測上市後疫苗之安全性及有效性。

EMA 於 2014 年公告了上述聲明的最終版本，及季節性流感疫苗年度換株之上市後加強疫苗安全監測計畫(enhanced surveillance of vaccine safety)指引<sup>[6]</sup>。同年 EMA 也發布了新版的季節性流感疫苗查驗登記指引草案，並於 2015 及 2016 年公告施行<sup>[7-8]</sup>。針對歐盟法規的此項變更，TFDA 於 2015 年發布公告，有關季節性流感換株之臨床試驗，得以檢附上市前臨床試驗報告或以執行國內上市後安全性研究擇一辦理<sup>[9]</sup>。

## EMA 新版季節性流感疫苗查驗登記指引草案

新版季節性流感疫苗查驗登記指引草案，針對未上市之季節性流感疫苗和新型流感疫苗 (Pandemic Influenza Vaccine)，包括法規、品質、產品特性概述(SmPC)、臨床前和臨床的技術性資料，都有更新的闡述<sup>[7],[8]</sup>。而針對上市後的要求，最主要的臨床相關



法規變更，為確認季節性流感疫苗的年度換株，可以不須於申請時提供上市前臨床試驗。另依據 EMA 的法規，流感疫苗的新藥查驗登記申請須包含 RMP，因此在新版的季節性流感疫苗查驗登記指引草案中規定，其 RMP 應至少包括以下相關措施：

- 對於所有流感疫苗，老年人及健康不佳族群為上市後監測的基本要求。若上市前未執行試驗且上市後意圖取得免疫不全族群的適應症，應於 RMP 中呈現該族群的免疫原性或/和有效性，包括劑量、是否須追加施打等評估結果。
- 季節性流感疫苗應包括加強疫苗安全監測計畫，內容為新疫苗株在各年齡層的局部及全身性安全性和反應原性(reactogenicity)。若可行，幼齡兒童也應包括在內。這些資料必須在該年度疫苗開始施打之後盡快收集完成，應回報及時的結果給權責單位。其他要求的細節皆詳列於加強安全性監測指引中。

## EMA 加強安全性監測指引

歐盟季節性流感疫苗之加強安全性監測期中指引<sup>[6]</sup>，於新版的季節性流感疫苗查驗登記指引之前公告，主要為了因應 2015-2016 年季節性流感疫苗病毒株變更時，即需要新指引的配套來取代上市前小規模試驗的要求。

上市後加強安全性監測的目標為能在最早接種疫苗的人中，即時而快速地偵測到任何局部或全身性反應原性及過敏事件(allergic events)，或其他非預期的不良免疫反應有否增加。指引中非常強調**即時而快速**(rapidly, in near real-time)這個概念。這些安全性訊號，須與產品本身直接相關(intrinsic to the product)，通常偵測的變化來自己知或可預期的疫苗相關反應。舉例來說，若可以在非常早期就偵測到頻率或嚴重度明顯地上升的發燒反應，或許可預期熱性痙攣發生的機率將隨之升高，即可盡早發布相關訊息，以減輕風險。這個監測活動並非用來取代常規性的監控系統。

批次間的差異或疫苗處理流程的疏失也並非這個安全性監測的目的。批次間的差異或疫苗自儲存至施打的處理流程中的疏失(如冷藏不當、施打途徑錯誤)等，應納入 RMP 的常規監控系統。但為了避免這些訊號干擾到與產品本身直接相關的安全性資訊，指引中仍建議加強安全性監控須於至少兩個地區，或單一地區至少有兩個批次的狀況下進行。

加強安全性監測的反應原性指標為臨床試驗中的誘發(solicited)不良事件，且頻率為一般的不良事件(common event)(頻率 $\geq 1\%$  且 $< 10\%$ )。目的為及早發現這些不良事件的頻率或嚴重度異常地增加且與上市前資訊沒有一致性，或偵測極少數事件(rare events)(頻率 $\geq 0.01\%$  且 $< 0.1\%$ )。接種不活化疫苗後會發生的不良反應，依不同的年齡層，大



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

致包含以下項目：發燒(含高燒)、噁心嘔吐、疲倦感、頭痛、躁動不安(五歲以下)、哭泣(五歲以下)、食慾減退、接種處反應(如痛、紅、腫)及其嚴重度與持續性、皮疹、肌肉關節疼痛、及可能的過敏反應(含眼睛症狀)。若是減毒活性疫苗，另包括鼻塞鼻水、哮鳴聲、口咽疼痛、咳嗽及流鼻血等。評估此等事件應有標準定義。

為能監測到一般不良事件頻率或嚴重度之異常改變，加強安全性監測的目標人數定為每個年齡層至少需 100 位接種者，年齡的分層可為 6 個月至 5 歲、6 至 12 歲、13 至 18 歲、 $\geq 18$  至 65 歲、及  $>65$  歲。法規單位應慎重選擇最早施打的區域，盡可能讓目標收案人數能於一個月內達到。這個監測應持續進行到合理的疫苗接種量 and 安全性資訊取得為止。至於極少數的事件，指引中仍強調應回歸常規監測系統，但若已具適當的資訊顯示存在異常的訊號，也可以將其設為加強安全性監控中的次要分析指標。

EMA 之加強安全性監測的執行方式包含 1) 加強主動性偵測(enhanced active surveillance)；2) 加強被動性偵測(enhanced passive surveillance)；及 3) 數據挖掘或其他電子健康記錄資料庫管理 (data mining or other use of electronic health record data) 等。三者皆可達到加強安全性監測的目標。

### 一、加強主動性監測(Enhanced Active Surveillance) - PASS

在 EMA 查驗登記送審文件中，上市後安全性研究(PASS)屬於 RMP 的一部份，其定義與操作方式皆有專屬的法規參考<sup>[10]</sup>；PASS 計畫書須經法規單位及執行地(國)同意方得以執行，執行的主要目的為找出、明確化、或量化上市產品之安全性危險訊號，確認產品的安全性，或是評估風險管理的有效性。在 PASS 法規的原始定義中，此項監測可為介入性(interventional)或非介入性(non-interventional)。但季節性流感疫苗之加強主動性監測的執行方式主要是非介入性的，不須隨機分配，試驗計畫書的設計應包含兒童及成人族群，每組至少 100 人，接種不活化疫苗須主動追蹤不良反應至少 7 日，減毒活性疫苗(LAIV)則至少須 14 日。為能於常規臨床操作中及早收集到受試者的資訊，較為務實的做法為接種者或自願者可先登記於網路調查系統中，然後試驗單位主動以電話訪查。

第一年執行加強安全性監測時，事件發生率應與現有類似產品的資料做比較。後續的年份則應將前幾年的發生率當作基礎值，以比較訊號的相等性。若有通報嚴重的非誘發(unsolicited)不良事件，則應於文件中提出背景基礎值，以決定該案例(群)屬於隨機發生或為可能警訊。

### 二、加強被動性監測(Enhanced Passive Surveillance)

加強被動性監測計畫應納入 RMP，做為常規性藥品安全監視活動。加強被動性監



測應在超過一個最早開始施打疫苗的地區執行，且這些較早施打的區域應包含上述各年齡層。加強被動性監測計畫基本上可以預估疫苗的使用量(疫苗批量或疫苗實際使用劑數)，且可以加速被動性藥品不良反應(Adverse Drug Reaction, ADR)的通報，目的是希望通報率可以成為特定不良反應事件發生率的替代指標。應使用敏感度分析以獲知是否有低估的情況，以加速訊號的偵測。此項執行方式另可評估利用已存在的地區監測架構來取得資訊的可能性。

估計不良反應事件的發生率，基本上要能及時可靠地獲得疫苗實際使用量(並非銷售量)作為分母，並須依據年齡分層，同時須快速及時地取得同一區域疫苗相關及批次相關不良事件的通報，希望將發生率的高低降至最低。

此項措施施行的第一年，預期的不良反應發生率(通報率，預期會有低估的情況下)應與現有類似產品的資料做比較。後續年份則應將前幾年被動性監測的資料當作基礎值，採用相同的估算方式來比較。自發性的 ADR 通報應在文件中提出背景基礎值，以決定該案例(群)屬於隨機發生或為可能警訊。

### 三、數據挖掘或其他電子健康記錄資料庫(Data Mining or Other Use of Electronic Health Record Data)

使用電子健康記錄資料庫，對於評估反應原性增加導致的嚴重不良事件或許是有用的，惟此類不良事件多半不是臨床上關注的症狀，且這些資料可能不會於須要監測的時限內取得，故對於加強安全性監測幫助不大。然而，這些資料庫對於取得疫苗實際使用量仍有幫助。若有適合情況，仍可考慮使用這些資料庫以執行 PASS。

在上述加強安全性監測執行時，常規的不良反應通報仍會持續地評估，並且在新病毒株產品上市後第一個月須每週評估。摘要報告應在 EU 境內第一劑疫苗給予後一個月內提交當地權責單位，或在暴露(及時得到的疫苗實際使用量)及/或安全性資料收集完成時馬上提交。報告格式須統一且標準化，以利迅速評估。建議報告不超過五頁，摘要目錄建議如表二所列。

### 國外執行的先驅計畫

目前國外廠商採行的加強安全性監測計畫，皆為加強被動性監測。雖然北半球在 2015-2016 流感季並未換株，為了準備來年的法規變革，歐盟協調疫苗廠商於 2015 年由英國率先執行了一個先趨計畫 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02567721)。根據網站公開的資訊，不限廠牌的季節性流感疫苗施打時間為 2015 年 9 月 1 日至 11 月 30 日，執行地點含 9 個全科醫師診所。受試者包括在上述期間內所有在該等診所內施打疫苗的六



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

個月以上嬰幼兒至老人，預計收納 11530 人。施打後七日內的藥物不良反應追蹤，使用一項客製化的藥物不良反應卡系統，以滿足來年 EMA 開始要求的加強安全性監測，期能及時捕捉到發生率高的不良事件率。

表二、摘要報告建議格式

目錄	主要內容
執行摘要(Executive summary)	<ul style="list-style-type: none"> <li>簡短的監測方法概述</li> <li>監測的區域</li> <li>監測時間</li> <li>每個年齡層所施打的劑數和通報/觀察不良事件的頻率及嚴重度</li> <li>如何比較上述資訊與背景值的聲明</li> <li>結論：提供的科學證據是否顯示反應原性具有顯著的改變或其他明顯的訊號</li> </ul>
方法學(Method)	<ul style="list-style-type: none"> <li>簡述收集不良反應及暴露資料的方法</li> <li>可接受使用描述性分析，但若使用任何統計方法，應描述之</li> </ul>
暴露資料(Exposure data)	<ul style="list-style-type: none"> <li>列表呈現各年齡層使用疫苗的劑數</li> </ul>
安全性資料(Safety data)	<ul style="list-style-type: none"> <li>表列案例數，每個不良反應的頻率或通報率；各年齡層須分開表列，局部反應及發燒的嚴重度應分級</li> <li>提交中央法規單位應附加表格報告那些在 RMP 中認為可能具危險性的不良反應，及其他非誘發的不良反應</li> </ul>
討論(Discussion)	<ul style="list-style-type: none"> <li>討論不良事件的頻率/通報率或嚴重度，及如何與前幾年的資料比較；證據強度及方法學限制應一併討論</li> <li>歷年的資料或報告應一併提交做為附件</li> </ul>
結論與建議(Conclusion and recommendations)	<ul style="list-style-type: none"> <li>提供的科學證據是否顯示反應原性具有顯著的改變或其他明顯的訊號</li> <li>關於之後的年度是否有任何新增監測訊號的建議</li> </ul>



主要評估內容包含每個年齡層的通報數及通報率、個別併存疾病的通報數及通報率、特殊不良反應(例如發燒或熱性痙攣、局部反應、全身性反應)的通報數及通報率等。以上資訊，皆以個別廠牌所收集的每週通報的個案數及累積個案數為估算基礎。次要評估內容，包括電子醫療記錄系統或藥物不良反應卡系統，及對於疫苗接種與不良事件記錄的完成率。

在後續的年份，根據廠商目前所提供的資料，於歐洲執行的加強被動性監測計畫之主要試驗目標及設計，與先趨計畫皆十分類似，包括每週評估各年齡層疫苗施打的覆蓋率、每週評估不良反應發生率，且分析不同通報方式的資料。整體計畫之精神，除了符合歐盟所要求之評估產品相關不良反應外，極大部份的分析是針對當地不良反應通報系統，是否能有效地收集施打後的資訊所設計。

## 國內適用性

由目前多數國外廠商選擇的執行方式可知，附屬於 RMP 的加強被動性監測，對於改善常規安全性監測系統具有較大的助益。惟國內藥品風險管理計畫，仍採用美國的藥品風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation & Mitigation Strategies, REMS)，並非所有的產品於上市時皆要求檢附藥品風險管理計畫。且該管理計畫主要針對已知的風險，執行的目標為降低已知的風險，而非非常規性地偵測風險訊號，故其精神與歐盟的 RMP 精神頗為不同。

除了法規部份的障礙外，加強被動性監測或電子資料庫登記制度，在實際操作上也都有其困難性。由於國內季節性流感疫苗主要為公費提供，由衛生單位分發產品至各相關醫療單位，施打量及施打者的登記記錄並未納入健保資料庫，故相關行政資訊隸屬於各地衛生單位，並非公開資料，廠商不容易完整地取得。而施打後發生的不良事件，民眾自行就醫資料將納入健保資料庫，而常規的不良反應監測則是通報 TFDA 轄下的藥害救濟基金會。除了資料取得困難外，分子及分母分別來自不同的資料庫(衛生局處、健保資料庫、藥害基金會)，資料的聯結有其困難度。另外廠商亦反應，衛生單位分發各家產品並無規則性，除非由所有廠商聯合委託第三機構來執行，再由個別廠商擷取所需的資料，否則窒礙難行。況且單一廠商獨立執行，有個資及廠商資料保密的困難性。

故在權衡之下，並比較歐美的法規單位的要求，國內仍以選擇相對較嚴格的歐洲法規，做為法規修訂的依據，較為適合國情。尤其針對後續年度換株的申請，考量了對國內外廠商要求的一致性，國內公告採取上市前臨床試驗資料或執行國內上市後安全性研究擇一辦理的方式，引用 PASS 設計之加強主動性監測精神，做為目前季節性流感疫苗換株申請的臨床技術性資料要求。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



台灣藥品  
臨床試驗資訊



TFDA 藥物  
食品安全週報



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 結語

歐盟季節性流感疫苗法規的變革，使得廠商及國內法規單位面臨許多新的爭議與挑戰，歐盟新的變革主要免除了年度換株時的免疫原性評估試驗，而著重於上市後安全性監視系統的建立和持續的風險效益評估。國內法規單位除了參考歐盟新版季節性流感疫苗換株及查驗登記指引外，亦應順應國情，規劃國內的年度換株之法規要求，期望修訂後的法規可提升上市後疫苗不良反應的通報效率，及強化國內季節性流感的常規性安全監控。

## 參考文獻

1. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (EMA/CPMP/BWP/214/96).
2. Cell culture inactivated influenza vaccines; annex to note for guidance on harmonization of requirement for influenza vaccines (CPMP/BWP/2490/00).
3. FDA. Clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines: Guidance for Industry. US Food and Drug Administration, 2007.
4. An overview of the regulation of influenza vaccines in the United States. Weir JP, Gruber MF. Influenza Other Respir Viruses. 2016 Sep;10(5):354-60.
5. Explanatory note on the withdrawal of the note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines and of the core summary of product characteristics and package leaflet for inactivated seasonal-influenza vaccines (EMA/CHMP/VWP/40560/2014).
6. Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU (EMA/PRAC/222346/2014).
7. Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements (EMA/56793/2014 Rev. 1).
8. Guideline on Influenza Vaccines Non-clinical and Clinical Module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014).
9. 發文字號：FDA 藥字第 1041400858 號。
10. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 2) (EMA/813938/2011 Rev 2\* Corr\*\*).