核准日期：2020 年 04 月 23 日

修改日期：2021 年 01 月 29 日　2021 年 08 月 23 日　2022 年 03 月 14 日

2022 年 08 月 04 日　2023 年 03 月 23 日　2024 年 02 月 29 日

2025 年 03 月 13 日

四价流感病毒裂解疫苗说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：四价流感病毒裂解疫苗

商品名称：　/

英文名称：Influenza Vaccine (Split Virion), Inactivated, Quadrivalent

汉语拼音：Sijia Liugan Bingdu Liejie Yimiao

【成分和性状】

本品系用世界卫生组织 (WHO) 推荐的甲型和乙型流行性感冒 (简称流感) 病毒株，分别接种鸡胚，经培养、收获病毒液、浓缩、纯化、病毒灭活、裂解、裂解后纯化制成。为微乳白色液体。

有效成分：当年使用的各型流感病毒株血凝素。本品每 0.5mL 含：

A/Victoria/4897/2022(H1N1)pdm09-like virus----------15μg 血凝素

A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2)-like virus----------15μg 血凝素

B/Austria/1359417/2021(B/Victoria lineage)-like virus-----15μg 血凝素

B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus---------15μg 血凝素

辅料：磷酸二氢钾、无水磷酸氢二钠、氯化钠和氯化钾。

【接种对象】

本品适用于 3 岁及以上人群；尤其推荐易发生相关并发症的人群，如儿童、老年人、体弱者、流感流行地区人员等。

【作用与用途】

接种本品后，可刺激机体产生抗流感病毒的免疫力；用于预防疫苗相关型别的流感病毒引起的流行性感冒。

【规格】

0.5mL/支。每 1 次人用剂量 0.5mL，含各型流感病毒株血凝素 15μg。

【免疫程序和剂量】

于流感流行季节前或期间进行预防接种。3 岁及以上人群接种 1 剂次，每次接种剂量为 0.5mL ，于上臂外侧三角肌肌内注射。

【不良反应】

按照国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的不良反应的发生率的分类：十分常见（≥10%），常见（1%~10% ，含 1%），偶见（0.1%~1% ，含 0.1%），罕见（ 0.01%~0. 1% ，含 0.01%），十分罕见（<0.01%），进行如下描述：

1.本品临床试验

本品在中国境内开展了三项临床试验，共入组 3 岁及以上受试者 4360 名（3~60 岁 2440 名，60 岁及以上 1920 名），其中 1798 名受试者接种了 1 剂次本品（3~60 岁 839 名，60 岁及以上 959 名）。对本品的系统安全性观察自疫苗接种开始至接种后 28 天，严重不良事件的观察至接种后 180 天。

对本品 3 岁及以上人群临床试验报告的征集性不良反应描述如下：

非注射部位（全身不良反应）

十分常见：发热；

常见：头痛、疲劳乏力；

偶见：恶心呕吐、腹泻、肌肉痛、咳嗽、变态反应。

注射部位（局部不良反应）

常见：疼痛、肿胀；

偶见：发红、瘙痒、硬结。

本品 60 岁及以上人群III期临床试验还报告了如下非征集性不良反应（总发生率为 1.88%）：结膜炎、鼻漏、鼻塞、咽喉刺激、喉水肿、头晕、耳鸣、单肢局部麻痹、肌痉挛、胸痛、腋痛、瘙痒症。

2.同类产品境内外临床试验

除上述不良反应外，在同类产品境内外临床试验中还观察到如下不良反应：

非注射部位（全身不良反应）

十分常见：不适、关节痛、胃肠道症状、嗜睡、易激惹、食欲下降；

常见：寒战；

偶见：眩晕、淋巴结肿大；

罕见： 胃痛、呼吸困难、多汗症。

注射部位（局部不良反应）

常见：瘀斑；

偶见：皮疹、血肿、触痛。

严重不良反应

罕见：过敏性紫癜、全身性过敏反应。

3.同类产品境外上市后监测

境外同类产品上市后监测获得的额外安全性数据(由规模不详人群自发报告产生，并不能准确估计症状的发生率或有效评估症状发生与疫苗使用的相关性)汇总如下：

消化系统：腹部疼痛或不适、口腔、喉部和/或舌头肿胀；

血液及淋巴系统：淋巴结肿大、血小板减少；

感染和侵袭性疾病：注射部位蜂窝织炎、咽炎、鼻炎、扁桃体炎；

神经系统：惊厥、脑脊髓炎、面神经麻痹、格林- 巴利综合征、脊髓炎、神经炎、感觉异常、晕厥；

呼吸系统：哮喘、支气管痉挛、呼吸困难；

心血管系统：心动过速、血管炎；

皮肤系统：血管性水肿、红斑、肿胀、Stevens-Johnson 综合征、出汗、荨麻疹；

眼部：眼睛疼痛/发红/肿胀；

免疫系统：过敏性休克、超敏反应、血清病。

【禁忌】

1.已知对本品所含任何成分，包括辅料、甲醛、Triton X- 100 过敏者。

2.患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期、感冒和发热者。

3.未控制的癫痫和患其他进行性神经系统疾病患者,有格林- 巴利综合征病史者。

如有以上任一情况，禁用本品，并及时告知医生。

【注意事项】

1.以下情况者慎用：家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病者、有癫痫史者、过敏体质者。

2.疫苗瓶有裂纹、标签不清或失效者，疫苗出现浑浊、有摇不散的块状或絮状物等外观异常者，均不得使用。

3.疫苗瓶开启后应立即使用。开启疫苗瓶和注射时，切勿使消毒剂接触疫苗。

4.严禁冻结和分次使用。

5.本品不得与其它医疗产品混合后在注射器中一起注射。

6.患有血小板减少症或者出血性疾病者，肌肉注射本品可能会引起出血。

7.严禁静脉注射。

8.应备有肾上腺素等药物，以备偶有发生严重过敏反应时急救用。接受注射者在注射后应在现场观察至少 30 分钟。

9.注射后出现任何神经系统反应者，禁止再次使用本品。

10.注射免疫球蛋白者应至少间隔 1 个月以上接种本品，以免影响免疫效果。

11.免疫功能低下者使用本品前应咨询医生。

12.本品必须在有效期内使用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

目前尚未获得孕妇及哺乳期妇女使用本品的临床试验数据。若该人群需使用本品，建议与医生共同获益/风险评估后决定。

【药物的相互作用】

1.与其它疫苗同时接种：本品尚未进行与其它疫苗同期(先、后或同时）接种的临床研究。目前尚无数据评价本品与其它疫苗同时接种的影响。

2.其它药物伴随使用：具有免疫抑制作用的药物，包括免疫抑制剂、化疗药物、抗代谢药物、烷化剂、细胞毒素类药物、皮质类固醇类药物等，可能会降低机体对本品的免疫应答。

如正在或近期曾使用过任何其它疫苗或药物，为避免可能的药物间相互作用，接种本品前建议咨询专业医师。

【临床试验】

本品在中国境内共完成两项随机、盲法、对照的Ⅲ期临床试验。

1. 3~60 岁人群Ⅲ期临床试验

在中国境内完成的一项随机、双盲、对照的Ⅲ期临床试验中，共入组 2400 名 3~60 岁健康受试者，其中 2394 名受试者按 1:1:1 的比例随机接种 1 剂次本品 （试验组）或两种三价季节性流感对照疫苗 （对照组）。

采集受试者免前和免后 28 天的血样，采用微量血凝抑制实验方法检测受试者血清的流感病毒 HI 抗体滴度。试验组全研究人群免后 H1N1 、H3N2 、B (Y) 和 B (V) 型抗体 GMT 分别为 575.54 ，486.31 ，236.42 ，64.07；免后抗体 GMT 增长倍数 (GMI) 分别为 28.70 ， 13.00 ， 6.36 ， 5.21 （详见表 1)；试验组全研究人群免后 H1N1、H3N2、B (Y) 和 B (V) 型抗体阳转率分别为 92.78%，85.32%，73.42%，66.84%；免后抗体保护率分别为 99.37%，99.24%，98.48%，82.28%（详见表 2）。分析结果显示主要研究假设成立，FAS 集与 PPS 集结果一致。

表 1. 3~60 岁人群免后抗体 GMT 和 GMI 分析 (PPS 集)

抗体类型	组别	检测数	抗体 GMT (95%CI)	GMT 比值 (95%CI)	抗体 GMI(95%CI)
H1N1	试验组	790	575.54(531.75-622.93)		28.70(25.96-31.73)
	对照组 B (Y)	787	499.69(458.91-544.08)	1.15(1.03,1.29)	25.90(23.55-28.50)
	对照组 B (V)	788	572.35(522.56-626.89)	1.01(0.89,1.13)	29.62(26.81-32.71)
H3N2	试验组	790	486.31(446.88-529.21)		13.00(11.77-14.35)
	对照组 B (Y)	787	533.34(494.65-575.05)	0.91(0.81,1.02)	12.94(11.73-14.28)
	对照组 B (V)	788	624.98(576.54-677.49)	0.78(0.69,0.87)	15.35(13.86-17.00)
B (Y)	试验组	790	236.42(220.26-253.77)		6.36(5.85-6.91)
	对照组 B (Y)	787	244.19(227.22-262.42)	0.97(0.88,1.07)	6.83(6.26-7.44)
	对照组 B (V)	788	100.73 (92.91- 109.22)	2.35(2.11,2.61)	2.66(2.49-2.84)
B (V)	试验组	790	64.07(59.66-68.81)		5.21(4.88-5.57)
	对照组 B (Y)	787	24.28(22.65-26.02)	2.64(2.39,2.92)	1.96(1.86-2.07)
	对照组 B (V)	788	53.99(50.14-58.14)	1.19(1.07,1.32)	4.50(4.20-4.83)

注：B (Y) 以 B/Massachusetts/02/2012 标准抗原测定 (NIBSC 编号 13/ 106 ，Yamagata 系)，对照组 B (Y) 不含 B(V) 抗原。

B (V) 以 B/Brisbane/60/08 标准抗原测定 (NIBSC 编号 13/234 ，Victoria 系)，对照组 B (V) 不含 B (Y) 抗原。

抗体 GMT 比值 (试验组/对照组) 95% CI 下限不低于 0.67 则非劣效检验成立。

表 2. 3~60 岁人群免后抗体阳转率和保护率分析 (PPS 集)

抗体类型	组别	检测数	抗体阳转率 % (95%CI)	阳转率率差 % (95%CI)	抗体保护率 (≥1:40) % (95%CI)
H1N1	试验组	790	92.78 (90.75-94.49)		99.37(98.53-99.79)
	对照组 B (Y)	787	93.01 (91.00-94.69)	-0.23(-2.76,2.31)	96.95(95.50-98.04)
	对照组 B (V)	788	92.26 (90.17-94.03)	0.53(-2.07,3.12)	96.07(94.46-97.31)

H3N2	试验组	790	85.32 (82.65-87.71)		99.24(98.35-99.72)
	对照组 B (Y)	787	83.99 (81.24-86.48)	1.33(-2.23,4.88)	99.75(99.09-99.97)
	对照组 B (V)	788	87.82 (85.33-90.02)	-2.50(-5.86,0.86)	99.49(98.71-99.86)
B (Y)	试验组	790	73.42 (70.19-76.47)		98.48(97.36-99.21)
	对照组 B (Y)	787	72.94 (69.69-76.01)	0.48(-3.89,4.86)	98.35(97.19-99.12)
	对照组 B (V)	788	36.42 (33.05-39.89)	37.00(32.44,41.55)	88.07(85.60-90.25)
B (V)	试验组	790	66.84 (63.43-70.11)		82.28(79.43-84.88)
	对照组 B (Y)	787	16.39 (13.87-19.17)	50.44(46.26,54.62)	42.19(38.71-45.72)
	对照组 B (V)	788	56.35 (52.80-59.84)	10.49(5.72, 15.26)	73.98(70.77-77.02)

注：B (Y) 以 B/Massachusetts/02/2012 标准抗原测定 (NIBSC 编号 13/ 106 , Yamagata 系)，对照组 B (Y) 不含 B (V) 抗原。

B (V) 以 B/Brisbane/60/08 标准抗原测定 (NIBSC 编号 13/234 , Victoria 系)，对照组 B (V) 不含 B (Y) 抗原。

免前 HI 抗体滴度<1:10 , 免后 HI 抗体滴度≥1:40 为阳转；或免前 HI 抗体滴度≥1:10 , 免后 HI 抗体滴度 4 倍增长为阳转。

抗体阳转率的率差 (试验组减去对照组) 95%CI 下限>- 10%则非劣效检验成立。

免后 HI 抗体滴度≥1:40 即视为具有抗体保护。

2. 60 岁及以上人群III期临床试验

在中国境内完成的一项随机、盲法、对照的III期临床试验中，共入组 1920 名 60 岁及以上健康受试者，其中 1918 名受试者按 1:1 的比例随机接种 1 剂次本品 (试验组) 或四价季节性流感对照疫苗 (对照组)。

采集受试者免前和免后 28 天的血样，采用微量血凝抑制实验方法检测受试者血清的流感病毒 HI 抗体滴度。试验组全研究人群免后 H1N1 、H3N2 、B (Y) 和 B (V) 型抗体 GMT 分别为 452.48 , 163.71 , 245.53 , 172.81；免后抗体 GMT 增长倍数 (GMI) 分别为 27.62 , 14.48 , 5.66 , 9.17 (详见表 3)；试验组全研究人群免后 H1N1、H3N2、B (Y) 和 B (V) 型抗体阳转率分别为 89.55%, 84.33%, 76.87%, 87.21%；免后抗体保护率分别为 95.20%, 93.28%, 99.47%, 96.70% (详见表 4) 。分析结果显示主要研究假设成立，FAS 集与 PPS 集结果一致。

表 3. 60 岁及以上人群免后抗体 GMT 和 GMI 分析 (PPS 集)

抗体类型	组别	检测数	抗体 GMT (95%CI)	GMT比值 (95%CI)	抗体 GMI (95%CI)
H1N1	试验组	938	452.48(414.64,493.77)	2.83(2.50,3.20)	27.62(25.17,30.32)
	对照组	946	159.91(146.59,174.43)		9.52 (8.65, 10.48)
H3N2	试验组	938	163.71(152.39,175.86)	1.80(1.63,1.99)	14.48(13.32,15.75)
	对照组	946	90.81(84.56, 97.53)		7.48 (6.90, 8.11)

B（Y）	试验组	938	245.53(232.99,258.75)	1.06(0.99,1.14)	5.66（5.31，6.03）
	对照组	946	231.04(219.29,243.43)		4.93（4.65，5.22）
B（V）	试验组	938	172.81(163.22,182.97)	1.07(0.99,1.16)	9.17（8.56，9.82）
	对照组	946	161.15(152.24,170.58)		7.71（7.26，8.20）

注：B（Y）以 B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定（NIBSC 编号 16/ 158 ，Yamagata 系）。

B（V）以 B/Maryland/15/2016 （NYMC BX-69A）标准抗原测定（NIBSC 编号 18/ 104 ，Victoria 系）。

抗体 GMT 比值（试验组/对照组）95% CI 下限不低于 0.67 则非劣效检验成立。

表 4. 60 岁及以上人群免后抗体阳转率和保护率分析（PPS 集）

抗体类型	组别	检测数	抗体阳转率 %(95%CI)	阳转率率差 %(95%CI)	抗体保护率（≥1:40） %(95%CI)
H1N1	试验组	938	89.55(87.42,91.44)	21.58(18.02,25.15)	95.20(93.63,96.48)
	对照组	946	67.97(64.89,70.94)		78.33(75.57，80.92)
H3N2	试验组	938	84.33(81.84,86.60)	15.72(11.95,19.48)	93.28(91.49,94.80)
	对照组	946	68.60(65.54,71.55)		83.30(80.77,85.62)
B（Y）	试验组	938	76.87(74.03,79.53)	4.77(0.84,8.70)	99.47(98.76,99.83)
	对照组	946	72.09(69.12,74.93)		99.26(98.48,99.70)
B（V）	试验组	938	87.21(84.90,89.28)	3.06(-0.10,6.24)	96.70(95.34,97.74)
	对照组	946	84.14(81.66,86.42)		97.36(96.12，98.28)

注：B（Y）以 B/Phuket/3073/2013 标准抗原测定（NIBSC 编号 16/ 158 ，Yamagata 系）。

B （V）以 B/Maryland/15/2016 （NYMC BX-69A）标准抗原测定（NIBSC 编号 18/ 104 ，Victoria 系）。

免前 HI 抗体滴度<1:10 ，免后 HI 抗体滴度≥1:40 为阳转；或免前 HI 抗体滴度≥1:10 ，免后 HI 抗体滴度 4 倍增长为阳转。

抗体阳转率的率差（试验组减去对照组）95%CI 下限>- 10%则非劣效检验成立。

免后 HI 抗体滴度≥1:40 即视为具有抗体保护。

在以上试验中获得的安全性数据请参见**【不良反应】**。

【贮藏】于 2～8℃避光保存和运输。

【包装】预灌封注射器组合件（带注射针），1 支/盒。

【有效期】12 个月。

【执行标准】YBS00822021

【批准文号】国药准字 S20227010

【上市许可持有人】

名称：武汉生物制品研究所有限责任公司

地址：武汉市江夏区郑店黄金工业园路 1 号

【生产企业】

企业名称：武汉生物制品研究所有限责任公司

生产地址：武汉市江夏区郑店黄金工业园路 1 号

邮编：430207

电话号码：027-88913353

传真号码：027-88913353

网址：http://www.wibp.com.cn/