

核准日期：2016 年 12 月 13 日

修订日期：2020 年 12 月 01 日

2021 年 05 月 07 日

2023 年 02 月 28 日

2023 年 08 月 01 日

## 肠道病毒 71 型灭活疫苗（Vero 细胞）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：肠道病毒 71 型灭活疫苗（Vero 细胞）

商品名称：武生依维乐

英文名称：Enterovirus 71 Vaccine（Vero Cell），Inactivated

汉语拼音：Changdao Bingdu71 Xing Miehuo Yimiao（Vero Xibao）

### 【成分和性状】

本品系用肠道病毒 71 型（EV71 AHFY087VP5 株）接种非洲绿猴肾细胞（简称 Vero 细胞），经培养、收获病毒液、浓缩、纯化、灭活病毒和氢氧化铝吸附制成，为乳白色混悬液体，可因沉淀而分层，易摇散。

主要成分：灭活的 EV71 病毒。

辅料：氢氧化铝、氯化钠、磷酸氢二钠、人血白蛋白。

本品不含抑菌剂。

**【接种对象】**本疫苗适用于 6 月龄至 71 月龄 EV71 易感者。

**【作用与用途】**接种本品可刺激机体产生抗 EV71 的免疫力，用于预防 EV71 感染所致的手足口病。但本品不能预防其他肠道病毒（包括柯萨奇病毒 A 组 16 型等）感染所致的手足口病。

**【规格】**每瓶（支）0.5ml，每 1 次人用剂量为 0.5ml，含肠道病毒 71 型灭活疫苗中和抗体效价不低于 3.0EU（EU 代表中和抗体效价单位）。

### 【免疫程序和剂量】

**用法：**本疫苗推荐肌肉注射，注射前须摇匀。注射部位为婴儿的大腿前外侧或儿童的上臂三角肌。

**用量：**基础免疫程序为 2 剂次，间隔 1 个月。每次接种剂量为 0.5ml。

本品是否需要进行加强免疫暂未确定。

## 【不良反应】

### 1. 本品临床试验

本品在国内进行的系列临床试验受试者总数为 13502 人，其中关键性注册研究的保护效力试验 10245 人，扩大使用人群试验 1597 人，接种不同剂量本品共 7424 人。

按国际医学科学组织委员会(CIOMS)推荐不良反应的发生率表示为：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%)。

按照本品临床试验方案，对接种后 0~7 天内不良反应进行如下描述：

全身不良反应：

十分常见：发热

常见：腹泻、食欲下降、烦躁、恶心呕吐、疲倦乏力

偶见：咳嗽、头痛、肌痛、荨麻疹、过敏性皮炎、红斑、皮疹、瘙痒症、斑丘疹、便秘、耳肿、超敏反应

局部不良反应：

常见：硬结、红斑、疼痛、肿胀、瘙痒

国内III期临床保护力试验在 10245 名 6-35 月龄健康儿童中按 0、28 天免疫程序接种两剂本品（320U）或安慰剂，安全性主动监测 1 年。本品和安慰剂接种后 0-7 天总体不良反应发生率分别为 46.28%和 43.92%，其中征集性全身不良反应发生率分别为 40.73%和 39.14%，症状为发热、腹泻、食欲下降、烦躁、恶心呕吐、疲倦乏力等，以发热为主，呈一过性；征集性局部不良反应发生率分别为 11.06%和 10.15%，症状为接种部位硬结、红斑、触痛、肿胀、瘙痒等，以 1 级（轻度）为主，持续时间不超过 3 天，可自行缓解。本品和安慰剂组第 1 剂免后 0-56 天总体非征集性不良事件以 1 级为主，3 级非征集性不良事件各症状发生率均低于 1%；严重程度达到 3 级以上的所有症状均无组间差异。总体征集性不良

反应/非征集性不良事件均以首剂较高，未见随接种剂次增加的趋势。

## **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：

全身不良反应：过敏性紫癜

## **3. 本品上市后监测**

本品上市后IV期临床试验及安全性监测还报告了以下不良事件，这些不良事件大多来自数量和特征难以确定的人群的自发报告，因此无法准确地估计其发生频率或判定与本品接种之间的相关性。

**皮肤及皮下组织类疾病：**过敏性皮炎、荨麻疹、斑丘疹、猩红热样皮疹、过敏性紫癜、血管性水肿；

**血液及淋巴系统疾病：**血小板减少性紫癜；

**各类神经系统疾病：**热性惊厥；

**全身性疾病及给药部位各种反应：**无菌性脓肿；

**感染及侵染类疾病：**脓肿。

如出现以上未提到的不适感觉，应及时与医生取得联系。

### **【禁忌】**

下列情况严禁使用本品：

1. 已知对本品任何一种成分过敏者。
2. 发热、急性疾病期患者及慢性疾病急性发作者。
3. 严重慢性疾病禁用。

### **【注意事项】**

1. 本品严禁血管内注射。
2. 应备有肾上腺素等药物和设备，以备偶有发生严重过敏反应时急救用。受种者在接种本品后应在现场观察至少 30 分钟。

3. 下列情况应慎重使用本品：

- (1) 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。
- (2) 正在接受免疫抑制治疗或免疫功能缺陷的患者，接种本品产生的免疫反应可能会减弱。接种应推迟到治疗结束后或确保其得到了很好的保护。对慢性免疫功能缺陷的患者，即使基础疾病可能会导致有限的免疫反应，也应推荐接种本品。

(3) 未控制的癫痫患者和其他进行性神经系统疾病患者，如格林巴利综合征等。

4. 同其他疫苗一样，接种本品的人群不一定产生 100% 的保护效果。

5. 本品须置于儿童不可触及处。

6. 使用时应充分摇匀，如疫苗瓶有裂纹、标签不清或失效者、疫苗瓶内有异物者均不得使用。

7. 开启疫苗瓶和注射时，切勿使消毒剂接触疫苗。

8. 本品严禁冻结。开启后应立即使用。

9. 接种本品与注射人免疫球蛋白应至少间隔 1 个月以上，以免影响免疫效果。

### **【药物的相互作用】**

1. 与其他疫苗同时接种：目前尚无充分数据评价本品与其他疫苗同时接种的影响。

2. 免疫抑制药物：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。

3. 正在接受治疗的患者：对于正在使用药物的人群，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】**

#### **1. III期关键性注册临床试验**

本品国内III期关键性注册临床试验采用随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究设计，评价了 10245 名 6-35 月龄健康儿童受试者基础免疫在 0 天和 28 天接种本品（320U）2 剂次的保护效力、安全性和免疫原性。

##### **（1）保护效力试验结果**

本研究临床主要终点为接种本品或安慰剂的受试者在有效随访期（1 年内）由 EV71 病毒感染引起的手足口病的发生率。病例判定标准：临床手足口病诊断且病原学检测（以肠道病毒核酸检测为主）阳性。所有病例均经过病原学结果复测和专家组进行病例确认。临床试验结果：FAS 集（10226 例）全程免疫本品 1 年内预防由 EV71 感染所致的任何程度手足口病的保护效力保守性估计为 85.41%（95%CI: 65.65%-93.81%）；PPS 集（9846 例）为 84.26%（95%CI: 62.77%-93.35%）。

整体人群和各年龄段保护效力、发病密度和效果指数结果详见下表 1-4 所示，其中发病密度及保护率采用 Poisson 回归模型计算。

本研究未观察到本品对其他肠道病毒（如柯萨奇病毒 A 组 16 型）感染导致的手足口病的保护。

**表 1. 全程免疫后 1 年内对手足口病的预防保护效果（FAS 集）**

分析项	本品（4954.91 人年）			安慰剂（4938.39 人年）			发病保护率% (95%CI)
	发病数	发病密度 (%)	95%CI	发病数	发病密度 (%)	95%CI	
EV71 感染手足口病	6	0.121	0.044-0.264	41	0.830	0.596-1.126	85.41 (65.65-93.81)
CA16 感染手足口病	326	6.579	5.903-7.334	323	6.541	5.865-7.294	-0.59 (-17.33-13.75)
其他肠道病毒感染手足口病	304	6.135	5.483-6.865	331	6.703	6.018-7.465	8.46 (-6.96-21.66)

**表 2. 全程免疫后 1 年内预防 EV71 感染的手足口病的发病密度保守性估计**

	FAS		PPS	
	本品	安慰剂	本品	安慰剂
发病密度 n (%)	6 (0.121)	41 (0.830)	6 (0.126)	38 (0.796)
95%CI	0.044-0.264	0.596-1.126	0.046-0.274	0.563-1.092
观察人年数	4954.91	4938.39	4763.24	4776.61

**表 3. 全程免疫后 1 年内预防 EV71 感染的手足口病的效果指数**

变量	检验方法	FAS		PPS	
		统计量	P	统计量	P
效果指数	RR (95%CI)	6.856 (2.911-16.149)	0.0001	6.316 (2.670-14.940)	0.0001

**表 4. 各年龄段全程免疫后 1 年内对 EV71 感染的手足口病的预防保护效果（FAS 集）**

年龄段	本品（4954.91 人年）				安慰剂（4938.39 人年）				发病保护率% (95%CI)
	发病数	人年数	发病密度 (%)	95%CI	发病数	人年数	发病密度 (%)	95%CI	
6-11 月龄	3	1203.84	0.249	0.080-0.773	8	1208.59	0.662	0.331-1.324	62.35 (-41.91, 90.01)
12-23 月龄	2	2292.97	0.087	0.022-0.349	23	2281.41	1.008	0.670-1.517	91.35 (63.30, 97.96)
24-35 月龄	1	1458.10	0.069	0.009-0.487	10	1448.39	0.690	0.372-1.283	90.07 (22.40, 98.73)

本品还进行了接种第 2 年的临床持续保护力观察（试验组观察 5051.78 人年，安慰剂组观察 5098.39 人年），估计疫苗预防 EV71 感染手足口病的保护率为 98.2%（95%CI: 91.9%-100.0%）。

## (2) 免疫原性及持久性研究结果

本研究免疫原性观察亚组进行了免后为期两年的持久性研究，评价接种两剂免疫后抗 EV71 中和抗体阳转率（免前抗体阴性易感者免后中和抗体 $\geq 1:8$ ，免前抗体阳性非易感者免后中和抗体 4 倍及以上增长）和抗体几何平均滴度值(GMT)。结果如表 5 所示。

表 5. 免疫原性亚组人群全程免疫后不同时期抗体水平和阳转率（PPS）\*

统计项	免前	2 剂免后			
		1 个月	7 个月	13 个月	25 个月
	N=436	N=436	N=407	N=403	N=354
本品	GMT	160.64	94.97	126.27	521.20
	(95%CI)	4.00	(144.24-178.91)	(83.61-107.86)	(112.47-141.76)
阳转率 (%)	0	94.04	84.52	90.32	95.76
		(91.38-96.07)	(81.01-88.03)	(87.44-93.21)	(93.11-97.61)
	N=450	N=450	N=419	N=412	N=351
安慰剂	GMT	4.46	6.03	5.75	15.87
	(95%CI)	4.00	(4.20-4.74)	(5.36-6.77)	(5.16-6.40)
阳转率 (%)	0	2.22	7.16	7.28	28.49
		(1.07-4.05)	(4.51-10.56)	(4.77-9.79)	(23.82-33.52)

\*中和抗体测定根据世界卫生组织标准方法，由中国食品药品检定研究院采用 RD 细胞培养微量中和试验（细胞病变抑制法）于不同时间点完成检测。免疫原性和免疫持久性数据集采用免前抗 EV71 中和抗体阴性人群。

## 2. 扩大使用人群临床试验

本品国内扩大使用人群临床试验采用随机、盲法、同类疫苗对照结合桥接试验设计，评价本品在 36-71 月龄儿童中的免疫原性和安全性。入组 36-71 月龄受试者 1250 例，按照 1:1 比例随机分配接种两剂本品或同类疫苗对照，入组 350 名 6-35 月龄受试者采用开放性桥接试验设计接种两剂本品，免疫程序均为 0、30 天。36-71 月龄儿童接种两剂本品后 30 天，易感人群（免前中和抗体 $< 1:8$ ）符合方案集（PPS）中，分别以 1:8/1:16/1:32/1:64 为阳性界值的抗 EV71 中和抗体阳转率分别为 100%、99.62%、99.24%和 97.92%，抗体几何平均滴度（GMT）为 606.51，易感人群 36-71 月龄试验组阳转率和 GMT 均非劣效于同类疫苗 36-71 月龄对照组和本品 6-35 月龄对照组。全人群符合方案集（PPS）中，分别以 1:8/1:16/1:32/1:64 为阳性界值的抗 EV71 中和抗体阳转率分别为 99.66%、99.31%、98.97%和 97.77%，抗体几何平均滴度（GMT）为 693.87。按 1:8 为抗体阳性界

值的阳转率和 GMT 结果如表 6 所示。

**表 6 全程免后 30 天抗体 GMT 和阳转率（按 1:8 为阳性界值）（PPS）**

人群	统计项	36-71 月龄 本品	36-71 月龄 对照疫苗	6-35 月龄 本品	率差/比值 <sup>#</sup>	率差/比值 <sup>&amp;</sup>
易感人群	N	528	529	318		
	阳转数(%)	528(100%)	529(100%)	318(100%)	0	0
	(95%CI)	(99.28,100)	(99.28,100)	(98.81,100)	(-0.72,0.72)	(-0.72,1.19)
	GMT	606.51	241.99	642.05	2.67	1.00
	(95%CI)	(550.26,668.5)	(218.9,267.51)	(580.72,709.8)	(2.00,3.00)	(1.00,1.33)
全人群	N	583	584	323		
	阳转数(%)	581(99.66%)	580(99.32%)	323(100%)	0.34	-0.34
	(95%CI)	(99.18,100)	(98.65,99.98)	(100,100)	(-2.17,2.84)	(-2.77,2.09)
	GMT	693.87	289.37	634.8	2.67	1.00
	(95%CI)	(626.14,768.90)	(259.62,322.50)	(574.62,701.20)	(2.00,3.00)	(0.75,1.00)

注：试验组为本品 36-71 月龄受试者；对照组 1 为同类疫苗 36-71 月龄受试者；对照组 2 为本品 6-35 月龄受试者。<sup>#</sup>：36-71 月龄本品与 36-71 月龄对照疫苗比较；<sup>&</sup>：36-71 月龄本品与 6-35 月龄本品比较。

本品还采用接种人体后 1 个月血清样品进行了针对 5 个不同基因型的 EV71 毒株交叉中和试验，毒株包括 C 基因型的 C2、C4、C5 亚型和 B 基因型的 B4、B5 亚型。结果显示，本品免疫机体诱导的抗体具有针对 EV71 其他基因型的交叉中和能力。

在以上临床试验中获得的安全性数据请参见【不良反应】项。

**【贮藏】**于 2~8℃ 避光保存、运输，严禁冻结。

**【包装】**中硼硅玻璃管制注射剂瓶、注射液用卤化丁基橡胶塞，1 瓶/盒；预灌封注射器组合件（带注射器），1 支/盒。

**【有效期】**36 个月。

**【执行标准】**YBS00482021

**【批准文号】**国药准字 S20160008、国药准字 S20215001

**【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

邮政编码：430207

电话号码：027-88913353

传真号码：027-88913353

网址：<http://www.wibp.com.cn>