

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 xx 月 xx 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)	(438.53-619.46)
本品	阳转率 (%)	0	94.04 (91.38-96.07)	84.52 (81.01-88.03)	90.32 (87.44-93.21)
					95.76 (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)	(12.51-20.13)
安慰剂	阳转率 (%)	0	2.22 (1.07-4.05)	7.16 (4.51-10.56)	7.28 (4.77-9.79)
					28.49 (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 [#]	率差/比值 ^{&}
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。[#]：36-71 月龄本品与 36-71 月龄对照疫苗比较；[&]：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>