

核准日期：2018年04月12日
修订日期：2019年08月19日
2020年07月01日
2021年09月15日
2023年03月20日
2023年07月15日

口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero细胞）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero细胞）

口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero细胞）

【药品名称】

通用名：口服五价重配轮状病毒减毒活疫苗（Vero细胞）

英文商品名：ROTATEQ

中文商品名：乐儿德

英文名：Reassortant Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent (Vero Cell)

汉语拼音：Koufu Wujia Chongpei Lunzhuangbingdu Jiandu Huoyimiao (Vero Xibao)

【成份和性状】

淡黄色至略带粉红的淡黄色，澄清液体。

本品为包含5种人-牛轮状病毒重配株的口服五价减毒活疫苗，以Vero细胞培养获得。其中4种重配轮状病毒分别表达人轮状病毒亲本株外衣壳蛋白VP7（血清型G1，G2，G3或G4），及牛轮状病毒亲本株黏附蛋白VP4（血清型P7[5]）。第5种重配病毒表达人轮状病毒亲本株黏附蛋白VP4（血清型P1A[8]），及牛轮状病毒亲本株外衣壳蛋白VP7（血清型G6）（详见表1）。

表1. 重配株的组成				
重配株的名称	人轮状病毒亲本株和外衣壳蛋白组成	牛轮状病毒亲本株和外衣壳蛋白组成	重配株外衣壳蛋白组成（人轮状病毒成份用黑体表示）	效价不低于（10 ⁶ 感染单位/剂）
G1	WI79: G1, P1A[8]	WC3: G6, P7[5]	G1, P7[5]	2.2
G2	SC2: G2, P2A[6]		G2, P7[5]	2.8
G3	WI78: G3, P1A[8]		G3, P7[5]	2.2
G4	BrB: G4, P2A[6]		G4, P7[5]	2.0
P1A[8]	WI79: G1, P1A[8]		G6, P1A[8]	2.3

重配株混悬于稳定缓冲剂中。每一剂疫苗含蔗糖、柠檬酸钠、一水合磷酸二氢钠、氢氧化钠、聚山梨醇酯80，培养基及痕量的牛血清。不含防腐剂 and 抗生素。

【接种对象】

6周至32周龄婴儿。

【作用与用途】

本品用于预防血清型G1，G2，G3，G4，G9导致的婴幼儿轮状病毒胃肠炎。

目前国内注册临床试验尚未观察到足够的G2，G3，G4血清型轮状病毒胃肠炎病例，在中国健康婴儿中对上述型别的保护作用尚待进一步观察。

【规格】

每支2ml，每次1人用剂量2ml；所含5种人-牛轮状病毒重配株效价不低于如下限值：G1：2.2×10⁶感染单位；G2：2.8×10⁶感染单位；G3：2.2×10⁶感染单位；G4：2.0×10⁶感染单位；P1A[8]：2.3×10⁶感染单位。

【免疫程序和剂量】

本品仅限口服，不能用于注射。

本品的全程免疫共3剂：6-12周龄时开始口服第1剂，每剂接种间隔4-10周；第3剂接种不应晚于32周龄。

【不良反应】

按照国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的分类描述临床试验中观察到的不良反应的发生率：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%）。

1. 境外临床试验

本品的3项安慰剂对照临床试验对71,725名婴儿进行了评估，其中36,165名婴儿接种疫苗，35,560名婴儿接种安慰剂。

从11,711名婴儿（其中6,138名接种疫苗）中收集了详细的安全性资料，包括来自注册试验006研究一个亚组和参与007等研究的婴儿受试者。在每剂接种后第1周内由父母/法定监护人使用疫苗接种报告卡（VRC）每天记录婴幼儿的体温和任何腹泻及呕吐的发生情况，并且在每一剂接种后42天内用VRC记录其他不良事件。

在接种本品任何一剂42天之内观察到的全身不良反应如下： <div>十分常见：发热、腹泻、呕吐、易激惹* <p>常见：胃肠炎*、肠胃胀气*、食物反流*、哭闹*</p> <p>偶见：上呼吸道感染、鼻涕*、便秘*、上腹痛、食欲下降*、咳嗽、鼻咽炎、皮疹、躁动*、婴儿腹胀痛、失眠*、流感、病毒感染*、鼻塞*、中耳炎*、胃肠道疾病*、腹痛、便血*、湿疹*、激越*、疲劳、肠炎*、嗜睡*、尿布性皮炎*、粪便异常、胃部不适、稀便*、排便频率增加*、病毒性胃肠炎、呼吸道感染*、乏力*、脱水*</p> <p>*这些不良反应在疫苗组的发生率低于安慰剂组的发生率。</p></div>

在本品III期临床试验的受试者中，任何一剂接种后42天之内未观察到发生频率≥0.1%的疫苗相关严重不良事件。

肠套叠

本品保护效力和安全性试验（006研究，也称REST试验）研究中，对34,837名疫苗接种者和34,788名安慰剂受种者，分别在每剂接种后第7、14和42天，以及在第1剂接种后一年内每6周对疑似肠套叠病例进行主动监测。

主要安全性评估结果显示，任何一剂接种后42天内发生的肠套叠病例，疫苗组有6例，安慰剂组有5例（见表2）。数据表明与安慰剂相比，疫苗未显著增加肠套叠的风险。

表2. 疫苗组与安慰剂组中肠套叠确诊病例（006研究）			
	疫苗（n=34,837）		安慰剂（n=34,788）
任何一剂接种后42天内出现的肠套叠确诊病例	6		5
相对危险度（95% CI）*		1.6 (0.4,6.4)	
第1剂接种后365天内出现的肠套叠确诊病例	13		15
相对危险度（95% CI）		0.9 (0.4,1.9)	

*在006研究中，相对危险度和95%置信区间以成组序贯设计的终止试验标准为基础。

006研究中肠套叠病例发生的具体时间见表3。第1剂接种后42天内未出现肠套叠确诊病例，该时间段是人猴重配轮状病毒疫苗（Rotashield[®]，已撤市）接种后可能导致肠套叠发生的最高风险期。

表3. 每剂接种后不同时间段内发生的肠套叠病例（006研究）								
	第1剂		第2剂		第3剂		任何一剂	
时间范围	疫苗	安慰剂	疫苗	安慰剂	疫苗	安慰剂	疫苗	安慰剂
1-7天	0	0	1	0	0	0	1	0
1-14天	0	0	1	0	0	1	1	1
1-21天	0	0	3	0	0	1	3	1
1-42天	0	1	4	1	2	3	6	5

在006研究中，除一名9月龄男孩在第3剂接种后第98天发生肠套叠后因手术后败血症死亡外，所有肠套叠患者均痊愈且无后遗症。在I期和II期临床研究中，接种本品的2,470名受试者中，有1名7月龄男孩发生肠套叠，而接种安慰剂的716名受试者中未出现肠套叠病例。

川崎病

在III期临床试验中，婴儿随访至疫苗接种后42天。5/36,150名疫苗接种者和1/35,536名安慰剂受种者报告了川崎病，未校正相对危险度为4.9（95% CI: 0.6，239.1）。

便血

在任何一剂接种后42天内，0.6%（39/6,130）疫苗接种者和0.6%（34/5,560）安慰剂受种者报告了便血的不良事件。在任何一剂接种后42天内，<0.1%（4/36,150）疫苗接种者和<0.1%（7/35,536）安慰剂受种者报告了便血的严重不良事件。

惊厥

在本品III期临床试验中报告的所有惊厥（按接种组和发生时间）汇总于表4。

表4：III期临床试验任何一剂接种后不同时间段内报告的惊厥			
时间范围	1-7天	1-14天	1-42天
疫苗	10	15	33
安慰剂	5	8	24

其中惊厥作为严重不良事件报告的发生率，在疫苗组<0.1%（27/36,150），安慰剂组<0.1%（18/35,536）（无显著差异）。有10例高热惊厥报告为严重不良事件，疫苗组5例，安慰剂组5例。

2. 境内临床试验

在中国开展的III期临床试验共入组4,040名6-12周龄健康婴儿，按照1:1比例随机接种疫苗或安慰剂。试验中在每剂接种后30天内收集体温升高、腹泻和呕吐等征集性不良事件以及所有其他不良事件（在每一剂接种14天内由父母/法定监护人使用VRC记录婴儿的体温、任何腹泻和/或呕吐发生情况以及所有其他不良事件，每一剂接种后第15天至第30天内出现的所有不良事件由父母/法定监护人通过电话或电子信函收集）。此外，整个研究期间收集所有严重不良事件、死亡和肠套叠病例。

在接种任何一剂疫苗后30天内，观察到的全身不良反应如下：

十分常见：发热*

常见：腹泻*、呕吐*、鼻咽炎*

偶见：咳嗽、胃肠炎、咽炎、上呼吸道感染*、肠炎

*这些不良反应在疫苗组的发生率低于安慰剂组的发生率。

接种疫苗的受试者中未出现疫苗相关严重不良事件。

肠套叠

在整个研究期间，报告了2例肠套叠病例，均发生在疫苗组。1例发生在第1剂疫苗接种后第32天，另1例发生在第3剂疫苗接种后第53天。两例患者经适当治疗均已痊愈。

3. 上市后监测

除上述本品临床试验报告的不良反应外，本品在全球范围内上市后使用期间自发报告了以下不良事件。报告接种后发生的不良事件基于自愿，接种的本疫苗剂次尚不清楚，也无法确定是否存在其他合并用疫苗或药物，因此无法估计不良事件的发生频率或确认与疫苗暴露间的因果关系。

在上市后使用中，接种疫苗后出现以下不良事件的报告：

免疫系统疾病：过敏反应

胃肠道疾病：肠套叠、便血、严重联合免疫缺陷疾病(SCID)患儿发生伴随疫苗株粪便排毒的胃肠炎

皮肤和皮下组织疾病：荨麻疹、血管性水肿

感染和传染性疾病：川崎病、疫苗株从疫苗接种者传播至未接种疫苗的接触者、支气管炎、感染性肺炎、脓毒症

血液及淋巴系统疾病：血小板减少性紫癜、免疫性血小板减少症

心脏器官疾病：心肌病

【禁忌】

- 超敏反应：对于本品任何成分出现超敏反应者。接种一剂本品后出现疑似过敏症状的婴儿，不应继续接种剩余剂次。
- 严重联合免疫缺陷疾病：禁止严重联合免疫缺陷疾病（SCID）患儿接种本品。上市后出现接种疫苗的婴儿发生胃肠炎的报告，包括严重腹泻及疫苗株排毒时间延长的情况，这些病例随后均被诊断患有SCID。
- 肠套叠既往史：禁止具有肠套叠既往史婴儿接种本品。

【注意事项】

1. 重要注意事项

(1) 过敏反应：必须具备适当的医疗救治和观察条件，以处置接种本品后可能发生的过敏反应。

(2) 免疫缺陷人群

临床试验尚未获得以下潜在免疫缺陷的婴儿服用本品后的安全性和保护效力相关数据：

- 患血恶液质、白血病、任何类型淋巴瘤或其他影响骨髓或淋巴系统的恶性肿瘤的婴儿。
- 接受免疫抑制剂治疗的婴儿（包括大剂量全身应用皮质类固醇）。对于局部应用皮质类固醇或吸入类固醇的婴儿，可以接种本品。
- 原发和获得性免疫缺陷婴儿，包括HIV/AIDS或人类免疫缺陷病毒感染其他临床表现、细胞免疫缺陷、低丙种球蛋白和异常丙种球蛋白血症患者。临床试验中尚无充分资料支持母亲患有HIV/AIDS感染，但HIV感染状态尚不确定的婴儿接种本品。
- 42天内曾输血或血液制品，包括免疫球蛋白的婴儿。

有报告显示疫苗株可从疫苗接种者传播至未接种疫苗的接触者。（见【注意事项1.（5）】）。

(3) 肠套叠

曾在境外上市的人猴重配轮状病毒减毒活疫苗，观察到接种后增加肠套叠风险。

本品在美国上市后观察性研究发现，首剂接种后21天内观察到肠套叠病例的发生，病例集中出现在前7天。本品全球上市后被动监测发现，接种疫苗与肠套叠发生存在时间上的相关性。

(4) 胃肠道疾病

对于存在胃肠道功能紊乱史的婴儿，包括活动性急性胃肠道疾病、慢性腹泻和生长发育迟缓，以及先天性腹部异常和腹部手术史的婴儿，尚无相关的疫苗安全性或保护效力数据。因此需谨慎考虑对这些婴儿接种本品。

(5) 排毒和传播

在本品保护效力和安全性研究（006研究）中，对其中一个亚组受试者在每一剂接种后4-6天，以及在任何时间提供粪便标本的所有受试者中评估了疫苗株粪便排毒的情况。接种第1剂后，32/360名[8.9%，95% CI（6.2%，12.3%）]疫苗接种者粪便中检测到疫苗株排毒；接种第2剂后，0/249名[0.0%，95% CI（0.0%，1.5%）]疫苗接种者检测到排毒；接种第3剂后，1/385名[0.3%，95% CI（<0.1%，1.4%）]检测到排毒。在III期临床研究中，疫苗株排毒时间最早为接种后第1天，最迟为接种后第15天，未对疫苗株的传播进行评价。

上市后可观察到本疫苗株从受种者传播至没有接种的接触者。

本疫苗株传播的潜在风险应与感染及传播自然感染轮状病毒的风险进行权衡。

应谨慎考虑是否对与以下免疫缺陷的人密切接触的婴幼儿接种本品：

- 恶性疾病或免疫抑制患者；
- 原发性免疫缺陷患者；
- 接受免疫抑制剂治疗的患者。

(6) 发热性疾病

发热性疾病可能是延迟接种本疫苗的原因，除非医生认为暂停接种本品会造成更大的风险。

(7) 接种不全的免疫程序



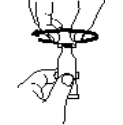
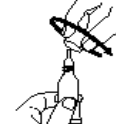



临床研究未对仅接种1剂或2剂本品提供的保护水平进行评估。

(8) 疫苗效果局限性：本品可能无法保护所有疫苗接种者感染轮状病毒。

(9) 暴露后预防：尚无关于暴露于自然感染轮状病毒后接种本品的临床数据。

2. 使用方面注意事项：

- 境外临床研究显示无论在接种本品之前或之后，对于饮食没有限制，包括母乳在内。
- 如果因某种原因未能给予足够本品剂量（如疫苗被婴儿吐出），由于临床试验中未针对该情况进行过研究，不建议给予补充接种。应按照后续免疫程序完成剩余剂次的接种。
- 禁止将本品与其他疫苗或液体混合使用。禁止重配或稀释。
- 应在有效期内使用本品。
- 从冰箱中取出本品后，应尽快使用。从冰箱中取出置于25℃或低于25℃的室温时，需在48小时内使用。超出该期限的产品，应按相关规定弃入生物废弃物容器中。
- 如果在接种本品前发现其外观与说明书【成分和性状】描述不一致的变化（如发生颜色改变等），应避免接种。并按照本说明书提供的联系方式及时进行报告。
- 本品接种操作说明如下：

	撕开小袋，取出药管。
	垂直拿住软管，轻弹管帽，将液体从管口前端弹出。
	通过2个简单动作打开定量管：
	1. <i>顺时针</i> 旋转管帽直到拧紧，以刺破软管给药口。
	2. <i>逆时针</i> 旋转管帽将之取下。
	轻轻将液体向婴儿嘴里内颊部挤压，直到挤空软管。（可能在软管顶部仍有残留液。）
	按照相关规定，将空管和管帽弃入生物废弃物容器中。

【儿童用药】

尚未确立本品在小于6周龄或大于32周龄婴儿中的安全性及保护效力，未批准用于此类人群。

境外临床研究数据支持胃食管反流患儿在病情得到良好控制下接种本品。

【药物相互作用】

(1) 免疫抑制治疗，包括放射治疗、抗代谢药物、烷化剂、细胞毒性药物及糖皮质激素（大于生理剂量），可能降低受种者对本品的免疫应答。

(2) 疫苗的同时接种

在中国进行的III期临床试验数据显示，本品与口服脊髓灰质炎减毒活疫苗（tOPV）和无细胞百白破疫苗（DTaP）同时接种时，所有不良事件的总体发生率在疫苗组与安慰剂组间无显著性差异。同时接种本品未显著影响人体对tOPV和DTaP的免疫原性。

【药物过量】

境外有限的上市后报告本品接种过量（单次接种1剂以上疫苗，或食道反流后进行补充接种）中，由于误用导致过量接种疫苗后观察到的不良事件，与获批的免疫程序和剂量接种时的情况相似。

【临床试验】

一、境外临床研究

本品境外开展的三个主要III期临床保护效力研究见下表5。

表5. 境外开展的III期临床保护效力研究

方案编号	样本量	受试者年龄范围	试验开展的时间地点
006 [REST]	69,274	6–12周龄	2001年1月–2004年10月；国际多中心（比利时、哥斯达黎加、芬兰、德国、危地马拉、意大利、牙买加、墨西哥、波多黎各、瑞典、中国台湾、美国）
007	1,312	6–12周龄	2002年9月–2004年6月；美国、芬兰
029	762	6–12周龄	2008年8月–2009年8月；日本

以上三个保护效力临床研究中健康婴儿接种3剂，6–12周龄时接种第1剂，后2剂接种间隔4–10周，32周龄前完成第3剂接种。在这些研究中，不允许同时接种口服脊髓灰质炎疫苗；但是可以同时接种其他儿童疫苗。所有研究均允许母乳喂养。

在此类保护效力的研究中，轮状病毒胃肠炎病例定义为同时符合以下临床和实验室标准者：（1）24小时内≥3次水样便或稀便和/或剧烈的呕吐；（2）在如（1）描述的症状出现14天内采集的粪便中，通过酶免疫分析法（EIA）检测到轮状病毒抗原。

急性轮状病毒胃肠炎的严重程度通过Clark临床评分系统进行评估，评分指标包括发热、呕吐、腹泻和行为改变的程度及持续时间。

1. 保护效力

临床研究具体结果分别见表6–8。

方案编号	研究终点	严重程度*	接种人数		保护效力，%（95%置信区间）
			疫苗	安慰剂	
006	G1、G2、G3、G4血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	2,834	2,839	74.0 (66.8, 79.9)
		重度	2,834	2,839	98.0 (88.3, 100.0)
	任何血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	2,834	2,839	71.8 (64.5, 77.8)
		重度	2,834	2,839	98.0 (88.3, 99.9)
007	G1、G2、G3、G4血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	650	660	72.5 (50.6, 85.6)
		重度	650	660	100.0 (13.0, 100.0)
	任何血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	650	660	72.7 (51.9, 85.4)
		重度	650	660	100.0 (12.7, 100.0)
029	G1、G2、G3、G4及含P1A[8]的G血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	380	381	74.5 (39.9, 90.6)
		重度	380	381	100.0 (55.4, 100.0)
	任何血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	380	381	75.3 (42.2, 90.9)
		重度	380	381	100.0 (55.2, 100.0)

[†]PPS（符合方案分析集）包括接种后首个轮状病毒流行季内，第3剂接种至少14天后出现自然感染轮状病毒胃肠炎病例。

*重度胃肠炎是通过临床评分系统定义，这一评分系统以发热、呕吐、腹泻和行为改变的程度及持续时间为基础。

 表7. 接种后首个轮状病毒流行季内预防任何程度及重度轮状病毒胃肠炎的保护效力（FAS[†]）

方案编号	研究终点	严重程度*	接种人数		保护效力，%（95%置信区间）
			疫苗	安慰剂	
006	G1、G2、G3、G4血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	2,834	2,839	60.0 (51.5, 67.1)
		重度	2,834	2,839	96.4 (86.2, 99.6)
	任何血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	2,834	2,839	50.9 (41.6, 58.9)
		重度	2,834	2,839	96.4 (86.3, 99.6)
007	G1、G2、G3、G4血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	650	660	58.4 (33.8, 74.5)
		重度	650	660	100.0 (30.2, 100.0)
	任何血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	650	660	48.0 (21.6, 66.1)
		重度	650	660	100.0 (30.4, 100.0)
029	G1、G2、G3、G4及含P1A[8]的G血清型导致的轮状病毒胃肠炎	任何程度	380	381	70.3 (32.9, 88.4)
		任何程度	380	381	71.3 (35.5, 88.7)

[†]FAS（全分析集）包括所有接种至少一剂的受试者中，第1剂接种后首个轮状病毒流行季内任何时间发生的自然感染轮状病毒胃肠炎病例。

*重度胃肠炎是通过临床评分系统定义，这一评分系统以发热、呕吐、腹泻和行为改变的程度及持续时间为基础。

 表8. 接种后首个轮状病毒流行季预防不同型别导致的任何程度轮状病毒胃肠炎的保护效力（PPS[†]）

方案编号	血清型	疫苗		安慰剂		保护效力，%（95%置信区间）
		纳入分析人数	病例数	纳入分析人数	病例数	
006*	G1P1A[8]	2,206	72	2,296	286	74.9 (67.3, 80.9)
	G2P1B[4]	2,204	6	2,294	17	63.4 (2.6, 88.2)
	G3P1A[8]	2,203	1	2,288	6	82.7 (–42.6, 99.6)
	G4P1A[8]	2,203	3	2,288	6	48.1 (–143.2, 91.6)
	G9P1A[8]	2,203	1	2,287	3	65.4 (–331.1, 99.3)
007 ^A	G1P1A[8]	551	13	564	53	75.8 (55.0, 87.9)
	G3P1A[8]	551	2	562	1	<0
	G9P1A[8]	551	0	562	1	100.0 (–3895.1, 100.0)
029	G1P1A[8]	356	3	355	16	81.4 (35.1, 96.5)
	G3P1A[8]	357	4	354	5	20.0 (–272, 84.1)
	G9P1A[8]	356	0	354	5	100.0 (–9.0, 100.0)
006、007、029 研究合并分析	G1P1A[8]	3,113	88	3,215	355	75.3 (68.7,80.7)
	G2P1B[4]	3,111	6	3,210	17	63.5 (3.0, 88.2)
	G3P1A[8]	3,111	7	3,204	12	39.7 (–66.1, 79.9)
	G4P1A[8]	3,110	3	3,204	6	48.3 (–142.2, 91.6)
	G9P1A[8]	3,310	1	3,203	9	88.5 (17.1, 99.7)
	所有含P1A[8]的G血清型，如G1, G3, G4和G9^B	3,111	99	3,218	383	74.2 (67.8, 79.6)

注：007和029研究中未观察到G2或G4。

[†]PPS（符合方案分析集）包括在接种后首个轮状病毒流行季，第3剂接种至少14天后出现的自然感染轮状病毒胃肠炎病例。

*006研究中，共有26例符合方案病例（11例接种本品，15例接种安慰剂），其EIA结果显示轮状病毒抗原阳性，但是PCR结果呈阴性或不可分型。

这些病例未被纳入分析。

^A007研究中，有4例符合方案病例（1例接种本品，3例接种安慰剂）的G血清型未被鉴定（如数据缺失，抗原阳性但是血清型阴性或不可分型）。

这些病例未被纳入分析。

^B029研究中，有1例病例鉴定为P1A[8]，但是其G血清型未被鉴定。该病例纳入此分析。

在006研究中，本品可减少轮状病毒胃肠炎的住院病例，显示了其预防严重疾病的保护效力。第3剂疫苗接种后两年内，血清型G1、G2、G3和G4导致的轮状病毒胃肠炎住院率减少了95.8%（95% CI：90.5，98.2）。减少住院率的FAS保护效力为94.7%（95% CI：89.3，97.3）。

2. 长期保护效力

006研究发现疫苗对仅在接种后第二个轮状病毒流行季节出现的G1、G2、G3和G4血清型导致的任何程度轮状病毒胃肠炎的保护效力为62.6%（95% CI：44.3，75.4），对疫苗接种后两个轮状病毒流行季中出现的病例的保护效力为71.3%（95% CI：64.7，76.9）。

在芬兰进行的扩展研究（FES）对006研究中的20,736名受试者开展了接种后3年的随访。006研究及FES研究的汇总分析结果汇总于表9。第3年，疫苗组未出现轮状病毒胃肠炎相关就诊病例（n=3,112），安慰剂组出现1例（不可分型）（n=3,126）。

表9. 疫苗接种后3年内本品降低轮状病毒胃肠炎导致住院和急诊发生率的保护效力

血清型	G1	G2	G3	G4	G9	任何血清型
保护效力，%（95%置信区间）	95.5 (92.8, 97.2)	81.9 (16.1, 98.0)	89.0 (53.3, 98.7)	83.4 (51.2, 95.8)	94.2 (62.2, 99.9)	94.0 (91.4, 95.9)

3. 免疫原性

尚未确定疫苗诱导的抗体应答与预防轮状病毒胃肠炎保护作用之间的相关性。在III期临床研究中，完成3剂接种后，在疫苗组439名受试者中有92.9%–100%的受试者血清抗–轮状病毒IgA升高3倍或以上，而在安慰剂组397名受试者中为12.3%–20.0%。

二、境内临床研究

中国的III期临床试验为一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心研究，旨在评价健康婴儿接种本品的保护效力、免疫原性与安全性。研究共入组4,040名6–12周龄健康婴儿，疫苗组和安慰剂组各2,020例。

在此保护效力的研究中，轮状病毒胃肠炎病例定义：（1）受试者在24小时内出现3次或以上水样便或稀便，和/或剧烈呕吐，（2）在症状出现7天内采集的粪便标本中EIA检出自然感染野生型轮状病毒。

急性轮状病毒胃肠炎的严重程度通过Vesikari临床评分系统进行评估，评分指标包括呕吐与腹泻的程度及持续时间，以及发热与脱水的程度和治疗情况。同时采用与境外临床研究相同的Clark临床评分系统对Clark评分≥17的严重轮状病毒胃肠炎保护效果进行了补充分析。

1.保护效力

表10–12汇总了境内临床研究的保护效力结果。

 表10. 疫苗预防任何程度及重度轮状病毒胃肠炎的保护效力（PPS[†]）

研究终点	疫苗（N = 2,018）	安慰剂（N = 2,019）	保护效力，%（95%置信区间）
	病例数	病例数	
任何血清型导致的任何程度轮状病毒胃肠炎	34	109	69.3 (54.5, 79.7)
任何血清型导致的重度轮状病毒胃肠炎			
Vesikari评分≥11	11	52	78.9 (59.1, 90.1)
Clark评分≥17	1	22	95.5 (71.9, 99.9)
G1、G2、G3、G4及含P1A[8]的G血清型引起的任何程度轮状病毒胃肠炎	33	108	69.9 (55.2, 80.3)
G1、G2、G3、G4及含P1A[8]的G血清型引起的重度轮状病毒胃肠炎			
Vesikari评分≥11	11	52	78.9 (59.1, 90.1)
Clark评分≥17	1	22	95.5 (71.9, 99.9)

N = 接种疫苗或安慰剂的受试者人数。

[†]PPS（符合方案分析集）包括第3剂接种至少14天后出现的自然感染轮状病毒胃肠炎病例。

 表11. 疫苗预防任何程度及重度轮状病毒胃肠炎的保护效力（FAS[†]）

研究终点	疫苗（N = 2,018）	安慰剂（N = 2,019）	保护效力，%（95%置信区间）
	病例数	病例数	
任何血清型导致的任何程度轮状病毒胃肠炎	35	112	69.0 (54.4, 79.4)
任何血清型导致的重度轮状病毒胃肠炎			
Vesikari评分≥11	11	52	79.0 (59.3, 90.1)
Clark评分≥17	1	22	95.6 (72.5, 99.9)

N = 接种疫苗或安慰剂的受试者人数。

[†]FAS（全分析集）包括所有接种至少一剂的受试者中，第1剂接种至少14天后出现的自然感染轮状病毒胃肠炎病例。

 表12. 疫苗预防不同型别导致任何程度轮状病毒胃肠炎的保护效力（PPS[†]）

血清型	疫苗（N = 2,018）	安慰剂（N = 2,019）	保护效力，%（95%置信区间）
	病例数	病例数	
G1	G1P1A[8]	39	74.4 (47.8, 88.6)
	G1P1B[4]	39	77.0 (51.7, 90.2)
		0	无法估计
G2	G2P1B[4]	4	74.9 (–154.0, 99.5)
		4	74.9 (–154.0, 99.5)
G3	G3P1A[8]	2	–0.6 (–1288, 92.7)
	G3P型阴性	1	–101.2 (–11772, 89.5)
		0	100.0 (–3822, 100.0)
G4	G4P2A[6]	2	100.0 (–435.4, 100.0)
		2	100.0 (–435.4, 100.0)
G9	G9P1A[8]	61	67.4 (45.2, 81.4)
		61	67.4 (45.2, 81.4)

N = 接种疫苗或安慰剂的受试者人数。

[†]PPS（符合方案分析集）包括第3剂接种至少14天后出现的自然感染轮状病毒胃肠炎病例。

境内临床研究结果显示接种本品也可有效预防轮状病毒引起的住院患者。本品预防轮状病毒胃肠炎住院病例和根据 Vesikari 临床评分系统严重程度≥11的轮状病毒胃肠炎住院病例的保护效力分别为74.0%（95% CI：38.9，90.5）和79.1%（95% CI：44.2，93.8）。

2. 免疫原性

尚未确定疫苗诱导的抗体应答与预防轮状病毒胃肠炎保护作用之间的相关性。在中国III期临床研究中，接种3剂后，疫苗组349名受试者中有89.4%的受试者血清抗–轮状病毒总IgA升高3倍或以上，而安慰剂组356名受试者中为10.1%。

3. 安全性

该研究的安全性结果详见【不良反应】部分。

【贮藏】

在2–8℃冷藏条件下贮藏及运输。避光保存。

【包装】

低密度聚乙烯（LDPE）注塑口服软管1支/盒；10支/盒

【有效期】

24个月

【执行标准】JS20160009

【批准文号】国药准字SJ20180002

【上市许可持有人】

名 称：Merck Sharp & Dohme LLC

注册地址：126 E. Lincoln Avenue, P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065, US

【生产企业】

企业名称：Merck Sharp & Dohme LLC

生产地址：770 Summeytown Pike, West Point, PA 19486, US

【境内联系机构】

名 称：默沙东（中国）投资有限公司

地 址：上海市徐汇区古美路1582号总部园区二期A幢1F、3–4F、6–14F

联系方式：021 2211 8888

传 真：021 2211 8899

网 址：www.mschina.com.cn

