

·肠道病毒 A71 型疫苗安全性研究·

肠道病毒 A71 型灭活疫苗(Vero 细胞) 上市后多中心安全性研究

曾吉¹ 唐田² 王一军³ 吕华坤⁴ 黄建华⁵ 李秀群⁶ 贾宁宁¹ 曾刚¹ 陈直平⁷

¹北京科兴生物制品有限公司临床研究部 100085; ²北京市丰台区疾病预防控制中心免疫预防科 100071; ³江苏省东台市疾病预防控制中心急性传染病防制科, 盐城 224200; ⁴浙江省疾病预防控制中心免疫规划科, 杭州 310051; ⁵广西壮族自治区平果县疾病预防控制中心免疫规划科, 百色 531499; ⁶广西壮族自治区平乐县疾病预防控制中心免疫规划科, 桂林 542499; ⁷浙江省疾病预防控制中心, 杭州 310051

曾吉和唐田对本文有同等贡献

通信作者: 曾刚, Email: zengg@sinovac.com, 电话: 010-82795315; 陈直平, Email: zhpchen@cdc.zj.cn, 电话: 0571-87115006

【摘要】 目的 评价肠道病毒 A71 型(EV-A71)灭活疫苗(Vero 细胞)(EV-A71 疫苗)上市后常规接种的安全性。**方法** 选取浙江全省 11 个地市, 北京丰台区, 广西壮族自治区平乐县、钦南区、平果县, 江苏东台市作为研究现场, 以 2016 年 7 月至 2018 年 6 月期间自愿自费接种 EV-A71 疫苗的儿童作为研究对象, 其中, 北京丰台区和江苏东台市以全部接种者作为观察对象; 其余地区均采用系统抽样的方式。共 45 239 名。在接种每剂 EV-A71 疫苗后 30 min、30 min 至 3 d 和 4~30 d, 通过现场观察、电话和面访的方式主动监测并收集儿童的不良反应发生情况, 描述不同种类、症状和级别的不良反应发生率。**结果** 45 239 名儿童共接种 EV-A71 疫苗 71 243 剂次, 总不良反应发生率为 1.079% (769 剂次); 不同年龄组间, 5~11 月龄组不良反应发生率最高, 为 1.182% (177/14 973), ≥36 月龄组最低, 为 0.849% (18/2 119); 征集性不良反应发生率较高, 为 1.047% (746 剂次); 1 和 2 级不良反应发生率较高, 分别为 0.404% (288 剂次) 和 0.554% (395 剂次), 未见 4 级不良反应发生。第 1 和 2 剂分别接种 40 736 和 30 507 剂次, 不良反应发生率分别为 1.281% (522 剂次) 和 0.810% (247 剂次); 局部不良反应发生率分别为 0.091% (37 剂次) 和 0.043% (13 剂次), 全身不良反应发生率分别为 1.168% (476 剂次) 和 0.760% (232 剂次); 不良反应症状基本相同, 局部反应均主要表现为注射部位发红, 分别发生 24 和 11 剂次, 全身反应均主要表现为发热, 分别发生 362 和 190 剂次; 不良反应均主要发生在接种后 30 min 至 3 d 内, 发生率分别为 1.016% (414 剂次) 和 0.698% (213 剂次)。**结论** 儿童接种疫苗后不良反应发生率较低且多为轻中度, EV-A71 疫苗安全性良好。

【关键词】 肠道病毒属; 接种; 病毒疫苗; 肠道病毒 71 型灭活疫苗; 不良反应

基金项目: 国家重大科技专项 (2016ZX09101120-003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.03.003

Post-marketing multi-center safety surveillance of inactivated enterovirus A71 vaccine (Vero cell)

Zeng Ji¹, Tang Tian², Wang Yijun³, Lyu Huakun⁴, Huang Jianhua⁵, Li Xiuqun⁶, Jia Ningning¹, Zeng Gang¹, Chen Zhiping⁷

¹Clinical Research Department, Sinovac Biotech Co., Ltd, Beijing 100085, China; ²Immunoprophylaxis Department, Beijing Fengtai District Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100071, China; ³Prevention and Control of Acute Infectious Diseases Department, Dongtai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Yancheng 224200, China; ⁴Immunization Program Department, Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China; ⁵Immunization Program Department, Pingguo County Center for Disease Control and Prevention, Guangxi, Baise 531499, China; ⁶Immunization Program Department, Pingle County Center for Disease Control and Prevention, Guilin 542499, China; ⁷Zhejiang Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hangzhou 310051, China

Zeng Ji and Tang Tian are contributed equally to the article

Corresponding author: Zeng Gang, Email: zengg@sinovac.com, Tel: 0086-10-82795315; Chen Zhiping, Email: zhpchen@cdc.zj.cn, Tel: 0086-571-87115006

【Abstract】 Objective To evaluate the post-marketing safety profiles of the inactivated enterovirus type 71 (EV-A71) vaccine (Vero cell) after routine inoculation. **Methods** Eleven cities of Zhejiang Province, Fengtai district of Beijing, Qinnan district, two counties as Pingle and Pingguo of Guangxi Zhuang Autonomous Region, and Dongtai city of Jiangsu Province were selected as the field sites. A total of 45 239 subjects were enrolled in this study from children who sought the vaccination of EV-A71 vaccine during the period from July, 2016 to June, 2018. Different sampling method were adopted in different sites. All vaccinated children were invited to participate in the study in Fengtai and Dongtai, however, systematic sampling method were adopted in other sites. Active surveillance was conducted and information about adverse reactions (ARs) occurred in 30 min, 3 d and 30 d following each dose of EV-A71 immunization was collected by field observation, phone-call or face-to-face interview. The incidence of ARs in different types, symptoms and grades were described. **Results** In total, there were 45 239 children who received 71 243 doses EV-A71 vaccine. The overall incidence of ARs was 1.079% (769 doses), with the highest incidence of 1.182% (177/14 973) in 5-11 month group and the lowest incidence of 0.849% (18/2 119) in ≥ 36 month group among different age groups. There was a higher incidence in solicited ARs, which was 1.047% (746 doses). The incidences of grade 1 and grade 2 ARs were also higher, which were 0.404% (288 doses) and 0.554% (395 doses), respectively. No grade 4 ARs occurred. The doses of the first and the second vaccination was 40 736 and 30 507, respectively, and the incidences of ARs were 1.281% (522 doses) and 0.810% (247 doses). Also, the incidences of ARs were 0.091% (37 doses) and 0.043% (13 doses) in local, and 1.168% (476 doses) and 0.760% (232 doses) in system. The symptoms of ARs after the two doses of vaccination were basically the same. Redness at the injection site was the most common local ARs after each dose vaccination, with doses of 24 and 11, while fever was the most common systemic ARs, with doses of 362 and 190. Moreover, ARs mainly occurred in 30 min to 3 d after each dose vaccination, with incidence of 1.016% (414 doses) and 0.698% (213 doses) in the first and second dose, respectively. **Conclusion** The ARs had a low incidence after vaccination in children and most were mild or moderate. EV-A71 vaccine with good safety is suitable for inoculation in a large scale.

【Key words】 Enterovirus; Vaccination; Viral vaccines; Inactivated enterovirus 71 vaccine; Adverse reactions

Fund program: National Science and Technology Major Projects (2016ZX09101120-003)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.03.003

手足口病是由多种肠道病毒感染引起的急性传染病,多发于5岁以下婴幼儿,其典型临床表现为发热和手、足、口、臀等部位发生皮疹或疱疹^[1],具有较强的季节分布特征,春夏季高发,秋冬季低发^[2]。肠道病毒A71型(enterovirus A71, EV-A71)是手足口病主要病原体之一,多数重症和死亡病例均由EV-A71感染引起^[3-5]。在2008—2016年的多数时间段,手足口病的发病率一直居于我国法定传染病首位^[6],给儿童生命健康带来严重威胁,而目前,针对手足口病仍缺乏特异性治疗措施。疫苗接种是预防由EV-A71所致手足口病最有效的方法之一,尤其对预防重症和死亡病例有重要意义^[7]。2015—2017年,我国3家疫苗研发企业率先在全球研制出EV-A71灭活疫苗,各疫苗均在临床试验中表现出良好的安全性和预防效果^[8]。为确保疫苗安全应用,最大限度保护适龄婴幼儿,有必要在EV-A71灭活疫苗上市后进一步开展安全性监测。

2016年7月至2018年6月,北京科兴生物制品有限公司(简称北京科兴)在北京、浙江、广西壮族自治区和江苏开展了EV-A71疫苗上市后的多中心安全性观察研究,以评价EV-A71疫苗在大规模常规接种后的安全性。

对象和方法

一、对象

选取浙江全省11个地市,北京丰台区,广西壮族自治区平乐县、钦南区、平果县,江苏东台市作为研究现场,以2016年7月至2018年6月期间自愿自费接种EV-A71灭活疫苗(Vero细胞)(EV-A71疫苗)的儿童作为研究对象,其中,北京丰台区和江苏东台市以全部接种者作为观察对象;其余地区均采用系统抽样的方式,首先按接种的时间顺序进行编号,再每隔4个编号选取1名接种者为研究对象,共

45 239 名。本研究已通过浙江省疾病预防控制中心伦理委员会审查(批号:T-043-R),所有研究对象的法定监护人均签署知情同意书。

二、疫苗及免疫程序

1. 疫苗:观察用疫苗为北京科兴生产的 EV-A71 疫苗,采用 EV-A71 病毒株(H07 株)接种 Vero 细胞制成,规格为 0.5 ml/剂,含 EV-A71 疫苗中和抗体效价不低于 3.0 EU(EU 代表中和抗体效价单位)。

2. 疫苗接种:按照说明书要求,在儿童上臂三角肌内注射,共接种 2 剂次,2 剂次时间间隔为 1 个月。

三、主动监测

本研究通过观察儿童接种疫苗后不良事件的发生情况评价疫苗安全性。在每剂 EV-A71 疫苗接种后,由经培训的预防接种单位工作人员现场观察 30 min,并于接种后 3 和 30 d 对接种者家长进行电话随访或面访,主动收集不良反应。

四、观察指标

不良反应是指在按规定剂量和程序接种疫苗过程中,产生非预期或有害的与疫苗接种有关的反应。本研究中不良反应包括征集性和非征集性,其中征集性不良反应包括局部和全身反应。(1)局部反应:包括硬结、红、肿、疹、疼痛、瘙痒。(2)全身反应(含生命体征):包括体温、疲倦乏力、烦躁、食欲不振、恶心呕吐、腹泻和变态反应。(3)非征集性不良反应:指上述未列出的其他局部和全身不良反应。不良反应分级参考国家食品药品监督管理局《预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则》^[9],以及美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)和传染病研究所(National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID)制定的《儿科副反应及毒性分级表》^[10],分为 1 级(轻度),2 级(中度),3 级(严重)和 4 级(潜在生命威胁)。

五、质量控制

本研究中数据、记录及报告等均由经过培训的专业人员进行填写以确保其真实性和科学性,并符合《药物临床试验质量管理规范》^[11](good clinical practice, GCP)和相关法规的要求。原始资料包括受试者人口学资料、不良反应及其处理和转归等,所有信息均要求有原始记录。原始资料均要求用黑色签字笔填写,填写错误之处不得涂改,而在其上划线,将正确内容填写在旁边,并签名标明日期。

六、统计学分析

采用 Epidata 3.1 软件对收集的数据进行双录入和一致性检查,并采用 SAS 9.4 软件进行数据核查并纠错。应用 SPSS 21.0 软件对数据进行数据分析。描述不同种类、症状和级别的不良反应发生率。

结 果

一、基本情况

45 239 名中,男童为 23 761 名(52.5%);共接种了 EV-A71 疫苗 71 243 剂次,第 1 剂为 40 736 剂次,第 2 剂为 30 507 剂次。

二、不良反应发生情况

1. 不同特征研究对象不良反应发生情况:共发生不良反应 769 剂次,发生率为 1.079%。第 1 和 2 剂不良反应发生率分别为 1.281%(522 剂次)和 0.810%(247 剂次)。不同年龄组间,5~11 月龄组接种 EV-A71 疫苗的总不良反应发生率较高,为 1.182%(177 剂次),第 1 和 2 剂不良反应发生率亦较高,分别为 1.421%(127 剂次)和 0.828%(50 剂次);≥36 月龄组接种 EV-A71 疫苗的总不良反应发生率最低,为 0.849%(18 剂次),第 1 和 2 剂不良反应发生率较低,分别为 1.105%(13 剂次)和 0.531%(5 剂次)。详见表 1。

2. 不同类型不良反应发生情况:第 1 剂中,1、2、3 级不良反应发生率分别为 0.489%(199 剂次)、0.643%(262 剂次)和 0.150%(61 剂次);第 2 剂中,1、2、3 级不良反应发生率分别为 0.292%(89 剂次)、0.436%(133 剂次)和 0.082%(25 剂次)。第 1 和 2 剂均以征集性不良反应为主,发生率分别为 1.235%(503 剂次)和 0.797%(243 剂次)。第 1 剂的局部和全身不良反应发生率分别为 0.091%(37 剂次)和 1.168%(476 剂次),第 2 剂分别为 0.043%(13 剂次)和 0.760%(232 剂次)。第 1 和 2 剂局部不良反应均主要表现为注射部位发红,发生率分别为 0.059%(24 剂次)和 0.036%(11 剂次);全身不良反应均主要表现为发热,发生率分别为 0.889%(362 剂次)和 0.623%(190 剂次)。详见表 2。

3. 不同时间不良反应发生情况:(1)接种后 30 min 内:仅发生征集性不良反应;第 1 和 2 剂局部不良反应发生率分别为 0.027%(11 剂次)和 0.016%(5 剂次),主要症状均为注射部位发红,分别发生 11 和 4 剂次;全身不良反应发生率分别为 0.253%(103 剂次)和 0.190%(58 剂次),主要症状均为发

表 1 不同特征研究对象接种肠道病毒 A71 灭活疫苗(Vero 细胞)后不良反应发生情况

分类	第 1 剂			第 2 剂			合计		
	剂次	发生剂次	发生率(%)	剂次	发生剂次	发生率(%)	剂次	发生剂次	发生率(%)
性别									
男	21 428	266	1.241	15 936	130	0.816	37 364	396	1.060
女	19 308	256	1.326	14 571	117	0.803	33 879	373	1.101
月龄									
5~11	8 935	127	1.421	6 038	50	0.828	14 973	177	1.182
12~23	19 344	273	1.411	14 868	128	0.861	34 212	401	1.172
24~35	11 280	109	0.966	8 659	64	0.739	19 939	173	0.868
≥36	1 177	13	1.105	942	5	0.531	2 119	18	0.849
合计	40 736	522	1.281	30 507	247	0.810	71 243	769	1.079

表 2 研究对象接种肠道病毒 A71 灭活疫苗(Vero 细胞)后不同类型不良反应发生情况[剂次(%)]

分类	第 1 剂(40 736 剂次)				第 2 剂(30 507 剂次)				合计(71 243 剂次)			
	1 级	2 级	3 级	合计	1 级	2 级	3 级	合计	1 级	2 级	3 级	合计
征集性不良反应	189 (0.464)	254 (0.624)	60 (0.147)	503 (1.235)	87 (0.285)	131 (0.429)	25 (0.082)	243 (0.797)	276 (0.387)	385 (0.054)	85 (0.119)	746 (1.047)
局部反应	31 (0.076)	6 (0.015)	0	37 (0.091)	9 (0.030)	3 (0.010)	1 (0.003)	13 (0.043)	40 (0.056)	9 (0.013)	1 (0.001)	50 (0.070)
硬结	7 (0.017)	2 (0.005)	0	9 (0.022)	3 (0.010)	0	0	3 (0.010)	10 (0.014)	2 (0.003)	0	12 (0.017)
红	18 (0.044)	6 (0.015)	0	24 (0.059)	8 (0.026)	2 (0.007)	1 (0.003)	11 (0.036)	26 (0.036)	8 (0.011)	1 (0.001)	35 (0.049)
肿	6 (0.015)	4 (0.010)	0	10 (0.025)	4 (0.013)	1 (0.003)	0	5 (0.016)	10 (0.014)	5 (0.007)	0	15 (0.021)
疹	7 (0.017)	0	0	7 (0.017)	0	0	0	7 (0.010)	0	0	0	7 (0.010)
疼痛	5 (0.012)	1 (0.002)	0	6 (0.015)	1 (0.003)	0	0	1 (0.003)	6 (0.008)	1 (0.001)	0	7 (0.010)
瘙痒	4 (0.010)	0	0	4 (0.010)	1 (0.003)	1 (0.003)	0	2 (0.007)	5 (0.007)	1 (0.001)	0	6 (0.008)
全身反应	168 (0.412)	248 (0.609)	60 (0.147)	476 (1.168)	80 (0.262)	128 (0.420)	24 (0.079)	232 (0.760)	248 (0.348)	376 (0.528)	84 (0.118)	708 (0.994)
发热	111 (0.272)	200 (0.491)	51 (0.125)	362 (0.889)	57 (0.187)	115 (0.377)	18 (0.059)	190 (0.623)	168 (0.236)	315 (0.442)	69 (0.097)	552 (0.775)
疲倦乏力	15 (0.037)	4 (0.010)	1 (0.002)	20 (0.049)	3 (0.010)	3 (0.010)	2 (0.007)	8 (0.026)	18 (0.025)	7 (0.010)	3 (0.004)	28 (0.039)
烦躁	15 (0.037)	12 (0.029)	5 (0.012)	32 (0.079)	6 (0.020)	5 (0.016)	1 (0.003)	12 (0.039)	21 (0.029)	17 (0.024)	6 (0.008)	44 (0.062)
食欲不振	30 (0.074)	6 (0.015)	1 (0.002)	37 (0.091)	2 (0.007)	6 (0.020)	3 (0.010)	11 (0.036)	32 (0.045)	12 (0.017)	4 (0.006)	48 (0.067)
恶心呕吐	20 (0.049)	4 (0.010)	1 (0.002)	25 (0.061)	12 (0.039)	5 (0.016)	1 (0.003)	18 (0.059)	32 (0.045)	9 (0.013)	2 (0.003)	43 (0.060)
腹泻	36 (0.088)	18 (0.044)	2 (0.005)	56 (0.137)	15 (0.049)	5 (0.016)	2 (0.007)	22 (0.072)	51 (0.072)	23 (0.032)	4 (0.006)	78 (0.109)
变态反应	19 (0.047)	16 (0.039)	3 (0.007)	38 (0.093)	5 (0.016)	5 (0.016)	1 (0.003)	11 (0.036)	24 (0.034)	21 (0.029)	4 (0.006)	49 (0.069)
非征集性不良反应	12 (0.029)	10 (0.025)	1 (0.002)	23 (0.056)	5 (0.016)	2 (0.007)	0	7 (0.023)	17 (0.024)	12 (0.017)	1 (0.001)	30 (0.042)
总体不良反应	199 (0.489)	262 (0.643)	61 (0.150)	522 (1.281)	89 (0.292)	133 (0.436)	25 (0.082)	247 (0.810)	288 (0.404)	395 (0.554)	86 (0.121)	769 (1.079)

注:计算总体不良反应、征集/非征集性不良反应、局部/全身反应级别时,如果观察对象发生多种不良反应,均计最高级别不良反应

热,分别发生 101 和 58 剂次。(2)接种后 30 min 至 3 d:总不良反应发生率为 0.880%(627 剂次),以征集性不良反应为主,发生 613 剂次;第 1 和 2 剂局部

不良反应发生率分别为 0.069%(28 剂次)和 0.030%(9 剂次),主要症状为注射部位发红,分别发生 15 和 7 剂次;第 1 和 2 剂全身不良反应发生率分别为

0.943%(384 剂次)和 0.593%(181 剂次),主要症状为发热,分别发生 273 和 139 剂次。(3)接种后 4~30 d:仅发生 13 剂次非征集性不良反应,均发生在第 1 剂中,发生率为 0.018%。详见表 3。

讨 论

安全性观察是药品上市后最重要的临床研究内容,能够很好弥补上市前研究样本量小、地区和人群代表性差等局限性,世界各国监管机构均对新药上市后安全性观察做出了明确要求,并设定了 3~5 年不等的新药监测期,要求在此期间通过主动监测完善药品安全性信息,避免药害事件^[12]。本研究采取多中心、开放性设计,选取北京、浙江等 4 个省市作为研究现场开展 EV-A71 疫苗上市后的安全

性观察研究,地区分布范围广,样本量大,研究结果代表性较好,同时,采用主动监测的方式可以更全面、及时地收集到疫苗接种后的安全性数据,从而更好地评价 EV-A71 疫苗的安全性。

本研究中总体不良反应发生率为 1.079%,不良反应级别以 1、2 级为主,未发现 4 级不良反应,表明疫苗安全性良好。总体不良反应发生率 1.079% 远低于 III 期临床试验的 51.7%^[13],可能的原因是相比于 III 期临床试验,疫苗上市后安全性监测强度降低,一些轻微的不良反应易被忽略而不予报告收集,从而导致总体不良反应发生率偏低。本研究中 2 级不良反应发生率高于 1 级,可能与 1 级不良反应报告率偏低有关。湖北省通过中国免疫规划疑似预防接种不良反应信息管理系统收集 2016—2017 年 EV-A71 疫苗疑似预防接种不良反应 497 剂

表 3 研究对象接种肠道病毒 A71 灭活疫苗(Vero 细胞)后不同时间发生不同类型不良反应情况

分类	第 1 剂(40 736 剂次)		第 2 剂(30 507 剂次)		合计(71 243 剂次)	
	发生剂次	发生率(%)	发生剂次	发生率(%)	发生剂次	发生率(%)
30 min	113	0.277	62	0.203	175	0.246
征集性局部反应	11	0.027	5	0.016	16	0.022
红	11	0.027	4	0.013	15	0.021
肿	1	0.002	1	0.003	2	0.003
疼痛	0	0	1	0.003	1	0.001
瘙痒	0	0	2	0.007	2	0.003
征集性全身反应	103	0.253	58	0.190	161	0.226
发热	101	0.248	58	0.190	159	0.223
变态反应	2	0.005	0	0	2	0.003
30 min 至 3 d	414	1.016	213	0.698	627	0.880
征集性不良反应	407	0.999	206	0.675	613	0.860
局部反应	28	0.069	9	0.030	37	0.052
硬结	9	0.022	3	0.010	12	0.017
红	15	0.037	7	0.023	22	0.031
肿	9	0.022	4	0.013	13	0.018
疹	7	0.017	0	0	7	0.010
疼痛	6	0.015	0	0	6	0.008
瘙痒	4	0.010	1	0.003	5	0.007
全身反应	384	0.943	181	0.593	565	0.793
发热	273	0.670	139	0.456	412	0.578
疲倦乏力	20	0.049	8	0.026	28	0.039
烦躁	32	0.079	12	0.039	44	0.062
食欲不振	37	0.091	11	0.036	48	0.067
恶心呕吐	25	0.061	18	0.059	43	0.060
腹泻	56	0.137	22	0.072	78	0.109
变态反应	36	0.088	11	0.036	47	0.066
非征集性不良反应	10	0.025	7	0.023	17	0.024
4~30 d						
非征集性不良反应	13	0.032	0	0	13	0.018

次(57.11/10万剂)^[8]远低于本研究中不良反应769剂次,提示主动监测可以更完整的收集到疫苗接种后的安全性信息。

本研究不良反应主要症状与Ⅲ期临床试验相似,局部反应主要表现为注射部位发红,全身反应主要表现为发热,与上市前研究结果一致^[13-14]。由于本研究依托广泛分布的社区卫生服务中心开展,不同中心监测强度和报告标准可能存在一定差异。此外,本研究结果显示第1剂不良反应发生率高于第2剂,提示第1剂接种后需特别关注不良反应的发生。不同剂次接种后,均为5~11和12~23月龄组(低年龄组)不良反应发生率较高,与已有研究结果一致^[8],提示低年龄组儿童接种疫苗后更易发生不良反应。本研究还发现,不良反应主要发生在接种后3 d内,提示接种后3 d内应密切关注接种者的情况,及时做好医疗处置。

本研究也存在一定局限性。首先, EV-A71疫苗上市后的安全性观察还在持续进行中,部分接种者尚未完成第2剂接种安全性观察,可能低估总体不良反应发生率。其次,本研究仅对主动监测收集的安全性数据进行了分析,并未纳入国家免疫规划疑似预防接种不良反应信息管理系统被动监测的结果,因此不能完整反映疫苗的安全性,后续研究可采用主动监测和被动监测相结合的方式更为全面地评价疫苗上市后的安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Hand Foot, and Mouth Disease (HFMD) [EB/OL]. [2018-08-28]. <https://www.cdc.gov/hand-foot-mouth/about/signs-symptoms.html>.
- [2] 李锡太,陈艳伟,何战英,等.北京市2007—2015年手足口病时间分布特征分析[J].国际病毒学杂志,2016,23(3):145-147. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4092.2016.03.001.
- [3] 白云骅,李丽,张军楠,等.肠道病毒71型灭活疫苗上市后安全性主动监测[J].中国公共卫生,2017,33(7):1045-1047. DOI: 10.11847/zgggws2017-33-07-03.
- [4] 占华剑,柯昌文.全球手足口病流行现状及分子流行病学研究进展[J].华南预防医学,2011,37(5):34-38,41.
- [5] 谢东生,何剑峰,杨芬,等.2011—2015年广东省基于主动监测的肠道病毒71型感染手足口病流行特征[J].中华预防医学杂志,2018,52(7):738-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.07.011.
- [6] 郭悦,韩桃利,黄晓霞,等.2008~2016年我国手足口病突发公共卫生事件报告分析[J].病毒学报,2017(6):880-885.
- [7] 马洁,邓永强,秦成峰,等.肠道病毒71型疫苗研究进展[J].军事医学,2015(7):553-556. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2015.07.015.
- [8] 王雷,王四全,胡樱,等.湖北省2016—2017年肠道病毒71型灭活疫苗上市后安全性[J].中国疫苗和免疫,2018(4):471-474.
- [9] 国家食品药品监督管理总局.预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则[EB/OL]. [2018-08-28]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/322950.html>.
- [10] 美国国立卫生研究院(NIH),传染病研究所(NIAID).儿科副反应及毒性分级表[EB/OL]. [2018-08-28]. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/dmidpedtox.pdf>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局.药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. [2018-08-28]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0053/24473.html>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局.药品注册管理办法[EB/OL]. [2018-08-28]. <http://www.mofcom.gov.cn/article/b/g/200709/20070905086225.shtml>.
- [13] Zhu F, Xu W, Xia J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China[J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 818-828. DOI: 10.1056/NEJMoa1304923.
- [14] Li R, Liu L, Mo Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. N Engl J Med, 2014, 370(9): 829-837. DOI: 10.1056/NEJMoa1303224.

(收稿日期:2018-09-26)

(本文编辑:梁明修)

中华医学会《中华预防医学杂志》理事单位名单

(排名不分先后)

北京市疾病预防控制中心

广州市疾病预防控制中心

济南市疾病预防控制中心

上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心

深圳市疾病预防控制中心