

· 流行病学研究 ·

国产 EV71 灭活疫苗上市后大人接种
安全性分析张文静¹, 时念民², 张彦利², 张馨月¹, 和彦苓¹, 白云骅²

【摘要】目的 分析国产肠道病毒 71 型(EV71)灭活疫苗上市后在成年人(IV 期临床试验)接种中的安全性, 为国产 EV71 灭活疫苗的广泛接种提供参考。**方法** 按自愿自费知情同意原则, 在北京市朝阳区选取 2016 年 8 月—2017 年 12 月按程序接种国产 EV71 疫苗的 25 995 名 6~71 月龄常住健康婴幼儿作为观察对象, 于受种婴幼儿上臂三角肌肌肉注射, 共免疫 2 剂次, 观察受种婴幼儿每剂接种后 30 min 的即时反应, 并通过接种医生电话访视或法定监护人收集受种婴幼儿每剂接种后 30 d 内的全身、局部和其他不良事件记录在《不良事件主动监测登记表》上, 参照国家食品药品监督管理局关于《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》对注射部位红肿、注射部位硬结、发热进行分级, 同时统计不良事件发生率。**结果** 观察的 25 995 名婴幼儿共计接种国产 EV71 疫苗 52 260 剂次, 接种共发生总不良事件 1 730 例次, 发生率为 3.31%。其中, 全身、局部和其他不良事件分别为 1 178、516 和 36 例次, 发生率分别为 2.25%、0.99% 和 0.07%; 在注射部位红肿、注射部位硬结、发热等不良事件中, 1、2 和 3 级不良事件分别为 362、537 和 36 例次, 发生率分别为 0.69%、1.03% 和 0.07%, 未见 ≥ 4 级及罕见和极罕见不良事件, 所有不良事件均经药物或门诊治疗痊愈。**结论** 国产 EV71 疫苗具有较好的安全性。

【关键词】 肠道病毒 71 型(EV71); 灭活疫苗; 大人接种; 安全性

中图分类号: R 186 文献标志码: A 文章编号: 1001-0580(2019)04-0385-03 DOI: 10.11847/zgggws1120234

Safety of a homemade inactivated enterovirus 71 vaccine in a large population of 6 – 71 months old children

ZHANG Wen-jing*, SHI Nian-min, ZHANG Yan-li, et al (*School of Public Health, Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia Autonomous Region 014040, China)

【Abstract】Objective To evaluate the safety of a homemade inactivated enterovirus type 71 (EV71) vaccine in a phase IV clinical trial in a large population of children and to provide references for extensive inoculation of the vaccine. **Methods** Totally 25 995 healthy children aged 6 – 71 months were vaccinated with a self-paid inactivated EV71 vaccine under their parents' informed consent between August 2016 and December 2017 in Chaoyang district of Beijing city. The two doses of the vaccination were administered with intramuscular injection at upper arm deltoid. Immediate adverse reactions within 30 minutes of the vaccination were observed; general and local reactions and other adverse events within 30 days after the inoculation were recorded via follow-up telephone interview and the reporting of the children's statutory guardians. We graded the observed adverse events (local red/swollen and induration and fever) following the vaccination with references to the Guidelines for Classification of Adverse Events for Preventive Vaccine Clinical Trials issued by National Food and Drug Administration. We also calculated the incidence rate of the adverse events simultaneously. **Results** Totally 1 730 adverse events occurred following vaccinations of 52 260 doses of homemade inactivated EV71 vaccine among all the children inoculated, with an incidence rate of 3.31%. Of all the abnormal reactions observed, 1 178, 516, and 36 were general, local, and other adverse events, with the incidence rate of 2.25%, 0.99%, and 0.07%, respectively. Among all the adverse events reported, 362, 537, and 36 were classified as grade I, II, and III adverse events, with the incidence rate of 0.69%, 1.03%, and 0.07%. No grade IV or higher, rare, and extremely rare adverse events were reported. All the reported adverse events were cured with medication or outpatient treatment. **Conclusion** The homemade EV71 vaccine is of good safety when inoculated in a large population of children.

【Key words】 enterovirus 71; inactivated vaccine; large population inoculation; safety

手足口病(hand, foot and mouth disease, HFMD)主要是由肠道病毒 71 型(enterovirus type 71, EV71)、柯萨奇病毒 A16(Coxsackie virus A16, CoxA16)引起的以 < 5 岁婴幼儿为主的急性传染病^[1]。自 2010 年起, HFMD 连续多年成为中国法定传染病中儿童发病率最高的疾病, 同时也是儿童死亡的主要原因之一^[2]。监测结果显示, 重症 HFMD 病例中有 70% 是由 EV71 引起的, 且有 90% 的 HFMD 相关死亡病

例与 EV71 有关^[3]。目前, 国内外尚无有效的药物控制 HFMD, 尤其是重症 HFMD 的发病和流行, 而接种安全有效的疫苗是预防控制 EV71 感染所致 HFMD 及重症 HFMD 流行的最有效手段^[4]。在国内自主研发的 EV71 灭活疫苗被国家食品药品监督管理局批准上市后不久, 相关学者就对其进行了安全性监测和调查, 结果显示该疫苗具有良好的安全性^[1, 5]。为进一步观察该疫苗上市后在成年人接种

作者单位: 1. 包头医学院公共卫生学院, 内蒙古 包头 014040; 2. 北京市朝阳区疾病预防控制中心生物制品科

作者简介: 张文静(1990 -), 女, 内蒙古人, 硕士在读, 研究方向: 疫苗临床研究。

通信作者: 和彦苓, E-mail: hy11961@vip.sina.com; 白云骅, E-mail: 13651367636@126.com

数字出版日期: 2018 - 10 - 08 11:54

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20181008.1154.004.html>

中的安全性,本研究对北京市朝阳区2016年8月—2017年12月接种国产EV71灭活疫苗的25 995名6~71月龄婴幼儿的不良事件(IV期临床试验)的安全性进行了分析,旨在为国产EV71灭活疫苗日后的广泛接种提供参考依据。结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 按自愿自费知情同意原则,选取在北京市朝阳区所有具有预防接种资质且购买国产EV71灭活疫苗的40家社区卫生服务中心和12家医院2016年8月—2017年12月接种国产EV71灭活疫苗的常住无HFMD疾病史、无疫苗过敏史、无精神病及免疫缺陷、无发育缺陷或严重营养不良、无脾及凝血功能异常或其他重大疾病的6~71月龄健康婴幼儿作为观察对象。本次共收集《不良事件主动监测登记表》27 618份,其中有效登记表25 995份,有效回收率为94.12%。

1.2 方法 由负责预防接种的专业人员在受种婴幼儿上臂三角肌肌内注射国产EV71灭活疫苗[由中国医学科学院医学生物学研究所(昆明所)提供],规格为0.5 mL/剂,含EV71灭活疫苗中和抗体效价 ≥ 3.0 EU,人用剂量为0.5 mL/次。共免疫2剂次,2剂时间间隔 ≥ 30 d。在接种第2剂之前患HFMD的患儿则不再接种第2剂次。接种每剂次EV71灭活疫苗后,受种婴幼儿需留置观察30 min的即时反应;于每剂接种后的第1、3、7、30 d,由接种医生通过电话访视或由法定监护人观察受种婴幼儿全身不良事件(主要为发热、变态反应、头痛、疲劳乏力、恶心呕吐、腹泻、肌肉痛及活动水平等)、局部不良事件(主要为接种部位红肿、硬结、皮疹、瘙痒等)和其他不良事件(主要为接种部位疼痛、腹痛、干呕、厌食、抽筋、睡眠不好等),同时收集所有可能与疫苗相关或无关的不良事件。所有不良事件均记录在《不良事件主动监测登记表》上,并参照国家食品药品监督管理局关于《预防用疫苗临床试验不良事件分级标准指导原则》^[6]对注

射部位红肿、注射部位硬结、发热进行分级,同时统计不良事件发生率。不良事件发生率(%)=不良事件例次数/总剂次数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计分析 采用Epi Data 3.1建立数据库双录入数据,应用SPSS 17.0统计软件进行一般描述性分析、 χ^2 检验和Fisher确切概率法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 观察的25 995名6~71月龄婴幼儿共接种国产EV71灭活疫苗52 260剂次(第1剂27 416剂次、第2剂24 844剂次)。其中,男孩13 691人(52.67%),女孩12 304人(47.33%);6~11月龄受种婴幼儿2 769人(10.65%),12~35月龄受种婴幼儿16 247人(62.50%),36~71月龄受种婴幼儿6 979人(26.85%)。

2.2 不良事件发生及分级情况 共发生总不良事件1 730例次,发生率为3.31%(1 730/52 260)。其中,全身、局部和其他不良事件分别为1 178、516和36例次,发生率分别为2.25%、0.99%和0.07%;在注射部位红肿、注射部位硬结、发热等不良事件中,1、2和3级不良事件分别为362、537和36例次,发生率分别为0.69%、1.03%和0.07%,未见 ≥ 4 级及罕见和极罕见不良事件,所有不良事件均经药物或门诊治疗痊愈。

2.3 全身不良事件发生情况(表1) 1 178例次全身不良事件按发生率由高到低依次为发热、哭闹、流涕、咳嗽、易激惹、面色苍白、出汗、嗜睡、呕吐、腹泻、非注射部位皮疹、呼吸困难。其中接种第1剂发生全身不良事件732例次,发生率为2.67%(732/27 416);接种第2剂发生全身不良事件446例次,发生率为1.80%(446/24 844)。接种第2剂与接种第1剂比较,接种第2剂时发热、哭闹、流涕和非注射部位皮疹等全身不良事件的发生率均较接种第1剂时有所减少,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表1 全身不良事件发生情况

不良事件种类	第1剂($n=27\ 416$)		第2剂($n=24\ 844$)		合计($n=52\ 260$)	
	例次	发生率(%)	例次	发生率(%)	例次	发生率(%)
发热	204	0.74	133	0.54 ^a	337	0.65
出汗	10	0.04	6	0.02	16	0.03
面色苍白	2	0.01	2	0.01	4	0.01
哭闹	162	0.59	93	0.37 ^a	255	0.49
易激惹	50	0.18	52	0.21	102	0.20
嗜睡	26	0.10	16	0.06	42	0.08
呕吐	27	0.10	18	0.07	45	0.09
腹泻	34	0.12	21	0.09	55	0.11
流涕	98	0.36	42	0.17 ^a	140	0.27
咳嗽	78	0.29	42	0.17	120	0.23
呼吸困难	4	0.02	3	0.01	7	0.01
非注射部位皮疹	37	0.14	18	0.07 ^a	55	0.11

注:同一个体在不同剂次中重复出现全身不良事件433例次;a接种第2剂与第1剂比较, $P < 0.05$ 。

2.4 局部不良事件发生情况 (表 2) 516 例次局部不良事件中,注射部位红肿发生率最高(0.63%),其次为注射部位硬结(0.32%),再次为注射部位皮疹(0.04%)。其中接种第 1 剂发生局部不良事件 336 例次,发生率为 1.23%(336/27 416);接种第 2 剂

发生全身不良事件 180 例次,发生率为 0.72%(180/24 844)。接种第 2 剂与接种第 1 剂比较,接种第 2 剂时注射部位红肿的发生率较接种第 1 剂时有所减少,差异有统计学意义($\chi^2=15.122, P<0.001$)。

表 2 局部不良事件发生情况

不良事件种类	第 1 剂($n=27\ 416$)		第 2 剂($n=24\ 844$)		合计($n=52\ 260$)	
	例次	发生率(%)	例次	发生率(%)	例次	发生率(%)
注射部位红肿	214	0.78	114	0.46 ^a	328	0.63
注射部位硬结	108	0.39	59	0.12	167	0.32
注射部位皮疹	14	0.05	7	0.03	21	0.04

注:同一个体在不同剂次中重复出现局部不良事件 168 例次;a 接种第 2 剂与第 1 剂比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

国产 EV71 疫苗自 2015 年底上市以来,虽然一些专家对其接种意愿、接种率和接种的影响因素进行了调查和分析^[7-9],但由于该疫苗为国内新上市疫苗,上市时间较短,且国外迄今为止尚无此类疫苗上市,故缺乏上市后安全性数据资料,特别是大样本,即 IV 期临床试验的安全性数据,因此有必要进行该疫苗上市后对大人群众的安全性观察,为其日后的广泛接种提供参考。

本研究对北京市朝阳区 2016 年 8 月—2017 年 12 月按程序接种国产 EV71 疫苗的 6~71 月龄常住健康婴幼儿进行的观察结果显示,观察的 25 995 名受种婴幼儿中,30 d 内仅发生 1 730 例次不良事件,总不良事件发生率为 3.31%,远低于 Li 等^[10]报道的该疫苗上市前 III 期临床试验 28 d 内的总不良事件发生率的 47.4%,同时全身和局部不良事件发生率也远低于该文献报道,提示该疫苗上市后具有较好的安全性。本研究观察发现, EV71 疫苗接种后,无论是全身不良事件发生率,还是局部不良事件发生率,均为接种第 2 剂时低于接种第 1 剂时,这可能是由于接种第 1 剂后发生不良事件或因感冒等其他原因,监护人拒绝为其受种儿接种第 2 剂疫苗,致使容易出现不良事件的个体被排除,从而使接种第 2 剂时不良事件的发生率较低。

本研究收集的 25 995 名婴幼儿的监测登记表中,未见 ≥ 4 级不良事件及罕见和极罕见不良事件,这可能是由于本地区主动监测模式尚未成熟,

对社区医院的预防接种人员的培训工作不够,或前期培训过的接种人员离岗影响了不良事件的收集,从而造成了可能发生的罕见或者极罕见不良事件的漏报情况,因此在今后的工作中应作进一步改进。

志谢 感谢导师和彦苓老师和白云骅老师对我的指导,感谢北京市朝阳区疾病预防控制中心对我课题的帮助,最后感谢母校包头医学院对我的培养

参考文献

- [1] 白云骅,李淑萍,李丽,等.北京市朝阳区婴幼儿接种 EV71 疫苗的安全性调查[J]. 中国热带医学, 2017, 17(12): 1234-1236, 1246.
- [2] 王丽萍,曾令佳,任翔,等. 中国 2013 年报告法定传染病发病及死亡特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(3): 194-198.
- [3] 王丹. 手足口病疫苗研发没有终结[N]. 健康报, 2015-12-08(2).
- [4] 党露希,王灿,鲍武波,等. 武汉市洪山区 EV71 疫苗防控效果初探[J]. 现代预防医学, 2018, 45(3): 446-448, 461.
- [5] 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.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 关于印发预防用疫苗临床前研究技术指导原则的通知[Z]. 国食药监注[2010]140 号.
- [7] 高丽,陈爱女,赖耀荣,等. 2016 年浙江省象山县 5 岁及以下幼儿家长手足口病认知和 EV71 疫苗接种意愿调查[J]. 实用预防医学, 2018, 25(4): 474-477.
- [8] 高志英,乔学农. 2017 年北京市西城区什刹海社区卫生服务中心接种门诊肠道病毒 EV71 型疫苗接种率及其影响因素分析[J]. 实用预防医学, 2018, 25(5): 600-603.
- [9] 姜瓌慈,王思源,李颖. 上海长宁区 0~6 岁儿童家长对 EV71 疫苗接种态度及影响因素分析[J]. 中国健康教育, 2018, 34(3): 246-249, 287.
- [10] Li R, Liu L, Mo Z, et al. An inactivated enterovirus 71 vaccine in healthy children[J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(9): 829-837.

收稿日期: 2018-06-19

(郭薇编校)