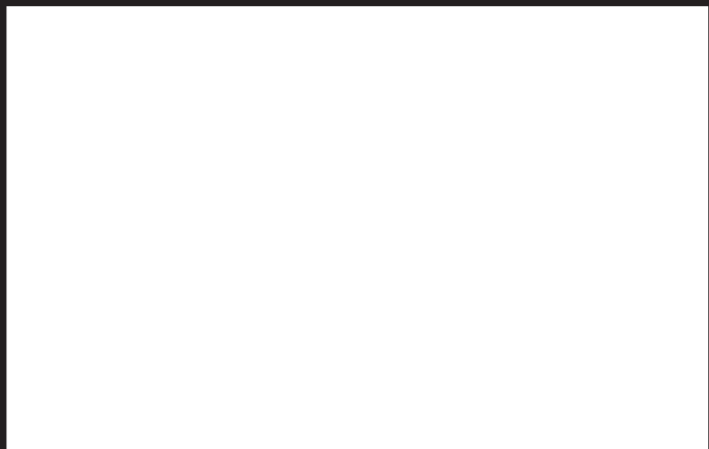




【儿童用药】

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病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（iOPV）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iOPV和DTaP的免疫原性。

在中国进行的另一项临床试验数据显示，本品与脊髓灰质炎灭活疫苗（IPV）同时接种时，所有不良反应的总体发生率在联合接种组和间隔接种组间无显著性差异。同时接种本品未显著影响人体对IPV的免疫原性。

在境外开展了本品与含有以下抗原成份的多种联合疫苗同时接种的临床试验：无细胞百白破疫苗（DTaP）、脊髓灰质炎灭活疫苗（IPV）、b型流感嗜血杆菌结合疫苗（Hib）、乙型肝炎疫苗（HepB）和肺炎球菌结合疫苗（PCV）。安全性数据详见【不良反应】项。无证据表明与本品同时接种时这些疫苗的抗体应答会降低。

【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。

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)
	任何血清型导致的轮状病毒胃肠炎	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)
007A	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 [‡]	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。

^ 007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。

‡ 029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）。

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	10	39	74.4 (47.8, 88.6)
	G1P1A[8]	9	77.0 (51.7, 90.2)
	G1P1B[4]	1	无法估计
G2	1	4	74.9 (–154.0, 99.5)
	G2P1B[4]	1	74.9 (–154.0, 99.5)
G3	2	2	–0.6 (–1288, 92.7)
	G3P1A[8]	1	–101.2 (–11772, 89.5)
	G3P型阴性	0	100.0 (–3822, 100.0)
G4	0	2	100.0 (–435.4, 100.0)
	G4P2A[6]	2	100.0 (–435.4, 100.0)
G9	20	61	67.4 (45.2, 81.4)
	G9P1A[8]	20	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 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486, US

【境内责任人】

名称：默沙东（中国）投资有限公司
地址：上海市徐汇区虹桥路183号A座42层
邮政编码：200030
电话和传真号码：021–22118888（电话）；021–22118899（传真）
网 址：www.mschina.com.cn

