

核准日期: 2021年02月05日
修改日期:



新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero细胞) 说明书

本品为附条件批准上市, 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: 新型冠状病毒灭活疫苗 (Vero细胞)
商品名称: 克尔来福 (CoronaVac)
英文名称: COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated
汉语拼音: Xinxing Guanzhuang Bingdu Miehuo Yimiao (Vero Xibao)

【成分】

本品系用新型冠状病毒 (C202株) 接种非洲绿猴肾细胞 (简称Vero细胞), 经培养、收获病毒液、灭活病毒、浓缩、纯化和氢氧化铝吸附制成。本品不含防腐剂。

主要成分: 灭活的新型冠状病毒疫苗 (C202株)。

佐剂: 氢氧化铝佐剂。

辅料: 磷酸氢二钠十二水合物、磷酸二氢钠一水合物、氯化钠。

【性状】 为乳白色混悬液体, 可因沉淀而分层, 易摇散。

【接种对象】

本品适用于18岁及以上人群的预防接种。

本品境外III期临床试验中60岁及以上人群所占比例较低 (5.10%), 60岁及以上人群保护效力证据尚不充分。后续临床试验将继续开展60岁及以上人群保护效力研究, 进一步获取该人群保护效力证据。已有的临床试验数据显示, 60岁及以上人群接种本品后产生一定程度的中和抗体。疾病预防控制相关机构接种使用时, 需结合60岁及以上人群健康状态和暴露风险, 评估接种本品的必要性。

【作用与用途】

本品适用于预防新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 感染所致的疾病 (COVID-19)。

本品为基于境外III期临床保护效力试验两个月的结果获得附条件批准上市, 暂未获得最终分析数据, 有效性和安全性结果尚待进一步最终确证。

【规格】 0.5 ml/支 (瓶), 每1次人用剂量为0.5ml, 含灭活新型冠状病毒抗原600SU。

【免疫程序和剂量】

本品基础免疫为2剂次, 间隔14~28天; 每一次人用剂量为0.5ml。

推荐的接种途径为肌肉注射, 最佳部位为上臂三角肌, 注射前须摇匀。

尚未确定本品是否需要进一步加强免疫。

【不良反应】

在境内外开展的4项临床试验中评价了本品的安全性, 分别为在境内18~59岁和60岁及以上人群中开展的随机、双盲、安慰剂对照的I/II期临床试验; 在巴西18岁及以上医务人员开展的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床保护效力试验, 以及在境内开展的不同生产规模和不同人群的IIIb期临床桥接试验。每剂次接种后0~7天进行系统性安全性随访观察, 8~14/28天采取受试者主动报告与研究者定期随访的方式收集不良事件, 同时关注全程接种后12个月内发生的严重不良事件。

1. 本品临床试验不良反应发生情况总结

本品在境内外开展的系列临床试验共入组14,572名18岁及以上受试者, 其中7,658名受试者至少接种1剂本品。所有受试者均已完成全程免疫后至少28天的随访, 长期安全性随访尚在进行中。按国际医学科学组织委员会 (CIOMS) 推荐不良反应的发生率分类: 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CIOMS标准, 汇总本品所有不良反应, 进行如下描述:

(1) 接种部位不良反应

十分常见: 疼痛

常见: 肿胀、瘙痒、红斑、硬结

偶见: 接种部位发热

(2) 全身不良反应

十分常见: 头痛、疲乏

常见: 肌痛、恶心、腹泻、关节痛、咳嗽、寒战、瘙痒、食欲减退、流涕、咽痛、鼻充血、腹痛

偶见: 呕吐、超敏反应、皮肤粘膜异常、发热、震颤、潮红、水肿、头晕、嗜睡

罕见: 肌痉挛、眼睑水肿、鼻衄、腹胀、便秘、嗅觉减退、眼充血、潮热、呃逆、结膜充血

(3) 不良反应严重程度

本品系列临床试验中观察到的不良反应严重程度以1级 (轻度) 为主, 3级及以上不良反应的发生率为1.31%。

3级及以上不良反应为接种部位疼痛、咳嗽、发热、头痛、咽痛、腹痛、头晕、嗜睡。

(4) 严重不良事件 (SAE)

截至2021年2月3日, 尚未发现经研究者判断与接种本品有关的严重不良事件。

2. 本品境内外临床试验不良反应发生情况

(1) 境内临床试验

境内I/II期以及III期桥接临床试验共入组18岁及以上受试者2203名, 1452名受试者至少接种1剂本品 (I/II期临床试验中剂量), 其中18~59岁1067人 (73.48%); 60岁及以上385人 (26.52%)。所有受试者均已完成全程免疫后至少28天的随访, 长期安全性随访尚在进行中。本品全程接种后28天内不良反应以征象性反应为主; 成人非征象性不良反应发生率为1.50%, 老年人非征象性不良反应发生率为1.30%。18~59岁人群中2名受试者接种本品后发生了3级不良反应, 3级不良反应发生率为0.14%, 症状分别为发热和头痛。

I/II期临床试验及IIIb期桥接临床试验研究人群安全性数据详见表1。

表1 境内I/II期以及桥接临床试验不良反应发生情况n (%)

年龄分组	18~59岁				≥60岁		
	0,14天		0,28天		0,14天	0,28天	
免疫程序	本品 (N=923) n (%)	安慰剂 (N=84) n (%)	本品 (N=144) n (%)	安慰剂 (N=83) n (%)	本品 (N=260) n (%)	本品 (N=125) n (%)	安慰剂 (N=73) n (%)
试验分组							
总体不良反应	159(17.23)	15(17.86)	26(18.06)	14(16.87)	15(5.77)	25(20.00)	15(20.55)
征象性不良反应	152(16.47)	15(17.86)	26(18.06)	13(15.66)	13(5.00)	24(19.20)	12(16.44)
全身不良反应	93(10.08)	10(11.90)	16(11.11)	7(8.43)	8(3.08)	12(9.60)	9(12.33)
乏力	25(2.71)	7(8.33)	10(6.94)	2(2.41)	2(0.77)	4(3.20)	1(1.37)
发热	28(3.03)	1(1.19)	4(2.78)	2(2.41)	3(1.15)	4(3.20)	1(1.37)
肌肉痛	14(1.52)	1(1.19)	2(1.39)	3(3.61)	0(0.00)	2(1.60)	2(2.74)
腹泻	19(2.06)	1(1.19)	2(1.39)	1(1.20)	4(1.54)	1(0.80)	1(1.37)
头痛	13(1.41)	1(1.19)	3(2.08)	0(0.00)	1(0.38)	0(0.00)	0(0.00)
咳嗽	11(1.19)	0(0.00)	3(2.08)	0(0.00)	1(0.38)	1(0.80)	1(1.37)
恶心	7(0.76)	0(0.00)	2(1.39)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.80)	3(4.11)
皮肤粘膜异常	4(0.43)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
厌食	2(0.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.77)	1(0.80)	0(0.00)
呕吐	2(0.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
急性过敏反应	0(0.00)	0(0.00)	1(0.69)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.80)	0(0.00)
局部不良反应	77(8.34)	7(8.33)	15(10.42)	9(10.84)	7(2.69)	15(12.00)	3(4.11)
疼痛	71(7.69)	7(8.33)	15(10.42)	9(10.84)	6(2.31)	15(12.00)	3(4.11)
瘙痒	6(0.65)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.38)	0(0.00)	0(0.00)
肿胀	6(0.65)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.20)	0(0.00)	1(0.80)	0(0.00)
红斑	2(0.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.37)
硬结	1(0.11)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
非征象性不良反应	16(1.73)	0(0.00)	0(0.00)	2(2.41)	2(0.77)	3(2.40)	5(6.85)

(2) 境外临床试验

境外III期临床试验共入组18岁及以上受试者12,396名, 6202名受试者接种至少1剂本品, 其中, 60岁及以上316人 (5.10%), 所有受试者均已完成全程免疫后至少28天的随访, 长期安全性随访尚在进行中。III期临床试验18岁及以上人群接种本品的征象性不良反应发生情况详见表2。本品非征象性不良反应发生率为36.83%, 症状主要为流涕 (7.01%)、咽痛 (6.93%)、鼻充血 (2.74%)、腹痛 (1.34%)、头晕 (0.66%) 等。本品所有不良反应严重程度均以1级和2级为主, 严重程度为3级的不良反应发生率两组分别为1.58%。非征象性不良反应中较征象性新增严重程度为3级的症状包括: 咽痛 (0.03%)、腹痛 (0.03%)、头晕 (0.02%)、嗜睡 (0.02%)。

表2 巴西III期临床试验征象性不良反应发生情况n (%)

不良反应名称	本品 (N=6202) n (%)	安慰剂 (N=6194) n (%)
征象性不良反应	4536(73.14)	3714(59.96)
3级	66(1.06)	69(1.11)
局部不良反应	3815(61.51)	2143(34.6)
3级	4(0.06)	1(0.02)
疼痛	3742(60.34)	2014(32.52)
3级	4(0.06)	1(0.02)
肿胀	359(5.79)	130(2.1)
3级	0(0.00)	0(0.00)
瘙痒	263(4.24)	181(2.92)
3级	0(0.00)	0(0.00)
红斑	241(3.89)	89(1.44)
3级	0(0.00)	0(0.00)
硬结	235(3.79)	67(1.08)
3级	0(0.00)	0(0.00)
全身不良反应	2999(48.36)	2947(47.58)
3级	64(1.03)	69(1.11)
头痛	2128(34.31)	2157(34.82)
3级	34(0.55)	46(0.74)
疲乏	989(15.95)	922(14.89)
3级	12(0.19)	13(0.21)
肌痛	727(11.72)	648(10.46)
3级	5(0.08)	10(0.16)
恶心	490(7.9)	522(8.43)
3级	6(0.10)	6(0.10)



腹泻		492(7.93)		501(8.09)
3级		8(0.13)		7(0.11)
关节痛		353(5.69)		321(5.18)
3级		8(0.13)		3(0.05)
咳嗽		343(5.53)		322(5.2)
3级		0(0.00)		0(0.00)
寒战		309(4.98)		313(5.05)
3级		1(0.02)		1(0.02)
瘙痒		263(4.24)		225(3.63)
3级		1(0.02)		0(0.00)
食欲减退		217(3.5)		243(3.92)
3级		0(0.00)		0(0.00)
呕吐		61(0.98)		61(0.98)
3级		3(0.05)		3(0.05)
超敏反应		58(0.94)		58(0.94)
3级		2(0.03)		2(0.03)
皮肤粘膜异常		49(0.79)		42(0.68)
3级		1(0.02)		0(0.00)
发热		9(0.15)		4(0.06)
3级		0(0.00)		0(0.00)

【禁忌】

1. 对本品中的活性成分、任何一种非活性成分、生产工艺中使用的物质过敏者，或以前接种本品或同类疫苗时出现过过敏者。
2. 既往发生过疫苗严重过敏反应者（如急性过敏反应、血管神经性水肿、呼吸困难等）。
3. 患有严重神经系统疾病者（如横贯性脊髓炎、格林巴利综合征、脱髓鞘疾病等）。
4. 未控制的严重慢性病患者。
5. 妊娠期及哺乳期妇女

【注意事项】

1. 目前暂未获得本品的保护持久性数据，接种后仍需根据疫情防控需要采取必要的防护措施。
2. 目前本品对60岁及以上人群的保护效力数据有限，疾病预防控制相关机构接种使用时，需结合该人群健康状况和暴露风险，评估接种本品的必要性。
3. 本品严禁血管内注射。尚无本品采用皮下或皮内注射的安全性和有效性数据。
4. 使用前应检查包装容器、标签、外观，有效期是否符合要求，如玻璃针管有裂纹，玻璃针管外表面有斑点、污点、擦痕，标签不清或超过有效期时限及外观异常等均不得使用。
5. 开启疫苗瓶和注射时，切勿使消毒剂接触疫苗。
6. 本品须置于儿童不可触及处。
7. 应备有肾上腺素等药物和设备，以备发生严重急性过敏反应时急救用，在接种本品后应在现场观察至少30分钟。
8. 本品不能与其他疫苗在同一注射器内混合。
9. 本品严禁冻结，开启后应立即使用。
10. 患急性疾病、慢性疾病的急性发作期、严重慢性疾病、过敏体质和发热者需慎用；必要时经医生评估后延迟接种。
11. 糖尿病患者及有惊厥、癫痫、脑病或精神疾病史或家族史者需慎用。
12. 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，需慎用。
13. 尚未获得本品对免疫功能受损者（例如恶性肿瘤、肾病综合征、艾滋病患者）的安全性和有效性数据，此类人群接种本品应基于个体化考虑。
14. 注射人免疫球蛋白者应至少间隔1个月以上接种本品，以免影响免疫效果。
15. 尚未进行同期（先、后或同时）接种其它疫苗对本品免疫原性影响的临床研究，同期接种其它疫苗时应咨询专业医师。
16. 接种本品后出现任何神经系统不良反应者，禁止再次使用。
17. 与其它疫苗一样，无法确保本品对所有接种者均产生保护作用。

【特殊人群用药】

1. 育龄期妇女：在临床试验中接种本品后意外妊娠的妇女中收集到的数据非常有限，尚不足以判断接种本品后可能导致发生不良妊娠结局的风险。
2. 妊娠期或哺乳期女性：目前尚未获得孕妇及哺乳期妇女使用本品的临床试验数据。
3. 60岁及以上人群：目前已在境内临床试验中获得该人群接种本品的免疫原性与安全性数据，境外III期临床试验中获得保护效力证据尚不充分。

【药物相互作用】

1. 与其他疫苗同时接种：本品尚未进行同期（先、后或同时）接种其他疫苗对本品免疫原性影响的临床研究。
2. 与其它药物同时使用：具有免疫抑制作用的药物，如免疫抑制剂、化疗药物、抗代谢药物、皮质激素、细胞毒类抗肿瘤药、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. 保护效力试验结果

本品关键性III期临床试验采用多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照的设计，分别在巴西18岁及以上医务人员和土耳其18~59岁健康人群中开展，用于评估本品在高危人群（接种COVID-19患者的医务人员）和普通人群中的保护效力。

主要研究假设：在上述人群中按照0,14天程序接种2剂本品14天后，相较于安慰剂组的保护效力（VE）95%置信区间下限大于30%。巴西疫苗保护效力的主要分析方法基于年发病率计算保护率，土耳其疫苗保护效力则基于发病率计算保护率。所有有效终点病例均经过终点判定委员会确认。

(1) 巴西III期临床试验

巴西III期临床试验目标人群为接种COVID-19患者的医务人员，试验共入组12,396名受试者，获得253例监测期有效病例。按照0,14天程序接种2剂本品14天后预防由新型冠状病毒所致疾病（COVID-19）的保护效力：对住院、重症及死亡新冠病例的保护效力为100.00%（95%CI:56.37-100.00），对有明显症状且需要就医的新冠病例保护效力为83.70%（95%CI:57.99-93.67），对包括轻微症状不需就医的所有新冠病例保护效力为50.65%（95%CI:35.66-62.15）。接种本品受试者平均随访时间为70.3±25.6天，随访中位时间为73.0天。

表3 巴西III期临床试验2剂免疫14天后对COVID-19的保护效果（PPS）

分组	本品 (N=4953)			安慰剂 (N=4870)			VE (%) (95%CI)
	发病人数	暴露人数	年发病率(%)	发病人数	暴露人数	年发病率(%)	
新冠病例	85	754.6	11.03	168	736.5	22.34	50.65 (35.66, 62.15)
WHO3级及以上*	5	755.6	0.66	30	737.9	4.07	83.70 (57.99, 93.67)
WHO4级及以上#	0	755.6	0.00	10	738.2	1.35	100.00 (56.37, 100.00)

*WHO-3级及以上：需要就医的新冠病例；

WHO-4级及以上：需要住院治疗、重症及死亡病例，其中重症病例5例，死亡病例1例。

VE：保护效力

(2) 土耳其III期临床试验

土耳其III期临床试验目标人群为处于高风险的医护人员（K-1）和处于正常风险的一般人群（K-2），截至2020年12月23日，共完成K-1队列受试者入组918例，K-2队列入组受试者6453例，总计7371例；其中1322例受试者完成两剂接种并进入第二剂接种后14天观测期。基于29例病例的分析结果显示，按照0,14天程序接种2剂本品14天后预防COVID-19的保护效力为91.25%（95%CI:71.25- 97.34），结果详见表4。

表4 土耳其III期临床试验2剂免疫14天后对COVID-19的保护效果

试验分组指标	本品 (N=752)		安慰剂 (N=570)		VE (%) (95%CI)
	发病人数	发病率 (%)	发病人数	发病率 (%)	
COVID-19	3	0.40	26	4.56	91.25(71.25- 97.34)

2. 免疫原性

本品免疫原性终点包括血清中和抗体阳转率和几何平均滴度（GMT），阳转定义为免疫前中和抗体滴度<1:8者，免疫后中和抗体滴度≥1:8；或免疫前中和抗体滴度≥1:8者，免疫后中和抗体滴度达4倍及以上增长。中和抗体测定采用细胞培养微量中和试验（细胞病变法）确定。

表5 18岁及以上人群不同免疫程序和抗体阳转率和GMT（95%CI）（PPS）

研究人群	试验分期 (免疫程序)	指标	2剂免后14天	2剂免后28天
18-59岁成人	II期 (0,14天)	N	118	118
		阳性人数 (阳转率%)	109(92.37)(86.01,96.45)	111 (94.07)(88.16, 97.58)
		GMT	27.6(22.7,33.5)	23.8(20.5, 27.7)
	II期 (0,28天)	N	-	117
		阳性人数 (阳转率%)	-	114(97.44)(92.69,99.47)
		GMT	-	44.1(37.2,52.2)
60岁及以上老年人	II期 (0,28天)	N	-	98
		阳性人数 (阳转率%)	-	96 (97.96)(92.82, 99.75)
		GMT	-	42.2(35.2, 50.6)

3. 交叉中和

基于80名26~45岁受试者按照0,14天程序免疫前后的血清，对境内外流行的12种新冠病毒株（CZ02、WZL、WGF、ZJY、SSH、JWL、ZYF、HAC、HJL、ZXZ、QHF和NOOR）进行血清交叉中和检测。采用细胞培养微量中和试验（细胞病变法）进行血清中和抗体检测。结果显示，本品免疫后诱导机体产生的抗体具有交叉中和不同新冠病毒株（含D614G突变株）的能力，阳转率在80.00%~100.00%之间，GMT在15.4-46.7之间。

【贮藏】

于2~8℃避光保存和运输。

【有效期】

暂定24个月。

【包装】本品为预充式注射器或西林瓶包装，1支（瓶）/盒。

【执行标准】YBS00152021

【批准文号】

国药准字S20210002

国药准字S20210003

【药品上市许可持有人】

名称：北京科兴中维生物技术有限公司

注册地址：北京市大兴区中关村科技园大兴生物医药产业基地天富街21号1号楼

【生产企业】

企业名称：北京科兴中维生物技术有限公司

生产地址：北京市大兴区中关村科技园大兴生物医药产业基地天富街21号

邮政编码：102601

电话号码：86-10-56897188

传真号码：86-10-56897123

网址：www.sinovac.com

电子邮件：sinovac@sinovac.com