核准日期：2025 年 09 月 23 日

中国生物® CNBG | 人用疫苗 HUMAN VACCINES

爱薇佳® Cervield-4 RONGSHENG 蓉生®

四价人乳头瘤病毒疫苗（汉逊酵母）说明书

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：四价人乳头瘤病毒疫苗（汉逊酵母）
英文名称：Recombinant Human Papillomavirus Quadrivalent（Types 6,11,16,18）Vaccine（ *Hansenula polymorpha*）
汉语拼音：Sijia Ren Rutouliu Bingdu Yimiao（Hanxun Jiaomu）

【成份】
本疫苗系由重组汉逊酵母分别表达含人乳头瘤病毒（Human Papillomavirus，HPV）6、11、16、18型L1蛋白的病毒样颗粒（Virus-like Particles，VLPs），经纯化获得单价原液，再加入十二水合硫酸铝钾溶液和氢氧化钠溶液反应生成氢氧化铝佐剂，原位吸附VLPs获得单价吸附原液，再按适宜比例混合后制成。
活性成份：每剂（0.5ml）含HPV6型L1蛋白20μg、HPV11型L1蛋白40μg、HPV16型L1蛋白40μg、HPV18型L1蛋白20μg。
辅料：氢氧化铝佐剂，氯化钠，组氨酸和注射用水。
本疫苗不含防腐剂和抗生素。

【性状】
0.5ml注射用乳白色混悬液，装于西林瓶中。本疫苗静置时可因沉淀而分层，易摇散，不应有摇而不散的块状物。

【接种对象】
本疫苗适用于18~45岁女性。
目前尚未证实本疫苗对已感染疫苗所含HPV型别病毒人群有预防疾病的效果。随着年龄增长，暴露于HPV风险升高，特别是随着性生活开始后暴露于HPV的风险更为显著，因此建议尽早接种本疫苗。

【作用和用途】
本疫苗适用于预防由高危型HPV16、18型所致下列疾病（详见**【临床试验】**）：
- 宫颈癌
- 2级、3级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）和原位腺癌（AIS）
- 1级宫颈上皮内瘤样病变（CIN1）

【规格】
每瓶0.5ml，每1次人用剂量为0.5ml，含HPV6型L1蛋白20μg、HPV11型 L1蛋白40μg、HPV16型 L1蛋白40μg、HPV18型L1蛋白20μg。

【免疫程序和剂量】
- 本疫苗推荐于0、2和6月分别接种1剂次，共接种3剂，每剂0.5ml。
- 根据本疫苗临床试验结果，第2剂可在第1剂后的第2~3月内接种，第3剂可在第1剂后的第6~7月内接种，所有3剂应在一年内完成接种。
- 尚未确定本疫苗是否需要加强免疫。

接种说明：
1. 本疫苗于上臂三角肌处肌肉注射。
严禁静脉或皮内注射；尚无本疫苗皮下接种的临床研究数据。
2. 本疫苗自冷藏容器中取出后，应尽快接种。
3. 本疫苗使用前应充分摇匀，摇匀后呈白色混悬液。
4. 使用前应检查包装容器、标签、外观、有效期是否符合要求，如包装容器有裂缝、瓶塞有松动、标签有脱落、瓶内有异物或变色以及超过有效期等情况均不得使用。
5. 使用不含防腐剂、消毒剂和去污剂的无菌针头和注射器，从单剂量瓶装中抽取0.5ml疫苗。一旦刺入单剂量瓶装中，应立即抽取疫苗并接种，使用后应将瓶丢弃。

【不良反应】
（1）本疫苗临床试验
按照国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的发生率表示：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%），对本疫苗不良反应进行如下描述：
在中国境内开展的III期临床试验中共有4998名18~45岁女性受试者至少接种1剂本疫苗。观察并记录受试者接种后30分钟的即时反应；每剂次接种后0~7天进行系统性安全性随访观察，8~30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，同时收集临床试验期间（60个月）的严重不良事件。观察到下列不良反应：
全身不良反应
十分常见：发热。
常见：头痛、乏力、腹痛、腹泻、恶心、肌痛、超敏反应。
偶见：呕吐、头晕、上呼吸道感染、月经不调、月经稀发、月经量过少。
局部不良反应
十分常见：疫苗接种部位疼痛。
常见：疫苗接种部位硬结、瘙痒、肿胀、红斑。
偶见：疫苗接种部位变色、不适。
以上大部分不良反应程度为轻至中度。在整个研究期间未发生与疫苗相关的严重不良事件。
（2）同类产品境内外临床试验
除上述不良反应外，同类产品在境内外临床试验还观察到如下不良反应：
全身不良反应：眩晕、耳痛、口腔疱疹、鼻咽炎、胃肠炎、感觉减退、偏头痛、嗜睡、晕厥、震颤、关节痛、肌肉骨骼强直、肌无力、肢体疼痛、颈痛、呼吸困难、鼻充血、失眠、注射恐惧、易激惹、红斑、荨麻疹、玫瑰糠疹、多汗、冷汗、过敏性皮炎、出汗不良性湿疹、腋痛、寒战、流感样症状、子宫不规则出血、痛经、口腔溃疡、消化不良、便秘、牙疼、潮热、淋巴结病、眼睑水肿、瘙痒、背痛、咽喉刺激。
接种部位不良反应：注射部位发热、瘀青、出血、血肿、丘疹、皮疹、感觉减退、瘢痕。
（3）同类产品上市后监测
除上述临床试验中观察到的不良反应外，同类产品境内外上市后还自发报告了以下不良事件，由于上市后自发性报告的不良事件来自数量难以确定的人群，无法准确地估计其发生频率或确定其与疫苗接种之间的相关性。
免疫系统疾病：速发过敏反应和类速发过敏反应（其症状包括支气管痉挛、血管性水肿）。
神经系统疾病：晕厥或血管迷走神经反应（有时伴有强直-阵挛性发作）、急性播散性脑脊髓炎、格林巴利综合征、异常感觉、瘫痪。
感染及侵染类疾病：蜂窝织炎。
血液及淋巴系统疾病：原发性血小板减少性紫癜。
全身性疾病及给药部位各种反应：外周肿胀、胸痛。
心脏器官疾病：心悸。
皮肤及皮下组织类疾病：过敏性紫癜。
血管与淋巴管类疾病：苍白。
生殖系统及乳腺疾病：阴道分泌物、阴道出血、乳头疼痛。

【禁忌】
- 对本疫苗所含任一活性成份或辅料严重过敏者禁用（详见**【成份】**）。
- 注射本疫苗后有严重过敏反应者，不应再次接种本疫苗。

【注意事项】
1. HPV疫苗接种不能替代常规宫颈癌筛查，也不能取代预防HPV感染和性传播疾病的其他措施。因此，按照卫生相关部门建议常规进行宫颈癌筛查仍然极为重要。
2. 接种本疫苗前医疗人员应询问和审阅受种者的病史（尤其是既往接种史和先前是否发生过与疫苗接种有关的不良反应），并进行临床检查，评估接种本疫苗的获益与风险。本疫苗不推荐用于本说明书**【接种对象】**以外的人群。
3. 与其他注射性疫苗一样，需准备适当的医疗应急处理措施和监测手段，以保证在接种本疫苗后发生过敏反应者能及时得到处置。
4. 晕厥反应：任何一剂疫苗接种后可能会出现晕厥（昏厥），导致跌倒并受伤，尤其是在青少年及年轻成人中。因此，建议接种本疫苗后按接种规定现场留观至少30分钟。
据报道，国外接种同类疫苗可能会出现与强直-阵挛性发作和其他癫痫样发作有关的晕厥。强直-阵挛性发作的晕厥通常为一过性，保持仰卧体位或头低脚高体位，待脑灌注恢复后症状自行消失。部分受种者可能在接种前/后出现心因性反应，需采取措施以避免晕厥造成的伤害。
5. 与其他疫苗一样，在受种者患有急性严重发热疾病时应推迟接种本疫苗。若当前或近期有发热症状，是否推迟疫苗接种主要取决于症状的严重性及其病因。仅有低热和轻度的上呼吸道感染并非接种的绝对禁忌。
6. 受种者为血小板减少症患者或者任何凝血功能障碍者应谨慎使用本疫苗，因为此类人群肌肉注射后可能引起出血。
7. 本疫苗仅用于预防用途，不适用于治疗已经发生的HPV相关病变，也不能防止病变的进展。
8. 本疫苗不能预防所有高危型HPV感染所致病变。尚未证实本疫苗能预防疫苗所含型别以外的其他HPV感染导致的病变以及非HPV引起的疾病。
9. 与任何疫苗一样，无法确保本疫苗对所有接种者均产生保护作用。本疫苗尚无在免疫系统受损者（例如使用免疫抑制剂）中使用的数据。与其他疫苗一样，免疫力低下人群接种本疫苗可能无法诱导充分的免疫应答。
10. 目前尚未完全确定本疫苗的最长保护期。在本疫苗III期临床试验中，对高级别组织病理学病变的保护效力随访至首剂接种后60月（中位时间：53.78月），具体结果详见**【临床试验】**。

【药物相互作用】
1. 由于尚未进行本疫苗与其他疫苗联合接种的临床试验，暂不推荐本疫苗与其他疫苗同时接种。
2. 接种本疫苗前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品。
3. 尚无临床证据显示激素类避孕药是否会影响本疫苗的预防效果。
4. 与其他疫苗一样，免疫力低下人群如与免疫抑制剂药物同时使用，可能不会产生最佳的主动免疫应答。
5. 由于缺乏配伍禁忌研究，本疫苗禁止与其他医药产品混合注射。
6. 目前尚无临床数据支持本疫苗与其他HPV疫苗互换使用。

【妊娠期及哺乳期女性用药】
妊娠期女性：
目前尚未进行独立研究系统评估妊娠期女性使用本疫苗的安全性风险。临床试验期间有限的妊娠期意外接种或接种后发生的意外妊娠事件数据，尚不足以判断接种本疫苗后是否导致发生不良妊娠的风险。
妊娠期间应避免接种本疫苗。若女性已经或准备妊娠，建议推迟或中断接种程序，妊娠期结束后再完成剩余接种程序。
哺乳期女性：
目前尚未获得哺乳期女性使用本疫苗的临床试验数据。哺乳期女性慎用。

3050 识别码

3050 识别码

【临床试验】
中国境内已完成本疫苗的I期、II期、III期临床试验，其中III期临床试验在18~45岁女性人群中评价了接种3剂本疫苗的保护效力、免疫原性和安全性。
III期临床试验采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计，共4998名受试者接种了至少1剂试验疫苗，4995名受试者接种了至少1剂安慰剂（氢氧化铝佐剂）。自3剂接种后30天开始进行保护效力评估，至首剂接种后第48月（中位时间：41.89月），经独立病理专家组诊断，共收集到11例HPV 6/11/16/18型相关的2级、3级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）、宫颈原位癌或浸润癌病例。经数据监查委员会（DMC）独立审核确认后完成期中分析。本疫苗在保护效力主要分析集——改良的保护效力全分析集2（mFAS2）中，预防HPV 6/11/16/18型相关的2级、3级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）、宫颈原位癌或浸润癌的保护效力为100.00%（99.36%CI：31.14, 100.00）；预防与HPV 16和/或18型相关的组织病理学终点的保护效力见表1。在mFAS2中，安慰剂组发生1例HPV 6型相关生殖器疣，未观察到外阴上皮内瘤变（VIN）或阴道上皮内瘤变（VaIN）病例。
本疫苗进行期中分析后，继续在盲态下随访至首剂接种后第60月（中位时间：53.78月），mFAS2中共新增2例HPV 18型相关CIN2、1例HPV 16型相关CIN3，均发生在安慰剂组。

表1. 本疫苗在18~45岁女性人群中针对不同型别所致组织病理学终点的保护效力（mFAS2 *）

研究终点	本疫苗		安慰剂		保护效力 % （99.36% 置信区间）**
	N	病例数	N	病例数	
HPV6/11/16/18型感染相关的CIN2/3、宫颈原位癌或浸润癌	4691	0	4708	11	100.00 （31.14, 100.00）
HPV16/18型感染相关的CIN2/3、宫颈原位癌或浸润癌	4658	0	4677	11	100.00 （31.15, 100.00）
HPV16型感染相关的CIN2/3、宫颈原位癌或浸润癌	4439	0	4424	9	100.00 （10.93, 100.00）
HPV18型感染相关的CIN2/3、宫颈原位癌或浸润癌	4372	0	4407	3	100.00 （-482.84, 100.00）

注：N表示被纳入有效性分析的受试者人数。
* mFAS2人群须同时满足下列条件：随机分组后完成3剂疫苗接种；第0天至7个月疫苗相关HPV型别DNA阴性；第0天疫苗相关HPV型别的特异血清抗体阴性；具有第0天、第7个月访视妇科检查结果；从第12个月访视周期起，具有至少一次有效性随访结果。
** 基于相应病例数，根据O'Brien-Fleming消耗函数方法计算检验水准，检测水准为0.006443（双侧）。

III期临床试验中600名受试者进入免疫原性亚组。548名完成3剂疫苗接种、完成免前和免后30天采血且具有有效抗体滴度值的受试者进入iPPS集，其中试验组273名。基于iPPS，试验组3剂免后30天HPV 6、11、16和18型中和抗体阳转（4倍增长）率分别为98.90%、99.27%、99.27%和98.53%；中和抗体GMT分别为3676.22、899.77、2845.74和1956.97。中和抗体检测方法为假病毒中和实验法（PBNA），HPV 6、11、16和18型中和抗体的阳性界值为别为177、97、85、100。

【贮藏】
本疫苗2~8℃避光保存和运输。严禁冻结，如已冻结予以废弃。

【包装】
西林瓶包装，每盒1瓶。

【有效期】
30个月。

【执行标准】
《四价人乳头瘤病毒疫苗（汉逊酵母）药品注册标准》YBS00782025
《中华人民共和国药典》（2025年版）三部

【批准文号】
国药准字 S20250052

【上市许可持有人】
名称：成都生物制品研究所有限责任公司
注册地址：四川省成都市锦江区锦华路三段379号

【生产企业】
企业名称：成都生物制品研究所有限责任公司
生产地址：四川省成都市锦江区锦华路三段379号
邮编：610023
电话：（028）84418050
传真：（028）84418201
网址：http://www.cdibp.com

3050 识别码

3050 识别码

2025-00版