

核准日期：2011年12月01日
修订日期：2014年02月10日，2020年01月09日，2020年07月10日，
2022年08月24日，2025年10月21日

重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）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：重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）
商品名称：益可宁®（Hecolin®）
英文名称：Recombinant Hepatitis E Vaccine
汉语拼音：Chongzu Wuxing Ganyan Yimiao（Dachang Aixijun）
【成分和性状】

本品系由基因工程大肠埃希菌中表达的戊型肝炎病毒结构蛋白经纯化、复性并加铝佐剂混合后制成。本品为白色混悬液体，可因沉淀而分层，易摇散；

辅料：氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钾、氢氧化铝、注射用水。
本品不含防腐剂。

【接种对象】
本品适用于16岁及以上易感人群。推荐用于戊型肝炎病毒感染的重点高风险人群，如畜牧养殖者、餐饮业人员、学生或部队官兵、育龄期妇女、疫区旅行者等。

【作用与用途】
接种本品后，可刺激机体产生抗戊型肝炎病毒的免疫力，用于预防戊型肝炎。

【规格】
每支0.5ml。每1次人用剂量0.5ml，含纯化重组戊型肝炎病毒抗原30μg。

【免疫程序和剂量】
（1）接种部位：上臂三角肌肌内注射。
（2）免疫程序：按0、1、6月接种方案进行三次肌肉注射，即当天接种第一剂；第一剂接种后1个月接种第二剂；第一剂接种后6个月接种第三剂。

【不良反应】
在I、II期临床试验中，戊型肝炎疫苗组共免疫505名志愿者，全身性不良事件发生率为8.5%（109人次/1279针次），局部不良事件发生率为7.4%（95人次/1279针次），均以症状轻微的一级反应为主，无疫苗相关的严重不良事件发生。

在III期临床试验中，共计对112604名健康志愿者进行安全性观察（详见【临床试验】）；对其中2645名受试者在接种每针次疫苗后均进行系统性安全性观察（每针次后30分钟现场观察，6、24、48、72小时的主动观察，第4天至每次接种后1月，自发报告和每周随访相结合），戊型肝炎疫苗组的总体不良反应发生率为29.79%，乙型肝炎疫苗对照组的总体不良反应发生率为23.85%，参见表1；对其余109959名受试者进行自动报告安全性观察（每针次后30分钟现场观察，此后1个月内均以自发报告方式观察），结果显示戊型肝炎疫苗组的总体不良反应发生率为4.56%，乙型肝炎疫苗对照组的总体不良反应发生率为3.66%，参见表2。

试验组和对照组均以症状轻微的I级反应为主，试验组发生率略高于对照组。一般不需要特殊处理，可自行缓解，必要时可对症治疗。局部反应两组差异有统计学显著性，研究者分析可能与两种疫苗的蛋白含量不同有关。局部反应常见为接种部位疼痛、肿和痒痒。全身反应常见为发热、疲倦无力和头痛。女性的局部和全身不良反应发生率高于男性。不同年龄组无规律性，61-65岁老年组发生相对较低。未发现疫苗相关的严重不良反应。

严重不良事件：每针接种后1个月内，试验组SAE发生率0.44%，对照组0.44%。共报告SAE 493例，其中死亡22例（试验组10例，对照组12例），住院治疗471例（试验组238例，对照组233例）。

对受试者第2针接种1月后至第3针前期间及第3针后1月起连续12月内进行严重不良事件的长期观察结果，试验组SAE发生率2.53%，对照组2.54%。共报告2853例，其中死亡189例（试验组95例，对照组94例），共报告住院治疗2664例（试验组1328例，对照组1336例），所有严重不良事件经数据安全委员会（DSMB）确认均与疫苗接种无关。

表1 重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）系统性观察不良反应发生率 and 程度一览表

试验组	戊型肝炎疫苗（30μg）组	乙型肝炎疫苗（5μg）对照组
人数（n）	1316	1329
总体不良反应发生人数及发生率n（%）	392(29.79)	317(23.85)
1级	324(24.62)	275(20.69)
2级	59(4.48)	38(2.86)
3级及以上	9(0.68)	4(0.30)
局部反应发生人数及发生率n（%）	177(13.45)	94(7.07)
疼痛	136(10.33)	73(5.49)
肿	30(2.28)	8(0.60)
痒痒	20(1.52)	13(0.98)
硬结	11(0.84)	5(0.38)
红	6(0.46)	1(0.08)
疹	1(0.08)	2(0.15)
其它	2(0.15)	3(0.23)
全身反应发生人数及发生率n（%）	267(20.29)	263(19.79)
发热	245(18.62)	239(17.98)
头痛	14(1.06)	8(0.60)
疲倦乏力	28(2.13)	20(1.50)
咳嗽	7(0.53)	4(0.30)
肌肉痛	6(0.46)	3(0.23)
恶心呕吐	5(0.38)	5(0.38)
腹泻	1(0.08)	1(0.08)
变态反应	0(0.00)	4(0.30)

不良反应分级标准请参阅SFDA颁布的“预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则”

表2 重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）自动报告不良反应发生率 and 程度一览表

试验组	戊型肝炎疫苗（30μg）组	乙型肝炎疫苗（5μg）对照组
人数（n）	54986	54973
总体不良反应发生人数及发生率n（%）	2507(4.56)	2011(3.66)
1级	1821(3.31)	1498(2.72)
2级	566(1.03)	424(0.77)
3级及以上	120(0.22)	89(0.16)
局部反应发生人数及发生率n（%）	1532(2.79)	1051(1.91)
疼痛	1143(2.08)	754(1.37)
肿	455(0.83)	268(0.49)
痒痒	294(0.53)	162(0.29)
硬结	400(0.73)	230(0.42)
红	427(0.78)	224(0.41)
疹	45(0.08)	33(0.06)
其它	7(0.01)	9(0.02)
全身反应发生人数及发生率n（%）	1068(1.94)	1045(1.90)
发热	462(0.84)	476(0.87)
头痛	241(0.44)	238(0.43)
疲倦乏力	182(0.33)	164(0.30)
咳嗽	162(0.29)	150(0.27)
肌肉痛	99(0.18)	67(0.12)
恶心呕吐	74(0.13)	88(0.16)
腹泻	53(0.10)	70(0.13)
变态反应	32(0.06)	17(0.03)

不良反应分级标准请参阅SFDA颁布的“预防用疫苗临床试验不良反应分级标准指导原则”

如出现以上未提及的不良反应，应及时与医生取得联系。

【禁忌】

- (1) 对本品任何成份过敏者。
- (2) 有接种其它疫苗过敏史者。
- (3) 患血小板减少症或其它凝血障碍者。
- (4) 对卡那霉素或其它氨基糖甙类药物有过敏史者。
- (5) 患急性疾病、严重慢性疾病、慢性疾病的急性发作期和发热者。
- (6) 未控制的癫痫和患其他进行性神经系统疾病者。

【注意事项】

- (1) 本品严禁静脉注射！
- (2) 以下情况者慎用：家族和个人有惊厥史者、患慢性疾病、有癫痫病史者、过敏体质者。
- (3) 注射现场应备有肾上腺素等药物和其它抢救措施，以备偶有发生严重过敏反应时急救使用。接受疫苗注射者在注射后应留观至少30分钟。
- (4) 注射器有裂纹、标签不清或失效者、疫苗外观出现异常者均不得使用。
- (5) 注射前充分摇匀，开启后应立即使用。
- (6) 注射免疫球蛋白者应至少间隔1个月以上接种本疫苗，以免影响免疫效果。

- (7) 本品严禁冻结！
- (8) 特殊人群的使用：
孕妇：目前尚无此人群的相关研究数据，应充分权衡利弊后决定是否使用本品。
哺乳期妇女：目前尚无此人群的相关研究数据，应充分权衡利弊后决定是否使用本品。
- (9) 药物相互作用：
与其他疫苗同时接种：本品尚未进行同期（先、后或同时）接种其他疫苗对本疫苗免疫原性影响的临床研究。目前没有数据可以评估本品与其他疫苗同时接种的影响。

免疫抑制药物：包括免疫抑制剂、化疗药、抗代谢药物、烷化剂、细胞毒素类药物、皮质类固醇类药物等，可能会降低机体对本品的免疫应答。
正在接受治疗的患者：为避免可能的药物间相互作用，建议咨询医生。

【临床试验】

I / II期临床试验：入选血清HEV抗体阴性的符合筛选方案健康志愿者612名。其中457名受试者随机平均分成3组，A组在0、1、6月接种三针20μg戊型肝炎疫苗，B组在0、6月接种两针20μg戊型肝炎疫苗，C组在0、1、6月接种三针5μg商品化乙型肝炎疫苗。分别在0、2、6、7、13月 and 0、1、6、7、13月采集三针和两针剂量组受试者血清。另外155名受试者按2:2:2:1比例分成4组，分别按10μg、20μg、30μg和40μg剂量在0、1、6月接种三针的戊型肝炎疫苗，在0、2、6、7、13月采集各组受试者血清。结果表明该制品安全性良好，没有疫苗相关的严重不良事件发生，血清抗体几何平均浓度（GMC）水平随疫苗蛋白含量（10μg到40μg）的升高而升高。10μg剂量组与20μg、30μg、40μg剂量组间GMC差异有统计学意义，20μg、30μg、40μg剂量组间差异并不显著。综合考虑安全性和免疫原性因素，最终选择30μg剂量0、1、6月程序进行III期临床试验。

III期临床试验：研究设计为随机、双盲、乙肝疫苗对照（1:1分配）试验。试验现场为江苏省东台市。在试验现场常住居民16岁以上健康成人（16-65岁）中进行，分2阶段完成，第一阶段以考察安全性（自发报告和定期随访结合）及免疫原性及免疫持久性为主要目标；第二阶段以考察疫苗预防效果和扩大人群的安全性（自发报告）为主要目标。112916名现场受试者入选参加随机化，其中312人在数据盲态审核时因接种时间超过规定时间窗、非常驻人口、接种差错等原因被剔除（其中无三级以上不良事件和戊型肝炎病例发生），最终分析人群112604人。试验组和对照组各56302人。其中第一阶段共2645人（试验组1316人，对照组1329人），全程接种率90.06%，第二阶段共109959人（试验组54986人，对照组54973人），全程接种率86.37%。

疑似肝炎通过建立的疑似肝炎监测系统发现，系统由试验现场的全部社区医疗点、市属医院、疾控中心构成。在患者就医时以及通过对第一、二阶段所有受试者每3个月定期主动随访，确定急性肝炎疑似病例，对疑似病例登记、采血、检测转氨酶和肝炎初步分型，间隔2-6周随访采血并核实身份，研究者对疑似病例再次（指纹或照片）核实确认。实验室检测包括戊肝IgM、IgG检测、戊肝病毒核酸检测和甲肝IgM检测。疑似急性肝炎病例确定标

准为具有肝炎症状乏力 and / 或纳差3天以上且ALT>=1.0倍正常值上限；戊肝确定病例为疑似急性肝炎病例符合以下三个指标中任意2项阳性者：血清抗HEV IgM阳性；血清HEV核酸RNA阳性；和IgG抗体4倍升高。

由于现有技术手段难以及时采集隐性感染者的血清标本用于HEV急性感染的确定，因此通过两种方式评估疫苗对HEV感染的保护效果：（1）对随访期间因疑似肝炎症状而获得血样的受试者，其戊肝急性感染确定为疑似急性肝炎病例且血清HEV核酸RNA检测阳性者；（2）对纳入免疫持久性血清学随访对象者，在第7月和19月采血 and / 或19月、31月采血检测，前后比对出现血清IgG抗体4倍以上升高者评估戊肝病毒的累积感染发生情况。

免疫原性结果如表3所示，预防戊型肝炎发病的效果如表4所示，预防戊型肝炎病毒感染累积感染的效果如表5所示，预防戊型肝炎急性感染的保护均为60%以上。

表3 重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）免疫后抗体阳转情况（0、7月）

分组	观察人数	GMC（WU/ml）		GMI	阳转数	阳转率%（95%CI）	P值
		0月	7月				
免前阴性	疫苗组	2659	0.54	24.74	46.00	2590	97.41 (96.73-97.98)
	对照组	2626	0.53	0.50	0.94	25	0.95 (0.62-1.4)
免前阴性	疫苗组	2908	0.039	14.96	383.50	2904	99.86 (99.65-99.96)
	对照组	2972	0.039	0.04	1.09	94	3.16 (2.56-3.86)
疫苗组	疫苗组	5567	0.14	19.02	139.27	5494	98.69 (98.35-98.97)
	对照组	5598	0.13	0.13	1.02	119	2.13 (1.76-2.54)
合计	对照组						<0.0001

*, GMC：几何平均浓度；GMI：几何平均增长倍数。

表4 重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）预防戊型肝炎病例效果分析

分析集	ITT集（至少接种1针者 0-19月期间）		PP集（全程接种者7-19月 期间）	
试验组	戊肝疫苗 (30μg) 组	安慰剂 (5μg乙肝疫苗 组)	戊肝疫苗 (30μg) 组	安慰剂 (5μg乙肝疫苗 组)
观察人数(n)	56302	56302	48693	48663
观察人数	56104.66	56081.20	48594.64	48555.05
戊肝病例数	13	39	9	26
保护率(%) (95%CI)	66.67(37.56-82.21)		65.41(26.18-83.79)	
P值	0.0003		0.0040	

表5 重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）预防戊型肝炎病毒急性感染效果分析

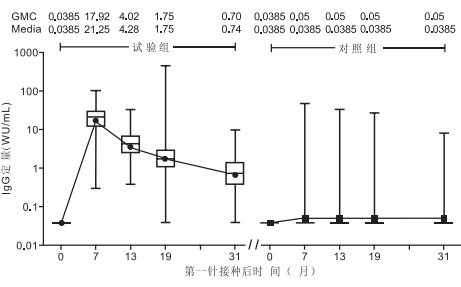
分析集	ITT集（至少接种1针者 0-19月期间）		PP集（全程接种者7-19月 期间）	
试验组	戊肝疫苗 (30μg) 组	安慰剂 (5μg乙肝疫 苗) 组	戊肝疫苗 (30μg) 组	安慰剂 (5μg乙肝疫 苗) 组
观察人数(n)	56302	56302	48693	48663
急性感染数	18	48	11	37
保护率(%) (95%CI)	62.50 (35.54-78.18)		70.29 (41.76-84.84)	
P值	0.0002		0.0002	

表6 重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）预防戊型肝炎病毒累积感染效果分析

分析集	ITT集（至少接种1针者7-31月期间）*		PP集（全程接种者7-31月期间）*	
试验组	戊肝疫苗（30μg）组	安慰剂（5μg乙肝疫苗）组	戊肝疫苗（30μg）组	安慰剂（5μg乙肝疫苗）组
免前阴性				
观察人数(n)	2187	2183	2075	2079
累计感染数	17	76	13	72
累计感染率(%) (95%CI)	0.78 (0.45-1.25)	3.48 (2.74-4.36)	0.63 (0.33-1.07)	3.46 (2.72-4.34)
保护率(%) (95%CI)	77.67 (62.23-86.80)		81.91 (67.35-89.98)	
P值	<0.0001		<0.0001	
免前阳性				
观察人数(n)	1588	1545	1492	1469
累计感染数	9	31	9	29
累计感染率(%) (95%CI)	0.57 (0.26-1.08)	2.01 (1.36-2.85)	0.60 (0.28-1.14)	1.97 (1.33-2.82)
保护率(%) (95%CI)	71.75(40.67-86.55)		68.48(33.42-85.08)	
P值	0.0003		0.0009	
合计				
观察人数(n)	3775	3728	3567	3548
累计感染数	26	107	22	101
累计感染率(%) (95%CI)	0.69 (0.45-1.01)	2.87 (2.35-3.47)	0.62 (0.39-0.93)	2.85 (2.32-3.45)
保护率(%) (95%CI)	76.00(63.17-84.37)		78.33(65.64-86.34)	
P值	<0.0001		<0.0001	

*, 累积感染率定义为前后比对IgG抗体出现4倍及以上升高者。ITT集定义为：至少接种1针，0月完成基线抗体检测，且7月、19月、31月均进行了抗体检测；PP集定义为：全程接种3针，0月完成基线抗体检测，且7月、19月、31月均进行了抗体检测。

免疫持久性：下图显示了免前阴性受试者三针免疫后的抗体动态变化，可见抗体水平在7月-13月期间下降速度最快，在13月-19月期间下降速度减缓，在19月-31月下降速度更慢。这与其他疫苗免疫后的抗体消长规律类似，即疫苗免疫后抗体达高峰后先以较快速度下降，随后下降速度减缓，最后在一定水平内稳定。



在III期临床试验中，免前抗体阴性的受试者在接受第三针免疫后的前半年内（7月-13月），血清抗体从17.92WU/ml下降至4.02WU/ml，每月平均下降速度为12.7%；在13月-19月间，血清抗体从4.02WU/ml下降至1.75WU/ml，每月平均下降速度为4.1%；在19月-31月间，血清抗体从1.75WU/ml下降至0.70WU/ml，每月平均下降速度为1.2%。

保护性抗体：戊肝疫苗的保护性抗体水平尚属未知，有待上市后继续研究以进一步观察疫苗的免疫持久性及评价保护性抗体的水平。

【贮藏】

2-8℃避光保存和运输，严防冻结。

【包装】

1ml预充式注射器，每盒1支。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

按国家批准的注册标准《重组戊型肝炎疫苗（大肠埃希菌）制造及检定规程》（YBS01402011）。

【批准文号】

国药准字S20110021

【上市许可持有人】

企业名称：厦门万泰沧海生物技术有限公司
注册地址：福建省厦门市海沧区山边洪东路50号一层
邮政编码：361027
电话号码：0592-6536555
传真号码：0592-6536567
服务热线：400-001-8508
网 址：http://www.imnovax.cn

【生产企业】

企业名称：厦门万泰沧海生物技术有限公司
生产地址：厦门市海沧区新园路130-1号
邮政编码：361022
电话号码：0592-6536555
传真号码：0592-6536567
网 址：www.imnovax.cn