

学校编码: 10384
学号: 32620141150550

分类号____密级____
UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

重组人乳头瘤病毒 16/18 型双价疫苗（大肠杆菌）在 9-17 岁女性人群中的免疫原性及安全性研究

Immunogenicity and safety of an E. coli-produced bivalent humanpapillomavirus (type 16 and 18) vaccine in preadolescent girls of 9-17 years

何文刚

指导教师姓名: 吴婷 教授
专 业 名 称: 流行病学与卫生统计学
论文提交日期: 2017 年 04 月
论文答辩时间: 2017 年 05 月
学位授予日期: 2017 年 06 月

答辩委员会主席: _____
评 阅 人: _____

2017 年 06 月

重组人乳头瘤病毒16/18型双价疫苗(大肠杆菌)在9-17岁女性人群中的免疫原性及安全性研究

何文刚

指导教师

吴婷

教授

厦门大学

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(国家传染病诊断试剂与疫苗工程技术研究中心)课题(组)的研究成果,获得(该)课题(组)经费或实验室的资助,在(该)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名): 何文刚

2011年5月24日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：何文刚

2011年5月24日

摘 要

目的：评价重组人乳头瘤病毒16/18型双价疫苗（大肠杆菌）在9-17岁女性人群中的免疫原性和安全性。

方法：研究对象经知情同意、入选或排除标准筛查合格后进入研究。本研究采用开放性试验设计，9-14岁者被随机分配至0/6月2针免疫程序组或0/1/6月3针免疫程序组，15-26岁者全部被分配3针免疫程序组。研究对象按照规定免疫程序接种研究用疫苗。每针接种后记录1个月内的不良反应/事件。采集免前、6月、7月血清标本，测定IgG抗体、中和抗体以作免疫原性评价。

结果：2015年11月份期间在江苏省盐城市共招募1031名研究对象，成功入组979名，其中934人获得合格基线和免后1月血清检测结果。在符合方案集或意向性治疗集中9-17岁女性接种3针与18-26岁女性接种3针相比免疫应答均非劣效，HPV16/18抗体几何平均浓度比值在1.70、1.89以上。9-14岁女性接种2针与18-26岁女性接种3针相比免疫应答亦均非劣效，HPV16、18抗体几何平均浓度比值在1.32、1.21以上。

疫苗在未成年人中耐受性良好。9-14岁2针组、9-14岁3针组、9-17岁3针组、18-26岁3针组总体不良反应的发生率相似，约67%-80%。其中征集性不良反应的发生率为54%-63%。常见的症状有接种部位疼痛、发热、咳嗽、头痛、疲倦乏力、接种部位肿。4个年龄程序组总体不良反应中严重程度的等级分布、相关性分布相似，79.92%为1级，55.47%与疫苗接种相关。严重不良事件的发生率较低，为0.31%，且经研究者判断与疫苗接种无关。

结论：

- 1) 9-17岁女性按0/1/6月程序接种重组人乳头瘤病毒16/18型双价疫苗（大肠杆菌）的免疫原性非劣效于18-26岁女性按0/1/6月程序接种3针。
- 2) 9-14岁女性按0/6月程序接种受试疫苗的免疫原性非劣效于18-26岁女性接种3针。
- 3) 受试疫苗在9-17岁女性人群中具有较好的安全性。

关键词：重组人乳头瘤病毒疫苗；免疫原性；安全性

临床试验登记号：NCT02562508

厦门大学博硕士学位论文摘要库

Abstract

Objectives: To evaluate the immunogenicity and safety of an Escherichia Coli produced bivalent human papillomavirus (type 16 and 18) vaccine administered in girls aged 9-17 years.

Method: Participants were enrolled after signing the informed consent and met the inclusion criteria but not the exclusion ones. This is an open label designed immunogenicity and safety study. Subjects of 9-14 years old were randomly assigned to the standard 0/1/6 month schedule or the alternative 0/6 month schedule, while all subjects of 15-26 years old the standard one. Participants would receive one dose vaccine each visit during specific time window. After injection all reactions occurred in 1 month after injection were required to be recorded on the diary card. Blood samples were collected at 0, 6, 7 month to evaluate the immune response to detect the IgG antibody and the neutralizing antibody of vaccine related HPV type.

Results: 1031 subjects from Yancheng city in Jiangsu province were recruited during the October of 2015. 979 participants were enrolled and 934 got the qualified blood sample detected. In per-protocol and intention-to treat dataset the immune response of the 9-14 years of 3 dose was demonstrated to be noninferior to the 18-26 years of 3 dose with the HPV16,18 geometric mean concentration ratio being 1.70, 1.89 above. The same conclusion could be drawn from the 9-14 years of 2 dose compared with the 18-26 years with the ratio being 1.32, 1.21 above.

The administration of the Escherichia Coli produced HPV 16/18 vaccine was tolerated in preadolescent girls. The rate of total adverse events was similar in participants of 9-14 years of 2 dose, 9-14 years of 3 dose, 9-17 years of 3 dose, 18-26 years of 3 dose with the rate around 67%-80%. The systemic adverse event occurring in the four groups were around 54%-63%. The most six common systemic adverse events were pain at injection site, fever, cough, fatigue, swelling at injection site. The distribution of severity, association in the total adverse event is similar with 79.92%

being grade 1 and 55.47% related to vaccination. Serious adverse event was rare, and the rate was 0.31%.

Conclusions:

- 1) Immunogenicity induced by the Escherichia Coli produced human papillomavirus vaccine in girls aged 9-17 years is non-inferior as compared to 18-26 women when administered according to the standard 0/1/6 month schedule.
- 2) Immunogenicity induced by the candidate vaccine in girls of 9-14 years receiving 2 doses with six months interval is non-inferior as compared to 18-26 women receiving 3 doses.
- 3) The candidate vaccine was tolerated in girls aged 9-17 years.

Key Words: Human papillomavirus vaccine; Immunogenicity; Safety

Clinical trials registration: NCT02562508.

缩略词

缩略语	英文名称	中文名称
AE	Adverse event	不良事件
CCTS	China Clinical Trial Statistics Working Group	中国临床试验生物统计学组
CI	Confidence Interval	置信区间
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia	宫颈上皮内瘤变
CRF	Case Report Form	病例报告表
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium	良伊格尔培养基
DNA	Deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
eCRF	Electronic Case Report Form	电子病例报告表
ED50	50% Effective Dose	半数有效量
EDC	Electronic Data Capture System	电子数据采集系统
EU	ELISA unit	ELISA 单位
FAS	Full Analysis Set	全分析集
GCP	Good Clinical Practice	临床试验规范标准
GMC	Geometric Mean Concentration	几何平均浓度
HPV	Human Papillomavirus	人乳头瘤病毒
ICH	International Conference on Harmonization	国际协调会议
ID	Identification	身份
IEC	Independent Ethics Committee	独立伦理委员会
IgG	Immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
ITT	Intention to treat	意向性治疗数据集
ITT-I	Intention to treat (Immunogenicity)	免疫原性的意向性治疗数据集
mITT	Modified intention to treat	改良的意向性治疗数据集
mITT-I	Modified intention to treat (Immunogenicity)	改良的免疫原性意向性治疗数据集
OD	Optical Density	光密度
PBST	Phosphate Buffered Saline with Tween	磷酸盐吐温缓冲液
PPS	Per-protocol Set	符合研究方案数据集

PPS-I	Per-protocol Set (Immunogenicity)	免疫原性研究的符合方案数据集
PT	Preferred Term	首选术语
PV	Papillomavirus	动物乳头状病毒
QA	Quality Assurance	质量保证人员
QNS	Quantity not sufficient	量不足
SAE	Serious adverse event	严重不良事件
SAP	Statistic analysis plan	统计分析计划
SD	Standard deviation	标准偏差
SOC	System Organ Classification	系统器官分类
SOP	Standard Operating Procedure	标准操作规程
SS	Safety Set	安全性数据集
VLP	Virus-like particle	病毒样颗粒
COV	Coefficient of variation	变异系数

目 录

摘 要	I
Abstract	III
缩略词	I
第一章 前言	1
1 HPV 生物学概况	1
2 HPV 感染及其所致疾病流行病学概况	1
2.1 HPV 感染流行病学概况	1
2.2 高危型 HPV 感染所致疾病流行病学概况	3
3 已上市 HPV 疫苗及其相关研究	6
3.1 上市 HPV 疫苗简介	6
3.2 成年人群中的有效性研究.....	7
3.3 未成年女性人群中的免疫原性研究	8
4 重组人乳头瘤病毒 16/18 型双价疫苗（大肠杆菌）特点及临床研究进展	9
5 本研究目的	10
5.1 免疫原性评价	10
5.2 安全性评价	11
6 本研究的意义	11
第二章 材料与方法	14
1 研究用疫苗	14
2 研究现场	14
3 研究对象	15
3.1 受试人群选择	15
3.2 入选标准	15
3.3 排除标准	15
4 研究设计	16
4.1 总体设计	16
4.2 终点指标	17
4.3 样本量估计	18
5 研究流程	20
5.1 研究对象招募	20
5.2 知情同意	20

5.3	筛选入选	20
5.4	受试对象分组	20
5.5	疫苗接种	20
5.6	标本采集与检测	21
5.7	安全性观察	22
6	数据整理与统计分析	23
6.1	数据录入及清理	23
6.2	数据集划分	24
6.3	统计分析方法	26
第三章 结果		28
1	整体访视完成情况	28
2	人口学资料与基线特征	30
3	IgG 抗体免疫原性评价	31
3.1	整个研究过程中 HPV16/18 IgG 抗体的动态变化	31
3.2	7 m 不同年龄程序组 HPV16/18 IgG 抗体反向累计曲线	32
3.3	7 m ITT-I 与 PPS-I 中 HPV16/18 IgG 抗体 GMC 总体描述	33
3.4	7 m ITT-I 与 PPS-I 中 HPV16/18 IgG 抗体阳转率总体描述	34
3.5	7 m 不同年龄程序组 HPV16 IgG 抗体 GMC 的两两非劣效性比较	35
3.6	7 m 不同年龄程序组 HPV16 IgG 抗体阳转率的两两非劣效性比较	37
3.7	7 m 不同年龄程序组 HPV18 IgG 抗体 GMC 的两两非劣效性比较	39
3.8	7 m 不同年龄程序组 HPV18 IgG 抗体阳转率的两两非劣效性比较	42
4	中和抗体免疫原性评价	44
4.1	7 m 不同年龄程序组 HPV16/18 中和抗体反向累计曲线	44
4.2	7 m ITT-I 与 PPS-I 中 HPV16/18 中和抗体 GMC 总体描述	45
4.3	7 m ITT-I 与 PPS-I 中 HPV16/18 中和抗体阳转率总体描述	46
4.4	7 m 不同年龄程序组 HPV16 中和抗体 GMC 的两两非劣效性比较	47
4.5	7 m 不同年龄程序组 HPV16 中和抗体阳转率的两两非劣效性比较	49
4.6	7 m 不同年龄程序组 HPV18 中和抗体 GMC 的两两非劣效性比较	51
4.7	7 m 不同年龄程序组 HPV18 中和抗体阳转率的两两非劣效性比较	53
4.8	7 m 中和抗体与 IgG 抗体水平的相关性	55
5	安全性分析	56
5.1	不良事件的总体描述	56
5.2	不良事件按严重程度分析	57
5.3	不良事件按相关性分析	58
5.4	不良事件按免前 IgG 抗体状态分析	59
5.5	征集性不良反应按开始时间分析	61
5.6	征集性不良反应按症状分析	62
5.7	非征集性不良反应按症状分析	64
5.8	整个研究过程中严重不良事件分析	65
第四章 讨论		67

第五章 全文小结	70
参考文献	72
致 谢	76

厦门大学博硕士论文摘要库

Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract	III
Abbreviation	I
Chapter 1 Preface	1
1 Biology of HPV	1
2 Epidemiology of HPV infection and HPV-related disease	1
2.1 Epidemiology of HPV infection	1
2.2 Epidemiology of HPV-related infection.....	3
3 HPV vaccines licensed and related studies	6
3.1 Brief introduction of HPV vaccines licensed	6
3.2 Efficacy studies among adolescents.....	7
3.3 Immunogenicity studies among preadolescent girls.....	8
4 Characters and progress of the E. coli-produced bivalent HPV16/18 vaccine 9	
5 Goal of the study	10
5.1 Evaluation of immunogenicity	10
5.2 Evaluation of safety.....	11
6 Significance of the Thesis	11
Chapter 2 Materials and methods	14
1 Candidate vaccine	14
2 Study site	14
3 Participants	15
3.1 Principle	15
3.2 Inclusion criteria.....	15
3.3 Exclusion criteria	15
4 Design of the trial	16
4.1 Summary of the design	16
4.2 Endpoint.....	17
4.3 Sample size.....	18
5 Method and procedure	20
5.1 Recruitment.....	20
5.2 Informed consent.....	20

5.3	Screening	20
5.4	Assiging	20
5.5	Vaccination	20
5.6	Blood sampling.....	21
5.7	Safety observation.....	22
6	Data cleaning and statistics	23
6.1	Data entry and clearing	23
6.2	Dataset devision	24
6.3	Statistic methods	26
Chapter 3 Results		28
1	Flow of participants through the study	28
2	Demographic and baseline characteristics	30
3	Assesment of IgG antibody	31
3.1	Dynamics of HPV16/18 IgG antibody through the study	31
3.2	The reverse cummuative curve of HPV16/18 IgG antibody at 7 m	32
3.3	Descripition of HPV16/18 IgG antibody GMC at 7 m of each group from ITT-I and PPS-I	33
3.4	Descripition of HPV16/18 IgG antibody seroconversion at 7 m of each group from ITT-I and PPS-I.....	34
3.5	Noninferiority comparion of HPV16 IgG antibody GMC between each group	35
3.6	Descripition of HPV16 IgG antibody seroconversion at 7 m of each group ...	37
3.7	Noninferiority comparion of HPV18 IgG antibody GMC between each group	39
3.8	7 Descripition of HPV18 IgG antibody seroconversion at 7 m of each group	42
4	Assesment of neutrolizing antibody	44
4.1	The reverse cummuative curve of HPV16/18 neutrolizing antibody at 7 m	44
4.2	Descripition of HPV16/18 neutrolizing antibody GMC at 7 m of each group from ITT-I and PPS-I	45
4.3	Descripition of HPV16/18 neutrolizing antibody seroconversion at 7 m of each group from ITT-I and PPS-I.....	46
4.4	Noninferiority comparion of HPV16 neutrolizing antibody GMC between each group.....	47
4.5	Descripition of HPV18 neutrolizing antibody seroconversion at 7 m of each group	49
4.6	Noninferiority comparion of HPV18 neutrolizing antibody GMC between each group	51

4.7	Noninferiority comparion of HPV18 neutrolizing antibody GMC between each group.....	53
4.8	The correlation between IgG antibody and neutrolizing antibody of 7 m ..	55
5	Safety analysis	56
5.1	Descripton of the total adverse events.....	56
5.2	Analysis of adverse events by severity.....	57
5.3	Analysis of adverse events by association.....	58
5.4	Analysis of adverse events by baseline IgG status.....	59
5.5	Analysis of the solicited adverse events by occuring time.....	61
5.6	Analysis of the solicited adverse events by symptom.....	62
5.7	Analysis of the unsolicited adverse events by symptom	64
5.8	The list of serious adverse events during the whole study	65
Chapter 4 Discussion		67
Chapter 5 Summary.....		70
References.....		72
Acknowledgement.....		76

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库