

核准日期：2018年4月28日

修订日期：2019年8月20日

2020年1月17日

2020年2月28日

2020年7月1日

2022年X月X日

## 九价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）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：九价人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）

商品名称：佳达修9（GARDASIL 9）

英文名称：Recombinant Human Papillomavirus 9-Valent (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) Vaccine

汉语拼音：Jiujia Renrutouliubingdu Yimiao (Niangjiu Jiaomu)

### 【成份和性状】

本品系用重组酿酒酵母 CANADE 3C-5（菌株 1895）分别表达重组人乳头瘤病毒（HPV）6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型 L1 蛋白的病毒样颗粒（VLP），经纯化，添加铝佐剂制成的九价疫苗。

本品为供肌肉注射的无菌制剂。充分摇匀后，本品呈白色混悬液。

活性成份：本品每剂 0.5mL 约含 HPV 6 型 L1 蛋白 30 $\mu$ g，HPV 11 型 L1 蛋白 40 $\mu$ g，HPV 16 型 L1 蛋白 60 $\mu$ g，HPV 18 型 L1 蛋白 40 $\mu$ g，HPV 31 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g，HPV 33 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g，HPV 45 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g，HPV 52 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g，HPV 58 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g。

非活性成份：本品每 0.5mL 剂量约含 500  $\mu$ g 铝（无定型羟基磷酸铝硫酸盐佐剂），9.56mg 氯化钠，0.78 mg L-组氨酸，50  $\mu$ g 聚山梨醇酯 80，35  $\mu$ g 硼酸钠和注射用水。本品

不含防腐剂或抗生素。

#### 【接种对象】

本品适用于 9~45 岁女性的预防接种。

目前尚未证实本品对已感染疫苗所含 HPV 型别病毒的人群有预防疾病的效果。随着年龄增长暴露于 HPV 的风险升高，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品。

#### 【作用与用途】

本品适用于预防由本品所含的 HPV 型别引起的下列疾病（详见【临床试验】）：

- HPV16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的宫颈癌。
- 以及由 HPV6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的下列癌前病变或不典型病变：
  - 宫颈上皮内瘤样病变（CIN）2/3 级，以及宫颈原位腺癌（AIS）。
  - 宫颈上皮内瘤样病变（CIN）1 级。

以及 HPV6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型引起的持续感染。

#### 【规格】

0.5 mL/支；每 0.5mL 剂量约含 HPV 6 型 L1 蛋白 30 $\mu$ g，HPV 11 型 L1 蛋白 40 $\mu$ g，HPV 16 型 L1 蛋白 60 $\mu$ g，HPV 18 型 L1 蛋白 40 $\mu$ g，HPV 31 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g，HPV 33 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g，HPV 45 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g，HPV 52 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g 和 HPV 58 型 L1 蛋白 20 $\mu$ g。

#### 【免疫程序和剂量】

本品推荐于 0、2 和 6 月分别接种 1 剂次，共接种 3 剂，每剂 0.5mL。

根据临床研究数据，第 2 剂与首剂的接种间隔至少为 1 个月，而第 3 剂与第 2 剂的接种间隔至少为 3 个月，所有 3 剂应在一年内完成。

尚未确定本品是否需要加强免疫。

接种说明：

1. 本品为肌肉注射，首选接种部位为上臂三角肌。
2. 本品使用前应充分摇匀。

本品充分摇匀后呈白色混悬液。应在使用前肉眼观察有无颗粒或变色，如出现上述情况，不得使用。

3. 本品禁止进行血管内注射。因本品尚未研究皮下或皮内接种，故不作推荐。

4. 预填充注射器仅限单次使用，不可重复使用。

单剂量预填充注射器的使用：将注射器内疫苗全部进行注射。

### 【不良反应】

按国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的不良反应发生率分类：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%），对本品境内外临床研究进行如下描述：

#### （一）境外临床研究

##### 1. 9~26岁女性

###### （1）汇总数据

汇总本品在境外开展的7项III期临床研究（V503-001、002、003、005、006、007和009）\*，共12,583名9~26岁女性接种了至少1剂本品并且有安全性随访结果；上述研究中入组的男性不在本说明书的讨论范围。在接种本品后使用疫苗接种报告卡（VRC）收集安全性数据并进行评估，观察到如下不良反应：

###### 全身不良反应（每剂接种后第1~15天）

十分常见：头痛

常见：发热、恶心、头晕、疲劳、腹泻

偶见：淋巴结病、眩晕、腹痛、上腹痛、呕吐、乏力、腋痛、寒战、不适、发热感、流感样疾病、难受、疼痛、胃肠炎、流感、鼻咽炎、上呼吸道感染、关节痛、背痛、骨骼肌肉疼痛、肌痛、颈痛、肢体疼痛、偏头痛、嗜睡、晕厥、痛经、咳嗽、鼻充血、口咽痛、多汗、瘙痒、皮疹、荨麻疹、潮热

###### 接种部位不良反应（每剂接种后第1~5天）

十分常见：疼痛、肿胀<sup>‡</sup>、红斑<sup>‡</sup>

常见：瘙痒、瘀青

偶见：血肿、出血、超敏反应、感觉减退、硬结、关节痛、肿块、运动障碍、结节、丘疹、异常感觉、皮疹、注射部位发热

以上大部分不良反应程度为轻至中度，且短期内可自行缓解。

在 12,583 名 9~26 岁女性中，整个研究期间观察到 3 例接种相关的严重不良事件：发热、疫苗过敏、头痛；均痊愈，无后遗症。

## （2）东亚人群数据

本品在境外开展的 2 项 III 期临床研究（V503-001、002）中分别有 624 名 16~26 岁女性和 198 名 9~15 岁女性来自东亚地区（中国香港和中国台湾、日本和韩国）。与上述 9~26 岁女性汇总数据相比，在东亚女性人群中观察到新增或发生率更高的不良反应如下：

### 全身不良反应（每剂接种后第 1~15 天）

常见：肌痛

偶见：消化不良、口渴、感到寒冷、咽炎、肌肉骨骼强直、肌无力、肢体不适、感觉减退、睡眠过度、子宫不规则出血、玫瑰糠疹、眼睑水肿、呼吸困难

### 接种部位不良反应（每剂接种后第 1~5 天）

常见：感觉减退、肿块、注射部位发热

偶见：瘢痕

以上大部分不良反应程度为轻至中度，且短期内可自行缓解。

## 2. 27~45 岁女性

1 项境外 III 期临床研究（V503-004）评价了本品在 27~45 岁女性中的安全性。该研究共 640 名 27~45 岁女性接种了至少 1 剂本品并且有安全性随访结果。在接种本品后使用 VRC 收集安全性数据并进行评估。与 9~26 岁女性汇总数据相比，该人群中新增或发生率更高的不良反应如下：

### 全身不良反应（每剂接种后第 1~15 天）

常见：口咽疼痛

偶见：耳痛、消化不良、口腔疱疹、鼻炎、肌无力、肌肉骨骼强直、震颤、易激惹、倦怠、流涕、红斑、全身瘙痒

### 接种部位不良反应（每剂接种后第 1~5 天）

常见：血肿

在 640 名 27~45 岁女性中，整个研究期间没有观察到与本品接种相关的严重不良事件。



### 3. 既往接种四价 HPV 疫苗的女性再接种本品

1 项境外 III 期临床研究 (V503-006) 评估了既往接种过 3 剂四价 HPV 疫苗的 12~26 岁女性再次接种本品的安全性。本研究共 608 名受试者接种了至少 1 剂本品, 305 名受试者接种了安慰剂 (生理盐水)。所有受试者均接受了安全性随访。最后 1 剂四价 HPV 疫苗至接种第 1 剂本品的时间间隔大约为 12~36 个月。与既往未接种过任何 HPV 疫苗的受试者 (V503-001) 相比, 除接种部位肿胀和红斑的发生率在数值上较高之外, 其他安全性特征类似。

<sup>~</sup> V503-003 是一项在 16~26 岁男性和女性受试者中进行的耐受性和免疫桥接研究。

V503-005 是一项在 11~15 岁的女性和男性受试者中进行的与 Menactra™ 和 Adacel™ 同时接种的免疫原性和耐受性研究。

V503-007 是一项在 11~15 岁的女性和男性受试者中进行的与 REPEVAX<sup>®</sup> 同时接种的免疫原性和耐受性研究。

其他临床研究详见【临床试验】。

<sup>‡</sup> 发生频率随接种剂次增加而升高。

#### (二) 境内临床研究

在境内开展的 III 期免疫原性和安全性临床研究 (V503-024) 中, 1,988 名 9~45 岁中国女性接种了至少 1 剂本品并且有安全性随访结果; 在接种本品后使用 VRC 收集每剂接种后第 1~31 天的安全性数据并进行评估。与境外临床试验观察到的安全性特征相比, 本研究中观察到新增或发生率更高的不良反应如下:

##### 全身不良反应 (每剂接种后第 1~31 天)

十分常见: 发热

偶见: 牙疼、下腹痛、便秘、口腔溃疡、月经量过少、月经不调、月经不规律、过敏性皮炎、冷汗、出汗不良性湿疹

##### 接种部位不良反应 (每剂接种后第 1~31 天)

常见: 硬结

以上大部分不良反应程度为轻至中度, 且短期内可自行缓解。

#### (三) 境内外上市后使用经验

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, 因此无法准确地估计其发生频率或确定其与疫苗接种之间的因果关系。

本品的安全性与四价 HPV 疫苗类似。由于四价 HPV 疫苗和本品在成份上有相同之处，都含有四种 HPV 共有型别的 L1 蛋白，因此本品与四价 HPV 疫苗上市后的不良事件可相互参考。

#### 九价 HPV 疫苗

除了在临床研究中报告的不良反应外，还在本品批准后使用过程中自发报告了以下不良事件：

各类神经系统疾病：晕厥（有时伴有强直-阵挛性发作）

#### 四价 HPV 疫苗

除上述本品上市后不良事件外，四价 HPV 疫苗批准使用过程中还自发报告了以下不良事件：

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

免疫系统疾病：超敏反应（包括速发过敏反应和类速发过敏反应）、支气管痉挛

各类神经系统疾病：急性播散性脑脊髓炎（ADEM）、格林巴利综合征



#### 【禁忌】

1. 对本品或四价 HPV 疫苗的活性成份或任何辅料成份有超敏反应者禁用。
2. 注射本品或四价 HPV 疫苗后有超敏反应症状者，不应再次接种本品。

#### 【注意事项】

1. 接种本品不能取代常规宫颈癌筛查，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. 接种本品前医疗人员应询问和查看受种者的病史（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，评估接种本品的获益与风险。本品不推荐用于本说明书【接种对象】以外人群。
3. 与所有注射性疫苗一样，需备好适当的医疗应急处理措施和监测手段，以保证及时处置在接种本品后发生罕见的超敏反应。
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，建议接种本品后留观至少 15 分钟或按接种规范要求。

据报道，接种本品后可能会出现与强直-阵挛性发作和其他癫痫样发作有关的晕

厥。强直-阵挛性发作有关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品。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. 本品严禁静脉或皮内注射。尚无本品皮下接种的临床数据。
7. 血小板减少症患者及任何凝血功能障碍患者接种本品需谨慎，因为此类人群肌肉接种后可能会引起出血。
8. 与任何疫苗一样，无法确保本品对所有接种者均产生保护作用。
9. 本品仅用于预防用途，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。目前尚未证实本品对已感染疫苗所含 HPV 型别的人群有预防疾病的效果。
10. 本品不能预防所有高危型 HPV 感染所致病变。尚未证实本品能预防疫苗不包含的 HPV 型别感染导致的病变以及非 HPV 引起的疾病。
11. 本品在无症状 HIV 感染者中使用的数据有限；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品可能无法诱导充分的免疫应答。与免疫抑制药物（全身性多剂量的类固醇、抗代谢药、烷化剂、细胞毒性药物）同时使用可能不会产生最佳的主动免疫应答。
12. 目前尚未完全确定本品的保护时限。在研究 V503-001 的长期扩展研究（V503-021）中，抗体持久性在接种 3 剂之后长达 5 年；对高度宫颈病变的保护效力在接种 3 剂之后长达 9.5 年（中位数 6.3 年）。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 妊娠

目前尚未进行研究评估本品对妊娠期妇女的影响。在妊娠妇女中收集到的有限数据（包括妊娠登记资料、流行病学研究和临床试验期间的意外妊娠）尚不足以判断接种本品后是否导致发生不良妊娠（包括自然流产）的风险。妊娠期间应避免接种本品。若女性已经或准备妊娠，建议推迟或中断接种，妊娠期结束后再进行接种。

动物实验中没有发现接种本品对生殖、妊娠、胚胎/胎仔发育、分娩或出生后发育造成直接或间接的不良影响。因动物生殖实验并不能完全预测人体的反应，故在本品接种期间应避免妊娠。

#### 哺乳期妇女

在临床试验中，尚未观察本品诱导的抗体经母乳分泌情况。由于许多药物可经母乳分泌，因此哺乳期妇女应慎用。

#### 【药物相互作用】

1. 接种本品前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品。
2. 尚无临床证据显示使用镇痛药、抗炎药、抗生素和维生素制剂以及激素类避孕药会影响本品的预防效果。在全球研究中，7,269 名女性（16~26 岁）中有 60.2% 在接种疫苗期间使用了激素类避孕药。使用激素类避孕药并未影响针对本品的型特异性免疫应答。
3. 由于缺乏配伍禁忌研究，因此本品禁止与其他医药产品混合注射。
4. 境内尚未开展本品与其他疫苗联合接种的临床研究，暂不推荐本品与其他疫苗同时接种。
5. 目前尚无临床数据支持本品与其他 HPV 疫苗互换使用。如果完成 3 剂四价 HPV 疫苗接种后拟接种本品，则至少间隔 12 个月后才能开始接种本品，且接种剂次为 3 剂。

#### 【药物过量】

尚无本品接种超过推荐剂量的报告。

#### 【临床试验】

##### （一）境外临床研究

境外 6 项 III 期临床研究（表 1），在 9~45 岁女性人群中评价了接种 3 剂本品的保护效力、免疫原性、长期保护效果和抗体持久性。



表 1. 在 9~45 女性人群中评价本品保护效力和免疫原性的境外临床研究

研究 [方案号]	研究设计和随访时间 <sup>§</sup>	女性受试者	
		N	年龄 (岁)
研究 1 [P001]	多中心、随机、双盲、以四价 HPV 疫苗作为对照、剂量探索的保护效力、免疫原性和安全性研究 保护效力：第 3 剂之后 67 个月（中位随访时间：43 个月） 免疫持久性：第 3 剂之后 60 个月	总数：14,215 本品：7,106 四价 HPV 疫苗：7,109	16~26
研究 2 [P002]	多中心、免疫原性、安全性和批间一致性研究 免疫原性：第 3 剂之后 1 个月 免疫持久性：第 3 剂之后 120 个月 长期保护效果：第 3 剂之后 10 年	总数：2,405 9~15 岁，本品：1,935 16~26 岁，本品：470	9~26
研究 3 [P006]	在既往接种过四价 HPV 疫苗的女性人群中再接种本品的随机、双盲、安慰剂对照的安全性和免疫原性研究 免疫原性：第 3 剂之后 1 个月	总数：924 本品：618 安慰剂：306	12~26
研究 4 [P009]	随机、双盲、以四价 HPV 疫苗作为对照的免疫原性和安全性研究 免疫原性：第 3 剂之后 1 个月	总数：600 本品：300 四价 HPV 疫苗：300	9~15
研究 5 [P021] <sup>*</sup>	本研究为研究 1 的长期随访研究，在研究 1 主体研究阶段结束后再随访 10 年，以评价本品的保护效果、免疫原性和安全性 长期保护效果：第 3 剂之后 14 年	总数：4,065 本品：2,029 四价 HPV 疫苗：2,036	16~26 (主体研究入组时年龄)
研究 6 [P004]	开放性免疫原性和安全性研究 免疫原性：第 3 剂之后 1 个月	总数：1,212 本品：1,212	16~45

N=每个研究中随机入组的女性受试者数量。

<sup>\*</sup>该方案号 (021) 与主体研究的方案号 (001) 不同，目的是为了建立一个新的、独立的临床数据库。

<sup>§</sup>除 V503-021 研究正在进行中之外，其他均为实际随访时间。

### 1. 本品对 HPV 6、11、16 和 18 型的保护效力

四价 HPV 疫苗已获得在 9~45 岁女性人群中对 HPV 6、11、16 和 18 型的保护效力和/或保护效果数据。在 4 项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期和 III 期临床研究 (N=20,541) 中验证了四价 HPV 疫苗在 16~26 岁女性人群中预防 HPV 6、11、16 和 18 型相关疾病的保护效力，结果显示四价 HPV 疫苗对 HPV 16 和 18 相关的 CIN2/3、AIS 或宫颈癌的保护效力为 98.2% (95%CI: 93.5, 99.8)，对 HPV 6、11、16 和 18 相关的 CIN1/2/3 或 AIS 的保护效力为 96.0% (95%CI: 92.3, 98.2)。在 1 项长期扩展研究中，2,536 名接种过四价 HPV 疫

苗的 16~23 岁的女性接受了长期随访。在符合方案保护效力 (PPE) 人群中, 第 3 剂接种后长达约 14 年的随访期内 (中位随访时间: 11.9 年) 未发现 HPV 16 和 18 相关的 CIN2/3、AIS、宫颈癌、外阴癌或阴道癌。

1 项在 3,253 名 27~45 岁女性人群中开展的四价 HPV 疫苗保护效力研究证实, 在 PPE 人群中四价 HPV 疫苗对 HPV 6、11、16 和 18 相关的持续感染、生殖器疣、外阴上皮内瘤变 (VIN) 1/2/3、阴道上皮内瘤变 (VaIN) 1/2/3、CIN1/2/3、AIS 或宫颈癌的保护效力为 87.7% (95%CI: 75.4, 94.6)。在该研究的长期随访阶段, 在主体阶段接种四价 HPV 疫苗的 600 名哥伦比亚受试者接受了长期随访。在 PPE 人群中, 第 3 剂接种后长达 10.1 年的随访期内 (中位随访时间: 8.9 年) 未发现 HPV 6、11、16 和 18 相关的 CIN1/2/3、AIS、宫颈癌或生殖器疣。

此外, 在 1 项长期扩展研究中, 证实了四价 HPV 疫苗在 9~15 岁女性人群中对 HPV 6、11、16 和 18 相关疾病的保护效果。在符合方案保护效力 (PPE) 人群中, 369 名女性在第 3 剂接种后长达 10.7 年的随访期内 (中位随访时间: 10.0 年) 未发现 HPV6、11、16 和 18 相关的 CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、宫颈癌、外阴癌、阴道癌或生殖器疣。

在研究 1 的 16~26 岁女性和研究 4 的 9~15 岁女性中比较了本品和四价 HPV 疫苗的免疫原性, 对符合方案免疫原性 (PPI) 人群的第 7 个月血清学结果进行分析, 比较接种本品和四价 HPV 疫苗的受试者中 HPV 6、11、16 和 18 型 cLIA 抗体的几何平均浓度 (GMC)。结果显示, 本品诱导的 HPV 6、11、16 和 18 型 cLIA 抗体的免疫应答非劣效于四价 HPV 疫苗 (表 2)。通过与四价 HPV 疫苗的免疫原性比较, 从而推断本品对 HPV 6、11、16 和 18 型相关的持续感染和疾病的保护效力。

表 2. 9~26 岁女性在符合方案免疫原性人群 (PPI) 中比较

本品和四价 HPV 疫苗对 HPV 6、11、16 和 18 型的 cLIA 抗体应答 (研究 1 和 4)

抗体/人群	本品			四价 HPV 疫苗			本品/ 四价 HPV 疫苗	
	N (n)	% 阳转率 (95% CI)	GMC (95% CI) mMU/mL	N (n)	% 阳转率 (95% CI)	GMC (95% CI) mMU/mL	GMC 比值	(95% CI)
<b>抗-HPV 6</b>								
9~15 岁女性	300 (273)	100 (98.7, 100)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)

16~26 岁女性	6,792 (3,993)	99.8 (99.6, 99.9)	893.1 (871.7, 915.1)	6,795 (3,975)	99.8 (99.7, 99.9)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) <sup>‡</sup>
<b>抗-HPV 11</b>								
9~15 岁女性	300 (273)	100 (98.7, 100)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
16~26 岁女性	6,792 (3,995)	100 (99.9, 100)	666.3 (649.6, 683.4)	6,795 (3,982)	99.9 (99.8, 100)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) <sup>‡</sup>
<b>抗-HPV 16</b>								
9~15 岁女性	300 (276)	100 (98.7, 100)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	100 (98.6, 100)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	6,792 (4,032)	100 (99.9, 100)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6,795 (4,062)	100 (99.8, 100)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) <sup>‡</sup>
<b>抗-HPV 18</b>								
9~15 岁女性	300 (276)	100 (98.7, 100)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	100 (98.6, 100)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	6,792 (4,539)	99.8 (99.7, 99.9)	804.6 (782.7, 827.1)	6,795 (4,541)	99.7 (99.5, 99.8)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) <sup>‡</sup>

\*PPI 人群包括在预先设定的时间内接种了所有 3 剂疫苗、没有严重偏离研究方案、在预先设定的时间内提供了第 7 个月样本、在入组第 1 天分析的 HPV 型别呈血清学阴性、入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月（第 7 个月）对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性（仅适用于 16~26 岁女性）的受试者。

<sup>‡</sup>P 值 < 0.001。

抗-HPV 6、11、16 和 18 cLIA 抗体的阳性界值分别为 30、16、20 和 24 mMU/mL。

N=随机入组并接种至少 1 剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。

cLIA=竞争性 Luminex 免疫分析法；CI=置信区间；GMC=几何平均浓度；mMU=毫微克单位。

## 2. 本品对 HPV 31、33、45、52 和 58 型的保护效力

### (1) 汇总数据

在 1 项随机、双盲、以四价 HPV 疫苗作为对照的临床研究（研究 1）中评价了本品在 16~26 岁女性中的保护效力。受试者随访至第 3 剂接种后 67 个月，中位随访时间是第 3 剂接种后 43 个月。结果显示了本品对于预防 HPV 31、33、45、52、58 型相关的持续感染和疾病的保护效力（表 3）。本品也降低了 HPV 31、33、45、52、58 型相关的宫颈细胞学异常、宫颈和外生殖器活检及确定性治疗的发生率（表 3）。

表 3. 本品在 16~26 岁女性 PPE<sup>‡</sup>人群中对 HPV 31、33、45、52、58 的保护效力（研究 1）

疾病终点	本品 N=7,099		四价 HPV 疫苗 N=7,105		%保护效力** (95% CI)
	n	病例数 <sup>a</sup>	n	病例数 <sup>a</sup>	
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 CIN2/3、AIS 或宫颈癌 <sup>a</sup>	5,949	1	5,943	35	97.1 (83.5, 99.9)

HPV 31、33、45、52、58 型相关的 6 个月持续感染 <sup>§</sup>	5,941	41	5,955	946	96.0 (94.6, 97.1)
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 12 个月持续感染 <sup>¶</sup>	5,941	23	5,955	657	96.7 (95.1, 97.9)
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 宫颈细胞学异常 <sup>#</sup>	5,883	37	5,882	506	92.9 (90.2, 95.1)
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 CIN1	5,949	1	5,943	87	98.9 (94.1, 99.9)
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 CIN2	5,949	1	5,943	32	96.9 (81.5, 99.8)
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 CIN3	5,949	0	5,943	7	100 (99.4, 100)
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 宫颈活检	6,013	6	6,014	253	97.7 (95.1, 99.0)
HPV 31、33、45、52、58 型相关的 宫颈确定性治疗 <sup>†</sup>	6,013	4	6,014	41	90.2 (75.0, 96.8)

<sup>§</sup>PPE 人群包括符合下列条件的受试者：在入组后 1 年内完成所有 3 剂接种，没有严重偏离试验方案、在试验入组第 1 天分析的 HPV 型别呈血清学阴性并且试验入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月（第 7 个月）对同一 HPV 型别 PCR 检测持续阴性的受试者，3 剂接种后 1 个月开始评价保护效力。

<sup>¶</sup>在该 PPE 人群中未发现宫颈癌病例。

<sup>#</sup>相隔 6 个月（±1 月）的连续 2 次或 2 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

<sup>¶</sup>相隔 6 个月（±1 月）的连续 3 次或 3 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

<sup>#</sup>巴氏检查为 ASC-US（意义不明的不典型鳞状上皮细胞）且高危 HPV 阳性和更严重的病变。

<sup>†</sup>宫颈环形电切术 (LEEP) 或锥形切除术。

<sup>\*</sup>第 7 个月后有至少一次随访结果的受试者人数。

<sup>\*\*</sup>受试者第 3 剂接种后随访长达 67 个月 (中位随访时间：第 3 剂接种后 43 个月)。

N=随机入组并接种至少 1 剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。

AIS=宫颈原位腺癌；CI=置信区间。

## (2) 东亚人群数据

在研究 1 中分析了来自中国香港/中国台湾、韩国、日本共 20 个研究中心的 1,252 名 16~26 岁东亚女性。同时对中国香港和中国台湾两个地区的受试者进行了合并分析。在 PPE 人群中，本品在 16~26 岁东亚女性中对 HPV 31、33、45、52、58 型相关的持续感染和疾病的保护效力见表 4。

表 4. 本品在 16~26 岁东亚女性 PPE<sup>‡</sup>人群中对 HPV 31、33、45、52、58 型的保护效力 (研究 1)

疾病终点	本品 N=626		四价 HPV 疫苗 N=626		% 保护效力 (95% CI)
	n	病例数	n	病例数	
HPV 31、33、45、52、58 相关的 6 个月持续感染 <sup>‡</sup>	527	2	530	48	96.1 (85.9, 99.3)
中国香港和中国台湾	291	0	300	17	100 (78.2, 100)
日本	112	2	117	20	90.4 (62.4, 98.4)
韩国	124	0	113	11	100 (71.2, 100)
HPV 31、33、45、52、58 相关的 12 个月持续感染 <sup>‡</sup>	527	2	530	35	94.6 (79.1, 99.1)
中国香港和中国台湾	291	0	300	12	100 (70.1, 100)
日本	112	2	117	16	87.9 (53.3, 98.0)
韩国	124	0	113	7	100 (46.9, 100)
HPV 31、33、45、52、58 相关的宫颈细胞学异常 <sup>‡</sup>	524	1	525	19	94.9 (70.8, 99.7)
中国香港和中国台湾	290	0	300	7	100 (39.4, 100)
日本	110	1	114	6	83.0 (<0, 99.3)
韩国	124	0	111	6	100 (41.2, 100)
HPV 31、33、45、52、58 相关的 CIN1、CIN2/3、AIS 或宫颈癌 <sup>‡</sup>	529	0	528	6	100 (33.5, 100)
HPV 31、33、45、52、58 相关的 CIN1	529	0	528	5	100 (1.1, 100)
HPV 31、33、45、52、58 相关的 CIN2/3、AIS 或宫颈癌	529	0	528	1	100 (<0, 100)

<sup>‡</sup>PPE 人群包括符合下列条件的受试者：在入组后 1 年内完成所有 3 剂接种，没有严重偏离试验方案、在试验入组第 1 天分析的 HPV 型别呈血清学阴性并且试验入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月（第 7 个月）对同一 HPV 型别 PCR 检测持续阴性的受试者，3 剂接种后 1 个月开始评价保护效力。

<sup>‡</sup>相隔 6 个月（±1 月）的连续 2 次或 2 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

<sup>‡</sup>相隔 6 个月（±1 月）的连续 3 次或 3 次以上访视采集的标本中发现持续感染。

<sup>‡</sup>巴氏检查为 ASC-US（意义不明的不典型鳞状上皮细胞）且高危 HPV 阳性或更严重的病变。

<sup>‡</sup>在该 PPE 人群中未发现宫颈癌病例。

N=随机入组并接种至少 1 剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。

AIS=宫颈原位腺癌；CI=置信区间。

### 3. 长期保护效果

参与本品临床研究的部分受试者参加了为期 10~14 年的随访，以评价疫苗的长期安全性、免疫原性和对 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型相关疾病的保护效果。

在研究 1 和研究 2 的长期扩展研究中，通过 PPE 人群观察到了疫苗的保护效果。PPE 人群包括：在入组后 1 年内完成所有 3 剂接种、没有严重偏离试验方案、在试验入组第 1

天分析的 HPV 型别呈血清学阴性、试验入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月对同一 HPV 型别 PCR 检测持续阴性（仅适用于 16~26 岁）的受试者。

在研究 1 的长期扩展研究（研究 5）中，在入组年龄为 16~26 岁的女性人群中（n=1,797），随访至第 3 剂之后长达 9.5 年（中位随访时间：6.3 年），未发现 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 相关的 CIN1/2/3、AIS、宫颈癌、外阴癌或阴道癌病例。

在研究 2 的长期扩展研究中，在入组年龄为 9~15 岁的女性人群中（n=872），随访至第 3 剂之后 11.0 年（中位随访时间：10.0 年），未发现 CIN2/3、VIN2/3、VaIN2/3、AIS、宫颈癌、外阴癌、阴道癌或生殖器疣病例。

#### 4. 免疫原性

一般认为，本品的保护效力是通过诱导体液免疫来介导的。由于本品尚未确定具有保护作用的最低抗-HPV 抗体滴度，在临床研究中，采用自行建立的多重检测方法即竞争性 Luminex 免疫分析法（cLIA）检测 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及 58 型中和抗体应答。本品的免疫原性评价指标包括（1）HPV 相应抗体呈血清学阳性的受试者比例，以及（2）几何平均浓度（GMC）。

##### 4.1 9~26 岁女性

###### （1）汇总数据

在 9~26 岁女性人群中开展的 5 项临床研究的结果显示，本品在第 7 个月可以诱导 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及 58 型的免疫应答（表 5）。在汇总分析中，接种本品的不同年龄组女性第 7 个月时 9 种疫苗 HPV 型别的 cLIA 抗体血清阳转率在 99.6%~100%之间。9~15 岁女性的 cLIA 抗体 GMC 高于 16~26 岁女性的 cLIA 抗体 GMC。研究 2 证明了本品在 9~15 岁女性中诱导的 9 种疫苗 HPV 型别 cLIA 抗体的 GMC 和血清阳转率均非劣效于 16~26 岁女性。通过与 16~26 岁女性的免疫原性比较，从而推断本品在 9~15 岁女性中预防 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及 58 型相关的持续感染和疾病的保护效力。

表 5. 在 PPI\* 人群中第 7 个月抗-HPV cLIA 抗体应答 (研究 1、2、4 和另 2 项研究\*\*)

人群	N	n	血清阳转率 (95% CI)	GMC (95% CI) mMU/mL
<b>抗-HPV 6</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,349	99.7 (99.4, 99.9)	1744.6 (1684.7, 1806.7)
16~26 岁女性	7,260	4,321	99.8 (99.6, 99.9)	893.7 (873.5, 914.3)
<b>抗-HPV 11</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,350	99.9 (99.7, 100)	1289.7 (1244.3, 1336.8)
16~26 岁女性	7,260	4,327	100 (99.9, 100)	669.3 (653.6, 685.4)
<b>抗-HPV 16</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,405	99.9 (99.7, 100)	7159.9 (6919.7, 7408.5)
16~26 岁女性	7,260	4,361	100 (99.9, 100)	3159.0 (3088.6, 3231.1)
<b>抗-HPV 18</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,420	99.9 (99.6, 100)	2085.5 (2002.2, 2172.3)
16~26 岁女性	7,260	4,884	99.8 (99.7, 99.9)	1809.9 (789.2, 831.1)
<b>抗-HPV 31</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,397	100 (99.8, 100)	1883.3 (1811.3, 1958.1)
16~26 岁女性	7,260	4,806	99.8 (99.6, 99.9)	664.8 (647.4, 682.6)
<b>抗-HPV 33</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,418	99.9 (99.7, 100)	960.6 (927.5, 994.9)
16~26 岁女性	7,260	5,056	99.7 (99.5, 99.8)	419.2 (409.6, 429.1)
<b>抗-HPV 45</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,430	99.8 (99.6, 100)	728.7 (697.6, 761.2)
16~26 岁女性	7,260	5,160	99.6 (99.4, 99.7)	254.1 (247.0, 261.5)
<b>抗-HPV 52</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,426	99.9 (99.7, 100)	978.2 (942.8, 1015.0)
16~26 岁女性	7,260	4,792	99.8 (99.6, 99.9)	382.4 (373.0, 392.0)
<b>抗-HPV 58</b>				
9~15 岁女性	2,805	2,397	99.9 (99.7, 100)	1306.0 (1259.8, 1354.0)
16~26 岁女性	7,260	4,818	99.8 (99.6, 99.9)	489.2 (477.5, 501.2)

\*PPI 人群包括在预先设定的时间内接种了所有 3 剂疫苗、没有严重偏离研究方案、在预先设定的时间内提供了第 7 个月样本、在入组第 1 天分析的 HPV 型别呈血清学阴性、入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月 (第 7 个月) 对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性 (仅适用于 16~26 岁女性) 的受试者。

\*\*另两项研究指的是 V503-005 (与 Menactra™ 和 Adacel™ 同时接种的免疫原性和耐受性研究, 女性 N=621) 和 V503-007 (与 REPEVAX™ 同时接种的免疫原性和耐受性研究, 女性 N=528)。

抗-HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 cLIA 抗体的阳性界值分别为 20、16、20、24、10、8、8、8 和 8 mMU/mL。

N=随机入组并接种至少 1 剂疫苗的受试者人数; n=纳入分析的受试者人数。

一  
品  
降

cLIA=竞争性Luminex免疫分析法；CI=置信区间；GMC=几何平均浓度；mMU=毫默克单位

## (2) 东亚人群数据

在研究 2 中分析了来自中国台湾 (N=109) 和韩国 (N=89) 的 9~15 岁女性，并与来自研究 1 的 16~26 岁的中国香港/中国台湾和韩国女性进行免疫原性比较，如表 6。





表 6. 东亚受试者和全球受试者第 7 个月抗-HPV cLIA 抗体 GMC 和血清阳转率的比较 (PPI+人群) (研究 1 和 2)

检测方法 (cLIA)	研究 2: 本品 (9-15 岁女性)						研究 1: 本品 (16-26 岁女性)					
	中国台湾 (N=109)		韩国 (N=89)		合计 (N=198)		中国香港/中国台湾 (N=313)		韩国 (N=153)		全球总人群 (N=6,792)	
	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL	n	GMC (95%CI) mMU/mL
HPV 6	104	1304.0 (1098.1,1548.5)	82	2047.2 (1728.9,2424.2)	186	1590.9 (1404.2,1802.4)	229	734.6 (660.0, 817.7)	94	820.1 (684.3, 982.8)	3,993	893.1 (871.7, 915.1)
HPV 11	104	957.7 (822.9,1114.5)	82	1407.0 (1188.6,1665.6)	186	1134.7 (1011.3,1273.1)	230	496.5 (443.1, 556.2)	94	613.0 (518.3, 724.9)	3,995	666.3 (649.6, 683.4)
HPV 16	105	5738.9 (4994.4,6594.4)	83	7402.9 (6293.1,8708.3)	188	6423.6 (5774.3,7141.5)	237	2654.6 (2394.3, 2,943.1)	103	2641.6 (2323.3, 3003.7)	4,032	3,131.1 (3,057.1, 3,206.9)
HPV 18	107	1698.2 (1448.4,1991.2)	82	2302.9 (1917.9,2765.3)	189	1938.2 (1717.4,2187.3)	245	790.6 (698.5, 894.7)	109	634.9 (531.0, 759.1)	4,539	804.6 (782.7, 827.1)
HPV 31	106	1641.0 (1404.6,1917.2)	81	2113.7 (1773.7,2518.7)	187	1831.1 (1629.4,2057.8)	247	607.4 (524.1, 703.9)	113	553.9 (455.4, 673.8)	4,466	658.4 (636.7, 680.9)
HPV 33	107	813.3 (698.3,947.2)	83	945.2 (793.0,1126.6)	190	868.5 (774.5,973.9)	245	383.5 (339.2, 433.6)	112	337.2 (297.1, 382.6)	4,702	415.9 (405.6, 426.4)
HPV 45	107	733.4 (603.2,891.8)	83	841.5 (680.9,1039.9)	190	778.8 (675.1,898.3)	250	234.6 (206.7, 266.2)	114	213.8 (183.0, 249.6)	4,792	252.8 (246.2, 259.6)
HPV 52	106	816.5 (689.3,967.2)	83	963.1 (806.3,1150.4)	189	877.9 (776.8,992.2)	231	313.4 (279.0, 352.1)	100	310.5 (262.0, 368.0)	4,455	379.7 (371.6, 388.0)
HPV 58	107	1160.7 (993.7,1355.8)	83	1417.7 (1195.0,1682.0)	190	1266.7 (1129.2,1420.9)	236	487.2 (429.4, 552.8)	104	420.1 (367.3, 488.5)	4,486	482.5 (469.9, 495.3)
检测方法 (cLIA)	m	血清阳转率 (95% CI), %	m	血清阳转率 (95% CI), %	m	血清阳转率 (95% CI), %	m	血清阳转率 (95% CI), %	m	血清阳转率 (95% CI), %	m	血清阳转率 (95% CI), %
HPV 6	103	99.0 (94.8,100)	82	100 (95.6,100)	185	99.5 (97.0,100)	227	99.1 (96.9, 99.9)	92	97.9 (92.5, 99.7)	3,985	99.8 (99.6, 99.9)
HPV 11	104	100 (96.5,100)	82	100 (95.6,100)	186	100 (98.0,100)	229	99.6 (97.6, 100)	94	100 (96.2, 100)	3,994	100 (99.9, 100)
HPV 16	105	100 (96.5,100)	83	100 (95.7,100)	188	100 (98.1,100)	237	100 (98.5, 100)	103	100 (96.5, 100)	4,031	100 (99.9, 100)
HPV 18	107	100 (96.6,100)	82	100 (95.6,100)	189	100 (98.1,100)	244	99.6 (97.7, 100)	108	99.1 (95.0, 100)	4,532	99.8 (99.7, 99.9)
HPV 31	106	100 (96.6,100)	81	100 (95.5,100)	187	100 (98.0,100)	245	99.2 (97.1, 99.9)	112	99.1 (95.2, 100)	4,457	99.8 (99.6, 99.9)
HPV 33	107	100 (96.6,100)	83	100 (95.7,100)	190	100 (98.1,100)	242	98.8 (96.5, 99.7)	112	100 (96.8, 100)	4,689	99.7 (99.5, 99.9)
HPV 45	107	100 (96.6,100)	83	100 (95.7,100)	190	100 (98.1,100)	246	98.4 (96.0, 99.6)	113	99.1 (95.2, 100)	4,773	99.6 (99.4, 99.8)
HPV 52	106	100 (96.6,100)	83	100 (95.7,100)	189	100 (98.1,100)	229	99.1 (96.9, 99.9)	100	100 (96.4, 100)	4,446	99.8 (99.6, 99.9)
HPV 58	107	100 (96.6,100)	83	100 (95.7,100)	190	100 (98.1,100)	234	99.2 (97.0, 99.9)	104	100 (96.5, 100)	4,476	99.8 (99.6, 99.9)

• PPI 人群包括在预先设定的时间内接种了所有 3 剂疫苗。没有严重增高研究方案。在预设设定的时间内提供了第 7 个月样本。在入组第 1 天分析的 HPV 型别呈血清学阴性。入组第 1 天至第 3 剂疫苗接种后 1 个月 (第 7 个月) 对同一 HPV 型别保持 PCR 阴性 (仅适用于 16~26 岁女性) 的受试者。  
血清阳转率指通过 cLIA 方法检测的抗-HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 抗体滴度大于等于 30、16、20、24、10、8、5、8、8 mMU/ml 的受试者比例。  
N=随机入组并接种至少一剂疫苗的受试者人数; n=纳入分析的受试者人数; m=血清抗体阳转的受试者人数。



eLIA-竞争性Luminex免疫分析法; CI=置信区间; GMC=几何平均浓度; mIU=毫国际单位

## 4.2 16~45 岁女性

研究 6 的数据显示, 本品在 27~45 岁女性中诱导的第 7 个月抗-HPV 16、18、31、33、45、52 和 58 型 cLIA 抗体 GMC 非劣效于 16~26 岁女性, GMC 比值为 0.66~0.73。在事后分析中, HPV 6 和 11 型别的 cLIA 抗体 GMC 也达到了非劣效标准, GMC 比值分别为 0.81 和 0.76。此外, 本品在 27~45 岁女性中诱导的第 7 个月 9 种疫苗 HPV 型别的 cLIA 抗体血清阳转率均超过 99%。通过与 16~26 岁女性的免疫原性比较, 从而推断本品在 27~45 岁女性中预防 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及 58 型相关的持续感染和疾病的保护效力。

表 7. 在 PPI\* 人群中比较 27~45 岁女性和 16~26 岁女性人群中的抗-HPV cLIA 抗体应答

人群	N	n	GMC mMU/mL	GMC 比值相较于 16~26 岁女性 (95% CI) <sup>†</sup>
<b>抗-HPV 6</b>				
27~45 岁女性	640	448	638.4	0.81 (0.73, 0.90)
16~26 岁女性	570	421	787.8	-
<b>抗-HPV 11</b>				
27~45 岁女性	640	448	453.5	0.76 (0.69, 0.83)
16~26 岁女性	570	421	598.7	-
<b>抗-HPV 16</b>				
27~45 岁女性	640	448	2147.5	0.70 (0.63, 0.77) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	570	436	3075.8	-
<b>抗-HPV 18</b>				
27~45 岁女性	640	471	532.1	0.71 (0.64, 0.80) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	570	421	744.5	-
<b>抗-HPV 31</b>				
27~45 岁女性	640	488	395.7	0.66 (0.60, 0.74) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	570	447	596.1	-
<b>抗-HPV 33</b>				
27~45 岁女性	640	493	259.0	0.73 (0.67, 0.80) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	570	457	354.5	-
<b>抗-HPV 45</b>				
27~45 岁女性	640	515	145.6	0.68 (0.60, 0.76) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	570	470	214.9	-
<b>抗-HPV 52</b>				
27~45 岁女性	640	496	244.7	0.71 (0.64, 0.78) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	570	456	346.5	-
<b>抗-HPV 58</b>				
27~45 岁女性	640	478	296.4	0.69 (0.63, 0.76) <sup>‡</sup>
16~26 岁女性	570	451	428.0	-

\* PPI 人群包含在规定的时间内接种完 3 剂疫苗, 没有严重偏离试验方案, 满足第 6 个月与第 7 个月访视的时间间隔, 且在第 1 剂疫苗接种前分析的 HPV 型别呈血清学阴性的受试者。该数据来自 V503-004 研究。

<sup>†</sup>非劣效统计学标准为 GMC 比值的 95% CI 下限大于 0.50。

<sup>‡</sup>p 值 <0.001。

N=入组相应年龄组并接种至少 1 剂疫苗的受试者人数; n=纳入分析的受试者人数。

cLIA=竞争性 Luminex 免疫分析法; CI=置信区间; GMC=几何平均浓度; mMU=毫默克单位。

### 4.3 既往接种四价 HPV 疫苗女性再接种本品

研究 3 评估了既往接种过四价 HPV 疫苗的女性（12~26 岁）接种本品的免疫原性。开始接种 3 剂本品的时间与第 3 剂四价 HPV 疫苗接种时间至少间隔 12 个月（时间间隔大约为 12 至 36 个月）。

接种本品的受试者第 7 个月的 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及 58 型 cLIA 抗体阳性率为 98.3%~100%。与未接种过四价 HPV 疫苗的人群相比，接种过四价 HPV 疫苗的受试者接种本品后产生的 HPV 6、11、16 及 18 型 cLIA 抗体 GMC 相对较高，而 HPV 31、33、45、52 及 58 型 cLIA 抗体 GMC 相对较低。尚不明确相关临床意义。

### 4.4 抗体持久性

研究 1 和研究 2 亚组人群中已阶段性完成本品全程免疫后的抗体持久性研究，整体研究计划随访 10 年。

在 16~26 岁的女性人群中（研究 1），免疫持久性在研究结束时至少达 5 年；77.5%~100% 受试者不同型别的 cLIA 抗体仍然维持阳性。

在 9~15 岁的男性和女性人群中（研究 2），免疫持久性达 10 年；81.3%~97.7% 的受试者不同型别的 cLIA 抗体仍然维持阳性。

本品和四价 HPV 疫苗在接种 3.5 年后，抗-HPV 6、11、16、18 型 cLIA 抗体的 GMC 基本相当。

#### （二）境内临床研究

##### 1. 本品对 HPV 6、11、16 和 18 型的保护效力

在境内开展的 1 项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究（V501-041，N=3,006）中验证了四价 HPV 疫苗在 20~45 岁中国女性人群中预防 HPV 6、11、16 和 18 型相关疾病的保护效力，结果显示随访至第 78 个月时四价 HPV 疫苗对 HPV16 和 18 型相关的 CIN2/3、AIS 或宫颈癌的保护效力为 100%（95%CI：32.3，100），对 HPV6、11、16 和 18 相关的 CIN1/2/3、AIS 或宫颈癌的保护效

力为 100% (95%CI : 70.9 , 100 )。境外研究通过与四价 HPV 疫苗的免疫原性比较，从而推断本品对 HPV 6、11、16 和 18 型相关的持续感染和疾病的保护效力 (表 2)。

## 2. 免疫原性

在境内开展的III期免疫原性和安全性临床研究 (V503-024) 中，评价了本品在中国女性中的免疫原性。该研究共入组 1,990 名 9~45 岁女性受试者。该研究将本品在 9~19 岁女性和 27~45 岁女性人群中诱导的免疫应答分别与 20~26 岁女性进行了比较。

通过 cLIA 检测分析 9~19 岁、20~26 岁和 27~45 岁年龄组受试者的 HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型 cLIA 抗体 GMC 和血清阳转率。研究目的是在 PPI 人群中证明本品在 9~19 岁、27~45 岁女性中诱导的第 3 剂疫苗接种后 1 个月的 cLIA 抗体 GMC 及血清阳转率非劣效于 20~26 岁女性。

在第 3 剂疫苗接种后 1 个月，本品在 9~19 岁、27~45 岁女性中诱导的 cLIA 抗体 GMC 和血清阳转率均非劣效于 20~26 岁女性 (表 8)。

表 8. 本品在 9~45 岁中国女性中第 3 剂接种后 1 个月的抗-HPV cLIA 抗体应答数据汇总 (V503-024, PPI 人群\*)

人群	N	n	GMC (95% CI) mMU/mL	GMC 比值 相对于 20~26 岁女性 (CI) <sup>§</sup>	血清阳转率 (%) (95% CI) <sup>&amp;</sup>	血清阳转率 (%) 差值 相对于 20~26 岁女性 (97.5% CI) <sup>#</sup>
<b>抗-HPV 6</b>						
9~19岁女性	688	640	1129.7 (1069.8, 1193.0)	1.31 (1.20,1.43)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (-0.8, 0.9)
20~26岁女性	650	567	861.7 (817.5, 908.4)	-	100.0 (99.4, 100.0)	-
27~45岁女性	650	517	784.1 (738.9, 832.1)	0.91 (0.84,0.98)	100.0 (99.3, 100.0)	0.0 (-1.0, 0.9)
<b>抗-HPV 11</b>						
9~19岁女性	688	640	926.7 (876.4, 979.8)	1.32 (1.20,1.45)	100.0 (99.4, 100.0)	0.0 (-0.8, 0.9)
20~26岁女性	650	567	702.6 (662.7, 744.9)	-	100.0 (99.4, 100.0)	-



人群	N	n	GMC (95% CI) mMU/mL	GMC 比值 相对于 20-26 岁女性 (CI) <sup>†‡</sup>	血清阳转率 (%) (95% CI) <sup>§</sup>	血清阳转率 (%) 差值 相对于 20-26 岁女性 (97.5% CI) <sup>¶</sup>
20-26岁女性	650	580	535.9 (503.2, 570.8)	-	100.0 (99.4, 100.0)	-
27-45岁女性	650	534	435.2 (408.1, 464.2)	0.81 (0.74, 0.89)	100.0 (99.3, 100.0)	0.0 (-0.9, 0.9)

\*PPI 人群包含没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏离，在规定的时间内接种完 3 剂疫苗，在规定的时间内提供了第 3 剂接种后 1 个月的血清标本，且第 1 天分析的 HPV 型别呈血清学阴性的受试者（在 HPV6 和 11 型的分析中，受试者必须同时对 HPV 6 和 11 型呈血清学阴性）。

注：因 COVID-19 疫情影响，大部分受试者在第 1 剂疫苗接种后第 9 个月接种了第 3 剂，但是均符合方案有关 1 年之内完成 3 剂接种的要求。

<sup>†</sup>计算 9-19 岁年龄组与 20-26 岁年龄组的 GMC 比值的 97.5%CI，计算 27-45 岁年龄组与 20-26 岁年龄组的 GMC 比值的 95%CI。非劣效统计学标准为 GMC 比值（9-19 岁女性 / 20-26 岁女性）的双侧 97.5% CI 下限大于 0.67。

<sup>‡</sup>对于所有疫苗 HPV 型别，比较 9-19 岁与 20-26 岁年龄组 GMC 的 p 值均 < 0.0001。

<sup>§</sup>血清学阳转定义为基线血清学阴性的受试者在第 3 剂疫苗接种后 1 个月时转变为血清学阳性。抗-HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型 cLIA 抗体的血清学阳性界值分别为 ≥ 50、29、41、59、29、22、15、20 和 15 mMU/mL。

<sup>¶</sup>非劣效统计学标准为血清阳转率差值（9-19 岁女性-20-26 岁女性或 27-45 岁女性-20-26 岁女性）的双侧 97.5% CI 下限大于 -5%。

<sup>††</sup>对于所有疫苗 HPV 型别，比较 9-19 岁与 20-26 岁年龄组及 27-45 岁年龄组与 20-26 岁年龄组的血清阳转率的 p 值均 < 0.0001。

N=入组相应年龄组并接种至少 1 剂疫苗的受试者人数；n=纳入分析的受试者人数。

cLIA=竞争性 Luminex 免疫分析法；CI=置信区间；GMC=几何平均浓度；mMU=毫默克单位。

该研究同时使用假病毒中和试验 (PBNA) 在部分受试者中 (分别从 9-19、20-26、27-45 岁年龄组中随机选择 200 名受试者，共 600 名受试者) 评估了本品的免疫应答。

在第 3 剂疫苗接种后 1 个月，检测分析了 PBNA 抗体几何平均滴度 (GMT)，疫苗所含所有 HPV 型别的 PBNA 抗体血清阳转率均达到了 100% (表 9)。

表 9. 本品在 9-45 岁中国女性中第 3 剂接种后 1 个月的抗-HPV PBNA 抗体应答数据汇总 (V503-024, PPI 人群\*)

人群	n	GMT (95% CI) <sup>†</sup>	血清阳转率 (%) (95% CI) <sup>‡</sup>
<b>抗-HPV 6</b>			
9-19 岁女性	187	38505.7 (33337.9, 44474.7)	100.0 (98.0, 100.0)
20-26 岁女性	170	28620.7 (24757.2, 33087.2)	100.0 (97.9, 100.0)
27-45 岁女性	158	23742.8 (20248.1, 27840.7)	100.0 (97.7, 100.0)
<b>抗-HPV 11</b>			
9-19 岁女性	187	4533.5 (3961.9, 5187.6)	100.0 (98.0, 100.0)
20-26 岁女性	170	3841.7 (3354.2, 4400.0)	100.0 (97.9, 100.0)

人群	n	GMT (95% CI) <sup>d</sup>	血清阳转率 (%) (95% CI) <sup>e</sup>
27~45 岁女性	158	3128.4 (2689.3, 3639.1)	100.0 (97.7, 100.0)
<b>抗-HPV 16</b>			
9~19 岁女性	194	42381.7 (36904.4, 48671.9)	100.0 (98.1, 100.0)
20~26 岁女性	184	36372.3 (31579.2, 41893.0)	100.0 (98.0, 100.0)
27~45 岁女性	176	26813.8 (22808.2, 31522.8)	100.0 (97.9, 100.0)
<b>抗-HPV 18</b>			
9~19 岁女性	183	30224.3 (25988.0, 35151.1)	100.0 (98.0, 100.0)
20~26 岁女性	179	23253.0 (20049.5, 26968.3)	100.0 (98.0, 100.0)
27~45 岁女性	181	16706.4 (14223.2, 19623.2)	100.0 (98.0, 100.0)
<b>抗-HPV 31</b>			
9~19 岁女性	190	18338.8 (15932.3, 21108.8)	100.0 (98.1, 100.0)
20~26 岁女性	178	15125.2 (13072.7, 17500.5)	100.0 (97.9, 100.0)
27~45 岁女性	169	11818.7 (10260.5, 13613.6)	100.0 (97.8, 100.0)
<b>抗-HPV 33</b>			
9~19 岁女性	192	43430.9 (37520.1, 50272.8)	100.0 (98.1, 100.0)
20~26 岁女性	180	31139.1 (26828.6, 36142.2)	100.0 (98.0, 100.0)
27~45 岁女性	167	21853.7 (18486.8, 25833.7)	100.0 (97.8, 100.0)
<b>抗-HPV 45</b>			
9~19 岁女性	192	14723.6 (12376.1, 17516.3)	100.0 (98.1, 100.0)
20~26 岁女性	183	11115.2 (9387.2, 13161.4)	100.0 (98.0, 100.0)
27~45 岁女性	181	7898.4 (6735.3, 9262.4)	100.0 (98.0, 100.0)
<b>抗-HPV 52</b>			
9~19 岁女性	192	29937.6 (26176.5, 34239.1)	100.0 (98.1, 100.0)
20~26 岁女性	175	23303.8 (20413.5, 26603.4)	100.0 (97.9, 100.0)
27~45 岁女性	178	17381.6 (15064.8, 20054.7)	100.0 (97.9, 100.0)
<b>抗-HPV 58</b>			
9~19 岁女性	188	29735.2 (25824.2, 34238.4)	100.0 (98.1, 100.0)
20~26 岁女性	174	25585.1 (21878.6, 29919.4)	100.0 (97.9, 100.0)
27~45 岁女性	167	17303.0 (14725.1, 20332.1)	100.0 (97.8, 100.0)

\*PPI 人群包含没有发生可能干扰疫苗免疫应答评估的方案偏离，在规定的时间内接种完 3 剂疫苗，在规定的时间内提供了第 3 剂疫苗接种后 1 个月的血清样本，且第 1 天分析的 HPV 型别呈 cLIA 抗体血清学阴性的受试者（在 HPV6 和 11 型的分析中，受试者必须同时对 HPV 6 和 11 型呈血清学阴性）。

<sup>d</sup>血清中和抗体滴度为半数抑制剂量（ID<sub>50</sub>），即抑制 50% 假病毒感染血清样本稀释倍数的倒数。

<sup>e</sup>血清学阳转定义为受试者的血清学状态从第 1 天的 cLIA 抗体血清学阴性转变为第 3 剂疫苗接种后 1 个月的 PBNA 抗体血清学阳性。受试者的 PBNA 抗体滴度大于或等于对应 HPV 型别血清学阳性界值且大于或等于牛乳头瘤病毒假病毒阴性对照检测值的 2 倍即被认为是该 HPV 型别血清学阳性。抗-HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 和 58 型 PBNA 抗体血清学阳性的界值分别为 ≥131、133、36、33、49、57、145、93 和 176。

n=纳入分析的受试者人数。

CI=置信区间；GMT=平均几何滴度；PBNA=假病毒中和试验。

### 【贮藏】

2至8°C避光贮存，不可冷冻。自冷藏室中取出后，应尽快接种。



**【包装】**

0.5mL/支（预填充注射器）：

1支/盒，每个包装中包括1个单剂量（0.5mL）预填充注射器和1个针头。

10支/盒，每个包装中包括10个单剂量（0.5mL）预填充注射器和10个针头。

**【有效期】**

36个月

**【执行标准】**

JS20200022

**【批准文号】**

S20180008

**【药品上市许可持有人】**

名称：Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.

注册地址：1 Merck Drive, P.O. Box 100, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

**【生产企业】**

企业名称：MSD Ireland (Carlow)

生产地址：Dublin Road, Carlow Co., Carlow, Ireland

**【包装厂】**

名称：Merck Sharp & Dohme B.V.

包装厂地址：Waarderweg 39, Haarlem, 2031BN, Netherlands

**【境内联系机构】**

名称：默沙东（中国）投资有限公司

地址：上海市徐汇区古美路1582号总部园区二期A幢1F、3-4F、6-14F

联系方式：021 2211 8888

传真：021 2211 8899

网址：[www.msdcchina.com.cn](http://www.msdcchina.com.cn)

