

核准日期: 2017年05月18日
修改日期: 2018年06月14日 2024年11月05日
2020年04月03日 2025年01月02日
2020年09月01日
2020年11月09日
2021年03月27日
2022年04月07日
2023年07月21日

四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: 四价人乳头瘤病毒疫苗(酿酒酵母)
商品名称: 佳达修(GARDASIL)
英文名称: Recombinant Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine
汉语拼音: Sijia 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型L1蛋白的病毒样颗粒(VLP),经纯化,添加铝佐剂制成的四价疫苗。

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0.5 mL剂量约含20µg HPV 6 L1蛋白, 40µg HPV 11 L1蛋白, 40µg HPV 16 L1蛋白和20µg HPV 18 L1蛋白。

非活性成份: 本品每0.5 mL剂量约含225µg铝剂(无定形羟基磷酸硫酸铝佐剂), 9.56mg氯化钠, 0.78mg L-组氨酸, 50µg聚山梨酯80, 35µg硼酸钠及注射用水。本品不含防腐剂和抗生素。

【接种对象】

本品适用于9~45岁女性和9~26岁男性。

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。随着年龄增长暴露于HPV的风险升高,因此建议尽早接种本品。

【作用与用途】

本品适用于9~45岁女性预防因高危HPV16、18型所致疾病(详见【临床试验】):

- 宫颈癌
- 2级、3级宫颈上皮内瘤样病变(CIN2/3)和宫颈原位腺癌(AIS)
- 1级宫颈上皮内瘤样病变(CIN1)

境内女性临床试验尚未证实本品对低危HPV6、11型相关疾病的保护效果。

本品适用于9~26岁男性预防因本品所含HPV型别所致疾病(详见【临床试验】):

- 由HPV 16、18型引起的肛门癌
- 由HPV 6、11型引起的生殖器疣(尖锐湿疣)
- 由HPV 6、11、16、18型引起的以下癌前病变或不典型病变: 1级、2级、3级肛门上皮内瘤样病变(AIN)

【规格】

0.5 mL/支, 0.5 mL/瓶; 每0.5 mL剂量约含20µg HPV6 L1蛋白, 40µg HPV11 L1蛋白, 40µg HPV16 L1蛋白和20µg HPV18 L1蛋白。

【免疫程序和剂量】

1. 本品肌肉注射, 首选接种部位为上臂三角肌。
2. 本品推荐于0、2和6个月分别接种1剂次, 共接种3剂, 每剂0.5 mL。
根据3剂免疫程序的临床研究数据, 首剂与第2剂的接种间隔至少为1个月, 而第2剂与第3剂的接种间隔至少为3个月, 所有3剂应在一年内完成。

9~13岁女性也可选择2剂免疫程序, 即于0月和6个月分别接种1剂次, 共接种2剂。根据2剂免疫程序的临床研究数据, 如果第2剂与首剂的接种间隔少于6个月, 则应进行第3剂的接种。

尚未确定本品是否需要加强免疫。

局部不良反应

十分常见: 疼痛

常见: 瘙痒、肿胀、红斑、硬结

除以上征集性不良反应, 在383名9~19岁女性受试者中还观察到头晕、注射恐惧、失眠、口咽部疼痛、瘙痒、皮疹、湿疹等非征集性不良反应(均为偶见)。

在以上观察到的所有不良反应中, 1级、2级、3级不良反应分别占78.8%、20.6%、0.6%; 其中60.8%发生在疫苗接种当天, 88.7%发生在疫苗接种后5天内; 48.1%的不良反应在1天内恢复, 97.8%在1周内恢复。

新发病症

在整个研究期间, 收集受试者的新发病症。新发病症是指受试者在进入临床研究之前从未出现的、在进入临床研究之后每剂接种后第1天~第31天期间之外发生的任何新的不利的医学事件。与不良事件不同, 未对新发病症进行疫苗相关性及其严重程度的评估。在P213研究中, 9~19岁女性受试者报告的常见新发病症(发生率≥1%)包括流涕、上呼吸道感染、咳嗽、发热、口咽部疼痛、鼻塞、腹痛。

9~26岁男性

1. 境外临床研究

汇总5项境外临床研究(P016、P018、P020、P122和P200), 共3746名9~26岁男性受试者接种了至少1剂本品, 使用VRC监测不良事件。观察到如下征集性不良反应:

全身不良反应

常见: 头痛、发热

偶见: 恶心、腹泻、肌痛、疲劳、咳嗽、关节痛、呕吐、皮疹、荨麻疹

局部不良反应

十分常见: 疼痛、红斑、肿胀

常见: 瘙痒、硬结

除以上征集性不良反应外, 还观察到如下非征集性不良反应:

常见: 接种部位血肿

偶见: 接种部位的水肿、肿块、发热、感觉异常、感觉过敏、感觉减退、瘀青、变色、运动障碍, 以及头晕、难受、嗜睡、困倦、腹痛、上腹痛、流行性感、流感样疾病、上呼吸道感染、口咽部疼痛、鼻充血、鼻咽炎、肢体疼痛、背痛、肌肉骨骼不适、颈痛、肢体不适、晕动病、淋巴结病、体温过低、感觉减退、全身性瘙痒、疼痛。

大多数不良反应为轻度至中度。在整个研究期间未发生疫苗相关的严重不良事件。

2. 境内临床研究

在境内开展的III期免疫原性和安全性研究(P030)中, 共51名9~15岁中国男性受试者接种了至少1剂本品。使用VRC监测不良事件。观察到如下征集性不良反应:

全身不良反应

十分常见: 发热

常见: 疲劳、头痛、肌痛

局部不良反应

十分常见: 疼痛

常见: 瘙痒、肿胀、红斑、硬结

大多数不良反应为轻度至中度。在整个研究期间未观察到非征集性不良反应, 也未发生严重的疫苗相关不良事件。

上市后监测

除了上述临床试验中报告的不良反应以外, 本品在上市使用后自发报告了以下不良事件。由于这些事件来自数量难以确定的人群的自发报告, 无法准确地估计其发生率或确定其与本品接种之间的因果关系。

免疫系统疾病

速发过敏反应和类速发过敏反应(其症状包括过敏性皮炎、支气管痉挛、血管性水肿)。

神经系统疾病:

- 接种导致的晕厥或血管迷走神经反应(有时还伴有意识丧失、强直-阵挛性发作和癫痫样发作)。
- 急性播散性脑脊髓炎(ADEM): 接种后数天至2周左右, 有可能出现发热、头痛、惊厥、运动障碍性疾病或意识障碍。
- 格林巴利综合征: 表现为诸如从肢体远端开始的弛缓性麻痹症状、腱反射下降或消失。

接种说明:

1. 本品使用前应充分摇匀。用前充分摇匀以保持疫苗的混悬状态。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。
2. 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。
3. 预填充注射器仅限单次使用,不可重复使用;对于单剂瓶装,每名接种者必须使用单独的无菌注射器和针头。
单剂量瓶装的使用: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。

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)推荐的发生率表示为:十分常见($\geq 10\%$),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($< 0.01\%$),对境内外临床研究进行如下描述:

9~45岁女性

1. 境外临床研究

汇总6项境外的随机、双盲、安慰剂对照临床研究(P007、P013、P015、P016、P018和P019),共13822名受试者接种了至少1剂本品。其中6996名9~45岁女性在接种本品后14天内使用疫苗接种报告卡(VRC)监测对安全性进行评估,其余受试者使用一般监测方法。观察到如下征集性不良反应:

全身不良反应

十分常见:头痛、发热

常见:腹泻、恶心、呕吐、关节痛、肌痛、疲劳、咳嗽

偶见:超敏反应、皮疹、荨麻疹

局部不良反应

十分常见:红斑、疼痛、肿胀

常见:瘙痒

偶见: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。作为严重不良事件报告的支气管痉挛十分罕见。

2. 境内临床研究

在境内注册临床保护效力研究(P041)中,共入组3006名20~45岁的健康女性,其中1499名接种了至少1剂本品,使用VRC监测不良事件。

观察到如下征集性不良反应:

全身不良反应

十分常见:发热、疲劳、肌痛、头痛

常见:腹泻、超敏反应、咳嗽、恶心、呕吐

偶见:皮疹、荨麻疹、丘疹性荨麻疹

局部不良反应

十分常见:疼痛、红斑、肿胀

常见:硬结、瘙痒

在境内开展的III期免疫原性和安全性研究(P213)中,共入组766名9~26岁女性受试者,所有受试者均接种了至少1剂本品,使用VRC监测不良事件。在383名9~19岁女性受试者中观察到如下征集性不良反应:

全身不良反应

十分常见:发热

常见:疲劳、头痛、肌痛、腹泻、恶心

偶见:咳嗽、超敏反应

• 异常感觉

• 瘫痪

感染和传染:蜂窝组织炎。

血液和淋巴系统:原发性血小板减少性紫癜。

肌肉骨骼和结缔组织:肌无力。

全身性异常和接种部位反应:乏力、寒战、胸痛。

耳及迷路类疾病:眩晕

呼吸系统、胸及纵膈疾病:呼吸窘迫

已有报道在接种本品后,某些受种者可能会出现不局限于注射部位的剧痛(如肌肉痛、关节痛和皮肤痛)、麻木、无力感等并且持续较长时间,但发生机制尚未明确。因此,如果出现此类异常,应采取适当的措施,如到能够进行神经学和免疫学鉴别诊断并提供专业治疗的医疗机构就诊。

【禁忌】

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

【注意事项】

1. 本疫苗接种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过性,保持仰卧位或头低脚高位,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. 乳胶反应:本品预充式注射器的针帽可能含有天然乳胶,会引起乳胶敏感人群的过敏反应。
6. 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。
7. 本品严禁静脉或皮内注射。尚无本品皮下接种的临床数据。
8. 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。
9. 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。
10. 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。
11. 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。
12. 免疫系统受损者可能会降低对主动免疫的抗体应答,无论这种损害是由使用免疫抑制剂、遗传缺陷、HIV感染还是其他原因所导致。与其他疫苗一样,当上述人群接种本品时,可能无法产生足够的免疫应答。
13. 目前尚未完全确定本品的保护时限。在两项境外临床研究中接种3剂后分别进行约14年(中位随访时间为11.9年)和10.1年(中位随访时间为8.9年)的长期随访,可观察到本品长期的保护效力。

【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/胎儿发育、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】

- 由于境内尚未进行本品与其他疫苗联合接种的临床试验，目前暂不推荐本品与其它疫苗同时接种。接种本品前三个月内避免使用免疫球蛋白或血液制品。
- 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。
- 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。
- 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。
- 目前尚无临床数据支持本品与其他HPV疫苗互换使用。

【药物过量】

已有注射超过推荐剂量的报告。接种过量报告的不良事件与接种推荐剂量时发生的情况相当。

【临床试验】

一、境外临床研究

在表1列出的10项境外临床研究中，在9~45岁女性和9~26岁男性中评价了本品的保护效力和/或免疫原性。

表1：评估本品保护效力和/或免疫原性的境外临床研究

| 研究[方案号] | 分期 | 研究设计和随访时间 | 受试者 | |
|-------------|------|---|-------|-------------------------------|
| | | | N | 年龄和性别 |
| 研究1 [P005] | IIa期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心研究，平均随访4.0年。 | 2391 | 16~26岁女性 |
| 研究2 [P007] | IIb期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心、剂量研究。平均随访3.0年。 | 551 | 16~26岁女性 |
| 研究3 [P013] | III期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心研究，平均随访3.0年。 | 5442 | 16~26岁女性 |
| 研究4 [P015] | III期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。平均随访3.0年（主体阶段）。 | 12157 | 16~26岁女性 |
| 研究5 [P016] | III期 | 非随机、开放性、多中心研究。随访12个月 | 1525 | 10~23岁女性：1017 10~15岁男性：508 |
| 研究6 [P019] | III期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。平均随访4.0年（主体阶段）。 | 3817 | 24~45岁女性 |
| 研究7 [P018] | III期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。随访18个月（主体阶段）。 | 1775 | 9~15岁女性：936 9~15岁男性：839 |
| 研究8 [P020] | III期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。随访2.9年（主体阶段）。 | 4055 | 16~26岁男性 |
| 研究9 [P122] | III期 | 随机双盲、安慰剂对照、多中心研究。随访36个月（主体阶段）。 | 1123 | 16~26岁男性 |
| 研究10 [P200] | III期 | 非随机、开放性、单臂、多中心研究。随访30个月。 | 100 | 9~15岁男性 |
| 研究11 [P167] | III期 | 开放性、多中心研究。随访18个月（主体阶段）。后续随访120个月（扩展阶段）。 | 830 | 9~13岁女性 16~26岁女性 |

N：入组研究并接种了至少1剂的受试者人数。

任何分级CIN、AIS和宫颈癌的复合终点保护效力。以复合终点作为保护效力的有效性结论主要根据对持续感染的预防作用，如表3所示。

表3：在27~45岁的女性人群的保护效力（疫苗相关HPV型别阴性人群）

| HPV 6、11、16或18相关的终点 | 本品 | | AAHS对照 | | 保护效力，%（95%置信区间） |
|---------------------|------|-----|--------|-----|-------------------|
| | N | 病例数 | N | 病例数 | |
| 持续感染 | 1550 | 20 | 1547 | 100 | 80.5（68.3, 88.6） |
| CIN（任何分级） | 1555 | 3 | 1551 | 21 | 85.8（52.4, 97.3） |
| CIN 2/3、宫颈原位腺癌或宫颈癌 | 1555 | 3 | 1551 | 7 | 57.4（-86.9, 92.9） |
| 生殖器疣 | 1571 | 1 | 1565 | 8 | 87.6（7.3, 99.7） |

疫苗相关HPV型别阴性人群：至少接种1剂、在第1天未感染疫苗相关HPV型别（即血清学阴性和PCR阴性）的受试者。在第1剂接种后1个月开始病例计数。N=第1天后至少有1次随访的受试者数量。AAHS对照=无定型羟基磷酸硫酸铝盐

主体阶段随访4年的结果证实本品在27~45岁的女性中预防HPV 16和18以及非疫苗包含HPV型别相关的CIN 2/3、AIS或宫颈癌的有效性。本研究扩展阶段随访10.1年结果见长期保护效果和免疫原性章节。

3. 本品对16~26岁男性人群的保护效力

在研究8的PPE人群中进行主要保护效力分析。PPE人群中，本品降低疫苗所含HPV型别引起的外生殖器病变（尖锐湿疣和阴茎/会阴/肛周上皮内瘤样病变（PIN）1/2/3级）和持续感染的发生率（表4）。

研究8包括598名男男性行为（MSM）受试者亚组。MSM的PPE人群中，本品降低疫苗所含HPV型别引起的肛门上皮内瘤变（AIN）1/2/3级和肛管内持续感染的发生率（表5）。

表4：本品对16~26岁男性的保护效力分析（PPE*人群）（研究8）

| HPV 6、11、16或18型相关终点 | 本品 | | AAHS对照 | | 保护效力，%（95% CI） |
|---------------------|------|-----|--------|-----|---------------------|
| | n† | 病例数 | n† | 病例数 | |
| 外生殖器病变 | 1394 | 3 | 1404 | 32 | 90.6（70.1, 98.2） |
| 湿疣 | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89.3（65.3, 97.9） |
| PIN 1/2/3 | 1394 | 0 | 1404 | 4 | 100.0（-52.1, 100.0） |
| 持续感染# | 1390 | 21 | 1402 | 140 | 85.5（77.0, 91.3） |

*PPE人群：在入组1年内接种所有3剂疫苗、未发生重大研究方案偏离且在试验入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且试验入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别PCR检测持续阴性的受试者。

†在第7个月至少接受1次随访的受试者人数

#持续感染定义为在至少间隔6个月（±1个月）进行的连续2次或以上访视采集的肛门生殖器部位的拭子或活检样本中通过PCR检测出同一HPV型别（6、11、16或18型）。

AAHS对照=无定型羟基磷酸硫酸铝盐；CI=置信区间

表5：在MSM亚组中本品对16~26岁男性肛门上皮内瘤变（AIN）1/2/3级和肛管内持续感染的保护效力分析（PPE*人群）（研究8）

| HPV 6、11、16或18型相关终点 | 本品 | | AAHS对照 | | 保护效力，%（95% CI） |
|---------------------|-----|-----|--------|-----|-------------------|
| | n† | 病例数 | n† | 病例数 | |
| AIN 1/2/3 | 194 | 5 | 208 | 24 | 77.5（39.6, 93.3） |
| AIN 2/3 | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9（8.8, 95.4） |
| AIN 1 | 194 | 4 | 208 | 16 | 73.0（16.3, 93.4） |
| 尖锐湿疣 | 194 | 0 | 208 | 6 | 100.0（8.2, 100.0） |
| 非尖锐湿疣 | 194 | 4 | 208 | 11 | 60.4（-33.5, 90.8） |
| 肛管内持续感染# | 193 | 2 | 208 | 39 | 94.9（80.4, 99.4） |

*PPE人群：在入组1年内接种所有3剂疫苗、未发生重大研究方案偏离且在试验入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且试验入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别PCR检测持续阴性的受试者。

†第7个月至少接受1次随访的受试者人数

#持续感染定义为在至少间隔6个月（±1个月）进行的连续2次或以上访视采集的肛门部位的拭子或活检样本中通过PCR检测出同一HPV型别（6、11、16或18型）。

AAHS对照=无定型羟基磷酸硫酸铝盐；CI=置信区间

研究9为在日本16~26岁男性受试者中开展的保护效力研究。PPE人群中，本品降低疫苗所含HPV型别引起的持续感染和外生殖器病变的发生率（表6）。

(一) 保护效力结果

1. 本品对16~26岁女性人群的HPV 6、11、16和18型保护效力

在当前或既往未感染相应HPV型别的女性中,对符合方案保护效力(PPE)人群进行有关HPV6、11、16和18的主要保护效力分析,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并且在试验入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且试验入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别PCR检测持续阴性的受试者,从入组第7个月后开始评价保护效力。

PPE人群中,本品降低疫苗所含HPV型别引起的下列疾病发生率:宫颈上皮内瘤样病变(CIN)、宫颈原位腺癌(AIS)、生殖器疣、外阴上皮内瘤样病变(VIN)和阴道上皮内瘤样病变(ValN),见表2。

表2:本品对16~26岁女性人群不同疾病终点的保护效力汇总(PPE人群)

| 人群 | 本品 | | AAHS对照 | | 保护效力, % (95%置信区间) |
|---|------|----|--------|-----|------------------------|
| | N | 例数 | N | 例数 | |
| HPV 16或18相关CIN 2/3或AIS | | | | | |
| 研究1 [†] [P005] | 755 | 0 | 750 | 12 | 100.0 (65.1, 100.0) |
| 研究2 [P007] | 231 | 0 | 230 | 1 | 100.0 (-3744.9, 100.0) |
| 研究3 [P013] | 2201 | 0 | 2222 | 36 | 100.0 (89.2, 100.0) |
| 研究4 [P015] | 5306 | 2 | 5262 | 63 | 96.9 (88.2, 99.6) |
| 合并数据 [§] | 8493 | 2 | 8464 | 112 | 98.2 (93.5, 99.8) |
| HPV 16相关CIN 2/3或AIS | | | | | |
| 合并数据 [§] | 7402 | 2 | 7205 | 93 | 97.9 (92.3, 99.8) |
| HPV 18相关CIN 2/3或AIS | | | | | |
| 合并数据 [§] | 7382 | 0 | 7316 | 29 | 100.0 (86.6, 100.0) |
| HPV 16或18相关VIN 2/3 | | | | | |
| 研究2 [P007] | 231 | 0 | 230 | 0 | 不可评估 |
| 研究3 [P013] | 2219 | 0 | 2239 | 6 | 100.0 (14.4, 100.0) |
| 研究4 [P015] | 5322 | 0 | 5275 | 4 | 100.0 (-50.3, 100.0) |
| 合并数据 [†] | 7772 | 0 | 7744 | 10 | 100.0 (55.5, 100.0) |
| HPV 16或18相关ValN 2/3 | | | | | |
| 研究2 [P007] | 231 | 0 | 230 | 0 | 不可评估 |
| 研究3 [P013] | 2219 | 0 | 2239 | 5 | 100.0 (-10.1, 100.0) |
| 研究4 [P015] | 5322 | 0 | 5275 | 4 | 100.0 (-50.3, 100.0) |
| 合并数据 [§] | 7772 | 0 | 7744 | 9 | 100.0 (49.5, 100.0) |
| HPV 6、11、16或18相关CIN (CIN 1, CIN 2/3)或AIS | | | | | |
| 研究2 [P007] | 235 | 0 | 233 | 3 | 100.0 (-138.4, 100.0) |
| 研究3 [P013] | 2241 | 0 | 2258 | 77 | 100.0 (95.1, 100.0) |
| 研究4 [P015] | 5388 | 9 | 5374 | 145 | 93.8 (88.0, 97.2) |
| 合并数据 [§] | 7864 | 9 | 7865 | 225 | 96.0 (92.3, 98.2) |
| HPV 6、11、16或18相关生殖器疣 | | | | | |
| 研究2 [P007] | 235 | 0 | 233 | 3 | 100.0 (-139.5, 100.0) |
| 研究3 [P013] | 2261 | 0 | 2279 | 58 | 100.0 (93.5, 100.0) |
| 研究4 [P015] | 5404 | 2 | 5390 | 132 | 98.5 (94.5, 99.8) |
| 合并数据 [§] | 7900 | 2 | 7902 | 193 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| HPV 6和11相关生殖器疣 | | | | | |
| 合并数据 [§] | 6932 | 2 | 6856 | 189 | 99.0 (96.2, 99.9) |

[†] 仅评估疫苗的HPV 16 L1 VLP成份。

[§] 对研究进行的汇总分析是预先计划好的,并且使用类似的研究入选标准。

N = 在第7个月至少有一次随访的受试者数量。

注1: 根据随访人时点估计值及置信区间进行调整。

注2: 表中的第1项分析(即HPV 16或18相关的CIN 2/3, AIS或更严重疾病)是疫苗研究项目的主要终点。

注3: 本表不包括非疫苗HPV型别所导致的病例。

AAHS对照 = 无定型羟基磷酸硫酸铝盐

尚未证实本品对既往暴露于疫苗所含HPV型别的人群有预防疾病的效果。

2. 本品对27~45岁女性人群的HPV 6、11、16和18型保护效力

在研究6 [P019]主体阶段随访4年中评估了3253名27~45岁女性接种本品后对HPV 6、11、16或18相关的持续感染、生殖器疣、任何分级外阴和阴道不典型病变

表6:本品对16~26岁日本男性的保护效力分析(PPE*人群)(研究9)

| HPV 6、11、16或18型相关 终点 | 本品 | | 安慰剂对照 | | 保护效力, % (95% CI) |
|-------------------------|----------------|-----|----------------|-----|---------------------|
| | n [†] | 病例数 | n [†] | 病例数 | |
| 6个月持续感染* | 497 | 3 | 498 | 21 | 85.9 (52.7, 97.3) |
| 肛门内持续感染 | 494 | 0 | 498 | 9 | 100 (49.3, 100) |
| 外生殖器持续感染 | 493 | 3 | 492 | 20 | 85.2 (50.0, 97.2) |
| 在≥12个月内连续3次阳性结果的持续感染 | 465 | 0 | 468 | 13 | 100 (67.5, 100) |
| 6个月持续感染和外生殖器病变 | 498 | 3 | 498 | 22 | 86.5 (55.2, 97.4) |

* PPE人群: 在入组后1年内接种所有3剂疫苗,没有重大研究方案偏离,第7个月后有1个或多个随访数据且在在试验入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且试验入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别PCR检测持续阴性的受试者。

[†] 纳入分析的受试者人数。
[‡] 6个月持续感染定义为在至少间隔6个月(±1个月)进行的连续2次或以上访视采集的肛门生殖器部位的拭子或活检样本中通过PCR检测出同一HPV型别(6、11、16或18型)。

CI = 置信区间

(二) 免疫原性结果

目前尚未确定本品接种产生的HPV抗体保护水平(界值)。

应用多重竞争性Luminex免疫分析法(cLIA)(由默沙东公司研发)测定了针对HPV 6、HPV 11、HPV 16和HPV 18的免疫应答。该检测方法可以同时检测针对疫苗中每种HPV型别VLP上某一中和表位的型别特异性中和抗体。由于检测方法的特异性,不适合进行型别间的相互比较或与其他检测方法进行比较。

1. 3剂免疫程序

1.1 9~45岁女性人群的免疫原性结果

在23951名9~45岁女性(疫苗组N=12634; AAHS对照组或生理盐水对照组N=11317)中评估了本品在首剂接种后第7个月的免疫原性(表7)和抗体应答的持久性(表8)。

表7: 9~45岁女性人群第7个月的HPV cLIA抗体总结(PPI人群)

| 人群 | N | n | %血清阳性率 (95%置信区间) | 几何平均浓度(GMC) (95%置信区间) mMU/mL |
|-----------------|------|------|---------------------|---------------------------------|
| 抗-HPV6 | | | | |
| 9~15岁 | 1122 | 917 | 99.9 (99.4, 100.0) | 929.2 (874.6, 987.3) |
| 16~26岁 | 9859 | 3329 | 99.8 (99.6, 99.9) | 545.0 (530.1, 560.4) |
| 27~34岁 | 667 | 439 | 98.4 (96.7, 99.4) | 435.6 (393.4, 482.4) |
| 35~45岁 | 957 | 644 | 98.1 (96.8, 99.0) | 397.3 (365.2, 432.2) |
| 抗-HPV11 | | | | |
| 9~15岁 | 1122 | 917 | 99.9 (99.4, 100.0) | 1304.6 (1224.7, 1389.7) |
| 16~26岁 | 9859 | 3353 | 99.8 (99.5, 99.9) | 748.9 (726.0, 772.6) |
| 27~34岁 | 667 | 439 | 98.2 (96.4, 99.2) | 577.9 (523.8, 637.5) |
| 35~45岁 | 957 | 644 | 97.7 (96.2, 98.7) | 512.8 (472.9, 556.1) |
| 抗-HPV16 | | | | |
| 9~15岁 | 1122 | 915 | 99.9 (99.4, 100.0) | 4918.5 (4556.6, 5309.1) |
| 16~26岁 | 9859 | 3249 | 99.8 (99.6, 100.0) | 2409.2 (2309.0, 2513.8) |
| 27~34岁 | 667 | 435 | 99.3 (98.0, 99.9) | 2342.5 (2119.1, 2589.6) |
| 35~45岁 | 957 | 657 | 98.2 (96.8, 99.1) | 2129.5 (1962.7, 2310.5) |
| 抗-HPV 18 | | | | |
| 9~15岁 | 1122 | 922 | 99.8 (99.2, 100.0) | 1042.6 (967.6, 1123.3) |
| 16~26岁 | 9859 | 3566 | 99.4 (99.1, 99.7) | 475.2 (458.8, 492.1) |
| 27~34岁 | 667 | 501 | 98.0 (96.4, 99.0) | 385.8 (347.6, 428.1) |
| 35~45岁 | 957 | 722 | 96.4 (94.8, 97.6) | 324.6 (297.6, 354.0) |

PPI人群: 包括在预先设定的时间内接种所有3剂疫苗,没有严重偏离研究方案,满足预先设定第6个月和第7个月的随访间隔标准,在入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别保持PCR阴性的受试者。

N = 随机分配到接种组,且至少接种1剂的受试者人数; n = 纳入分析的受试者人数。

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



表8: 9~45岁女性人群HPV cLIA抗体的持久性 (PPI人群, 48个月)

| 分析时间点 | 9~15岁 (N = 1122) | | 16~26岁 (N = 9859) | | 27~34岁 (N = 667) | | 35~45岁 (N = 957) | |
|--------------------|---------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
| | n | GMC (95%置信 区间) mMU/mL | n | GMC (95%置信 区间) mMU/mL | n | GMC (95%置信 区间) mMU/mL | n | GMC (95%置信 区间) mMU/mL |
| 抗-HPV 6 | | | | | | | | |
| 第07个月 | 917 | 929.2 (874.6, 987.3) | 3329 | 545.0 (530.1, 560.4) | 439 | 435.6 (393.4, 482.4) | 644 | 397.3 (365.2, 432.2) |
| 第24个月 | 214 | 156.1 (135.6, 179.6) | 2788 | 109.1 (105.2, 113.1) | 421 | 70.7 (63.8, 78.5) | 628 | 69.3 (63.7, 75.4) |
| 第36个月 [§] | 356 | 129.4 (115.6, 144.8) | - | - | 399 | 79.5 (72.0, 87.7) | 618 | 81.1 (75.0, 87.8) |
| 第48个月 [†] | - | - | 2514 | 73.8 (70.9, 76.8) | 391 | 58.8 (52.9, 65.3) | 616 | 62.0 (57.0, 67.5) |
| 抗-HPV 11 | | | | | | | | |
| 第07个月 | 917 | 1304.6 (1224.7, 1389.7) | 3353 | 748.9 (726.0, 772.6) | 439 | 577.9 (523.8, 637.5) | 644 | 512.8 (472.9, 556.1) |
| 第24个月 | 214 | 218.0 (188.3, 252.4) | 2817 | 137.1 (132.1, 142.3) | 421 | 79.3 (71.5, 87.8) | 628 | 73.4 (67.4, 79.8) |
| 第36个月 [§] | 356 | 148.0 (131.1, 167.1) | - | - | 399 | 81.8 (74.3, 90.1) | 618 | 77.4 (71.6, 83.6) |
| 第48个月 [†] | - | - | 2538 | 89.4 (85.9, 93.1) | 391 | 67.4 (60.9, 74.7) | 616 | 62.7 (57.8, 68.0) |
| 抗-HPV 16 | | | | | | | | |
| 第07个月 | 915 | 4918.5 (4556.6, 5309.1) | 3249 | 2409.2 (2309.0, 2513.8) | 435 | 2342.5 (2119.1, 2589.6) | 657 | 2129.5 (1962.7, 2310.5) |
| 第24个月 | 211 | 944.2 (804.4, 1108.3) | 2721 | 442.6 (425.0, 460.9) | 416 | 285.9 (254.4, 321.2) | 642 | 271.4 (247.1, 298.1) |
| 第36个月 [§] | 353 | 642.2 (562.8, 732.8) | - | - | 399 | 291.5 (262.5, 323.8) | 631 | 276.7 (254.5, 300.8) |
| 第48个月 [†] | - | - | 2474 | 326.2 (311.8, 341.3) | 394 | 211.8 (189.5, 236.8) | 628 | 192.8 (176.5, 210.6) |
| 抗-HPV 18 | | | | | | | | |
| 第07个月 | 922 | 1042.6 (967.6, 1123.3) | 3566 | 475.2 (458.8, 492.1) | 501 | 385.8 (347.6, 428.1) | 722 | 324.6 (297.6, 354.0) |
| 第24个月 | 214 | 137.7 (114.8, 165.1) | 3002 | 50.8 (48.2, 53.5) | 478 | 31.8 (28.1, 36.0) | 705 | 26.0 (23.5, 28.8) |

*PPI人群: 在预先规定的天数范围内接种所有3剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别保持PCR阴性的受试者。

†随机分配到接种组, 至少接种1剂的受试者人数。

*相应免疫原性人群的受试者人数。

§mMU = 毫默克单位

†16~26岁男性的时间点为第36个月; 9~15岁男性的时间点为第37个月。

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

研究9在561名16~26岁日本男性、研究10在100名9~15岁日本男性中评估了本品在首剂接种后第7个月的免疫原性 (表11) 和抗体应答的持久性 (表12)。

表11: 9~26岁日本男性人群中第7个月抗HPV cLIA抗体总结 (PPI*人群) (研究9和10)

| 人群 | N [†] | n [‡] | % 血清阳性率 (95% CI) | GMC (95% CI) mMU [§] /mL |
|----------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------------------|
| 抗HPV 6 | | | | |
| 9~15岁 | 100 | 98 | 94.9 (88.5, 98.3) | 482.9 (351.1, 664.1) |
| 16~26岁 | 561 | 436 | 99.3 (98.0, 99.9) | 384.1 (361.8, 407.8) |
| 抗HPV 11 | | | | |
| 9~15岁 | 100 | 98 | 99.0 (94.4, 100.0) | 1052.8 (851.3, 1302.0) |
| 16~26岁 | 561 | 436 | 99.8 (98.7, 100.0) | 458.3 (432.9, 485.2) |
| 抗HPV 16 | | | | |
| 9~15岁 | 100 | 99 | 99.0 (94.5, 100.0) | 3878.3 (2908.5, 5171.6) |
| 16~26岁 | 561 | 428 | 100.0 (99.1, 100.0) | 2264.4 (2126.5, 2411.2) |
| 抗HPV 18 | | | | |
| 9~15岁 | 100 | 98 | 99.0 (94.4, 100.0) | 1114.5 (871.6, 1425.1) |
| 16~26岁 | 561 | 450 | 97.1 (95.1, 98.5) | 365.2 (335.7, 397.3) |

* PPI人群: 在预先规定的天数范围内接种所有3剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别保持PCR阴性的受试者。

† 随机分配到接种组, 至少接种1剂的受试者人数。

*相应免疫原性人群的受试者人数。

§mMU = 毫默克单位

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

表12: 9~26岁日本男性人群抗HPV cLIA抗体的持久性 (PPI*人群) (研究9和10)

| 分析时间点 | 9~15岁男性 (N [†] = 100) | | 16~26岁男性 (N [†] = 561) | |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| | n [‡] | GMC (95% CI) mMU [§] /mL | n [‡] | GMC (95% CI) mMU [§] /mL |
| 抗HPV 6 | | | | |
| 第07个月 | 98 | 482.9 (351.1, 664.1) | 436 | 384.1 (361.8, 407.8) |
| 第18个月 | 97 | 222.0 (181.8, 271.3) | - | - |
| 第30个月 | 98 | 177.5 (145.0, 217.2) | - | - |
| 第36个月 | - | - | 436 | 67.5 (62.0, 73.5) |
| 抗HPV 11 | | | | |
| 第07个月 | 98 | 1052.8 (851.3, 1302.0) | 436 | 458.3 (432.9, 485.2) |
| 第18个月 | 97 | 259.9 (210.7, 320.7) | - | - |
| 第30个月 | 98 | 181.5 (146.3, 225.2) | - | - |
| 第36个月 | - | - | 436 | 42.9 (39.0, 47.1) |



| | | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----------------------|------|----------------------|-----|----------------------|-----|----------------------|
| 第36个月 [§] | 357 | 87.0 (74.8, 101.2) | - | - | 453 | 32.1 (28.5, 36.3) | 689 | 27.0 (24.5, 29.8) |
| 第48个月 [¶] | - | - | 2710 | 33.2 (31.5, 35.0) | 444 | 25.2 (22.3, 28.5) | 688 | 21.2 (19.2, 23.4) |

N = 随机分配到接种组, 至少接种1剂的受试者人数; n = 相应免疫原性人群的受试者人数;
mMU = 毫默克单位

[§] 9~15岁女性为第37个月。此时间点没有采集16~26岁女性人群的血清样本。

[¶] 16~26岁女性的第48个月或最后一次访视一般早于第48个月。平均随访时间为44个月。9~15岁女性的研究按照计划在第48个月前结束, 因此没有采集该时间点的血清样本。

cLIA = 竞争性Luminex免疫分析法; GMC = 几何平均浓度

1.2 9~26岁男性人群的免疫原性结果

在研究5、7、8的5417名9~26岁男性(疫苗组N=3109; AAHS对照组或生理盐水对照组N=2308)中评估了本品在首剂接种后第7个月的免疫原性(表9)和抗体应答的持久性(表10)。

表9: 9~26岁男性人群第7个月的抗HPV cLIA抗体总结 (PPI*人群) (研究5、7、8)

| 人群 | N [†] | n [‡] | % 血清阳性率 (95% CI) | GMC (95% CI) mMU [§] /mL |
|-----------------|----------------|----------------|---------------------|--------------------------------------|
| 抗-HPV6 | | | | |
| 9~15岁 | 1072 | 884 | 99.9 (99.4, 100.0) | 1037.5 (963.5, 1117.3) |
| 16~26岁 | 2026 | 1093 | 98.9 (98.1, 99.4) | 447.8 (418.9, 478.6) |
| 抗-HPV11 | | | | |
| 9~15岁 | 1072 | 885 | 99.9 (99.4, 100.0) | 1386.8 (1298.5, 1481.0) |
| 16~26岁 | 2026 | 1093 | 99.2 (98.4, 99.6) | 624.3 (588.4, 662.3) |
| 抗-HPV16 | | | | |
| 9~15岁 | 1072 | 882 | 99.8 (99.2, 100.0) | 6056.5 (5601.3, 6548.7) |
| 16~26岁 | 2026 | 1136 | 98.8 (97.9, 99.3) | 2403.3 (2243.4, 2574.6) |
| 抗-HPV 18 | | | | |
| 9~15岁 | 1072 | 887 | 99.8 (99.2, 100.0) | 1357.4 (1249.4, 1474.7) |
| 16~26岁 | 2026 | 1175 | 97.4 (96.3, 98.2) | 402.6 (374.6, 432.7) |

*PPI人群: 在预先规定的天数范围内接种所有3剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别保持PCR阴性的受试者。

[†]随机分配到接种组, 且至少接种1剂的受试者人数。

[‡]纳入分析的受试者人数。

[§]mMU = 毫默克单位

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

表10: 9~26岁男性人群抗HPV cLIA抗体的持久性 (PPI*人群, 48个月) (研究5、7、8)

| 分析时间点 | 9~15岁男性 (N [†] = 1072) | | 16~26岁男性 (N [†] = 2026) | |
|--------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| | n [‡] | GMC (95% CI) mMU [§] /mL | n [‡] | GMC (95% CI) mMU [§] /mL |
| 抗-HPV 6 | | | | |
| 第07个月 | 884 | 1037.5 (963.5, 1117.3) | 1093 | 447.8 (418.9, 478.6) |
| 第24个月 | 323 | 134.1 (119.5, 150.6) | 942 | 79.8 (74.6, 85.4) |
| 第36个月 [¶] | 385 | 130.1 (117.1, 144.5) | 848 | 71.5 (66.6, 76.7) |
| 抗HPV 11 | | | | |
| 第07个月 | 885 | 1386.8 (1298.5, 1481.0) | 1093 | 624.3 (588.4, 662.3) |
| 第24个月 | 324 | 188.5 (168.3, 211.2) | 942 | 94.6 (88.5, 101.1) |
| 第36个月 [¶] | 385 | 156.1 (140.4, 173.6) | 848 | 82.6 (76.9, 88.7) |
| 抗HPV 16 | | | | |
| 第07个月 | 882 | 6056.5 (5601.3, 6548.7) | 1136 | 2403.3 (2243.4, 2574.6) |
| 第24个月 | 322 | 938.2 (824.3, 1067.9) | 980 | 342.6 (318.1, 369.0) |
| 第36个月 [¶] | 384 | 726.6 (644.4, 819.3) | 878 | 293.1 (270.8, 317.4) |
| 抗HPV 18 | | | | |
| 第07个月 | 887 | 1357.4 (1249.4, 1474.7) | 1175 | 402.6 (374.6, 432.7) |
| 第24个月 | 324 | 131.9 (112.1, 155.2) | 1012 | 38.4 (35.0, 42.1) |
| 第36个月 [¶] | 387 | 113.3 (97.5, 131.7) | 906 | 33.1 (30.0, 36.5) |

| 抗HPV 16 | | | | |
|---------|----|-------------------------|-----|-------------------------|
| 第07个月 | 99 | 3878.3 (2908.5, 5171.6) | 428 | 2264.4 (2126.5, 2411.2) |
| 第18个月 | 98 | 1154.1 (937.3, 1421.0) | - | - |
| 第30个月 | 99 | 831.3 (680.7, 1015.1) | - | - |
| 第36个月 | - | - | 428 | 203.0 (182.1, 226.4) |
| 抗HPV 18 | | | | |
| 第07个月 | 98 | 1114.5 (871.6, 1425.1) | 450 | 365.2 (335.7, 397.3) |
| 第18个月 | 97 | 212.1 (165.6, 271.7) | - | - |
| 第30个月 | 98 | 144.2 (112.2, 185.2) | - | - |
| 第36个月 | - | - | 450 | 32.6 (29.7, 35.8) |

* PPI人群: 在预先规定的天数范围内接种所有3剂疫苗、在预先规定的天数范围内提供了进行血清学检测的血样、未发生重大研究方案偏离且在入组第1天疫苗相关HPV血清学阴性并且入组第1天至第3剂疫苗接种后1个月对同一HPV型别保持PCR阴性的受试者

[†]随机分配到接种组, 至少接种1剂的受试者人数。

[‡]相应免疫原性人群的受试者人数。

[§]mMU = 毫默克单位

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

2. 9~13岁女孩2剂免疫程序

研究11[P167]中, 在(0, 6月)接种了2剂本品的9~13岁女孩最后一剂疫苗接种后一个月(第7个月)的抗HPV几何平均滴度(GMT)非劣效于在(0, 2, 6月)接种了3剂本品的16~26岁女性的抗HPV GMT, GMT比值为1.83~2.33, 95%置信区间下限为1.52~1.83(表13)。在第7个月, 接种2剂本品的受试者, 其体内的HPV 11、16、18型cLIA抗体阳性率为100%, HPV 6型的cLIA抗体阳性率为99.6%。通过与16~26岁女性的免疫原性比较, 从而推断本品在接受2剂免疫程序的9~13岁女孩中预防HPV 6, 11, 16和18型相关的持续感染和疾病的保护效力。

表13: 第7个月抗HPV cLIA抗体 GMT (PPI人群)[†]

| 检测方法 (cLIA) | 比较组 | | | | GMT比值 2剂免疫程序/3剂免疫 程序(95% CI) |
|----------------|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|------------------------------------|
| | 2剂免疫程序女孩 (N=259) | | 3剂免疫程序女性 (N=310) | | |
| | n | GMT (mMU/mL) | n | GMT (mMU/mL) | |
| 抗-HPV 6 | 241 | 2186.1 | 256 | 938.3 | 2.33 (1.83, 2.96) |
| 抗-HPV 11 | 243 | 2348.1 | 269 | 1277.5 | 1.84 (1.56, 2.16) |
| 抗-HPV 16 | 243 | 7456.6 | 246 | 3574.5 | 2.09 (1.68, 2.60) |
| 抗-HPV 18 | 243 | 1207.3 | 264 | 661.4 | 1.83 (1.52, 2.19) |

[†]符合方案的免疫原性人群包括没有一般的方案违背、接种了全部疫苗、入组时对相关HPV型别血清学以及PCR阴性, 并且有第7个月血清学样本的受试者。GMT以及GMT比值和相关的置信区间估计是基于仅包括比较组作为协变量的统计分析模型。

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

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

(三) 女性和男性人群中长期保护效果与免疫原性

研究4、6、7和8的扩展阶段对本品3剂免疫程序的长期保护效果与免疫原性进行了评价。研究11的扩展阶段对本品2剂免疫程序的长期免疫原性进行了评价。

1. 3剂免疫程序的长期研究

在研究4的扩展阶段中, 主体阶段接种本品的2536名16~23岁女性受试者接受了长期随访。在PPE人群长达14年(中位随访时间为11.9年)的随访中, 未出现任何HPV 6、11、16或18相关的高级别CIN病变。

在研究6的扩展阶段中, 主体阶段接种本品的685名24~45岁女性受试者接受了长期随访。在PPE人群约10.1年(中位随访时间为8.9年)的随访中, 未出现新的HPV 6、11、16或18相关的任何分级CIN和生殖器疣。

在研究7的扩展阶段中，主体阶段接种本品的369名9~15岁女性和326名9~15岁男性接受了长期随访。在PPE人群约10.7年（中位随访时间为10.0年）的随访中，未观察到女性出现HPV 6、11、16或18相关的任何分级CIN和生殖器疣；在10.6年（中位随访时间为9.9年）的随访中，未观察到男性出现HPV 6、11、16或18相关的外生殖器病变。

在研究8的扩展阶段中，主体阶段接种本品的917名16~26岁男性接受了长期随访。在PPE人群11.5年（中位随访时间为9.5年）的随访中，未观察到HPV 6、11相关的生殖器疣及HPV 6、11、16或18相关的外生殖器病变或高级别AIN（仅MSM人群中观察到1例HPV6、58型相关AIN1）。

在上述研究扩展阶段的最终报告中，分别分析了入组年龄16~23岁女性受试者在首剂接种后第14年、入组年龄为9~15岁的女性和男性受试者在首剂接种后第10.5年、入组年龄24~45岁女性受试者在首剂接种后第10年以及入组年龄为16~26岁的男性受试者在首剂接种后第10年的型别特异性抗体水平。结果显示，随着时间的进展，HPV 6、11、16和18 cLIA抗体GMC水平出现下降；HPV 6型cLIA抗体血清阳性率为78.7%~91.0%，HPV 11型cLIA抗体阳性率为79.9%~91.1%，HPV 16型cLIA抗体阳性率为93.9%~98.3%，HPV 18型cLIA抗体阳性率为35.9%~61.4%。

2. 2剂免疫程序的长期研究

研究11评估了第18、24和36个月的cLIA抗体持久性。在研究11后续120个月的扩展阶段，接种了2剂本品的受试者，第120个月的HPV6、11和16型cLIA抗体的阳性率>95%，HPV 18型cLIA抗体的阳性率>80%（n=35）。

二、境内临床研究

1. 20~45岁女性人群的保护效力结果

在中国女性中评价本品保护效力的III期临床试验是一项随机双盲、安慰剂对照的研究，共纳入3006名20~45岁受试者，疫苗组和安慰剂组各1503名，保护效力随访至第78个月。

按照方案定义的HPV 16或18型相关的CIN 2+病例，在20~45岁PPE人群中，随访至第78个月时，本品预防HPV16或18型相关的CIN 2+的保护效力为100%（95%CI: 32.3%, 100%）。如表14所示，在20~45岁PPE人群中，本品对不同疾病终点均具有良好的保护效力。

表14: 本品对20~45岁中国女性人群不同疾病终点的保护效力汇总 (PPE人群)

| 研究终点 | 本品 | | 安慰剂 | | 保护效力 % (95%置信区间) |
|---|------|-----|------|-----|---------------------|
| | N | 病例数 | N | 病例数 | |
| HPV 16或18相关的CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈癌 | 1265 | 0 | 1237 | 7 | 100 (32.3, 100) |
| HPV 6、11、16或18相关的CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈癌 | 1272 | 0 | 1243 | 14 | 100 (70.9, 100) |
| HPV 6、11、16或18相关的6个月持续感染 | 1275 | 7 | 1245 | 28 | 75.9 (43.5, 91.1) |
| HPV 6、11、16或18相关的12个月持续感染 | 1275 | 1 | 1245 | 17 | 94.3 (63.8, 99.9) |

N= 被纳入分析的受试者人数。

注: 6个月及12个月持续感染的保护效力数据截止至第30个月访视, CIN 1、CIN 2、CIN 3、宫颈原位腺癌和宫颈癌的保护效力数据截止至第78个月访视。

2. 9~26岁女性人群的免疫原性结果

在一项III期开放式免疫桥接研究 (P213) 中评价了本品在中国女性中的免疫原性，该研究共入组766名9~26岁女性受试者。

表16: 本品在9~26岁中国女性中第7个月抗-HPV PBNA抗体应答数据汇总 (PPI人群*)

| 人群 | N† | n‡ | GMT # (95% CI) | GMT 相对于20~ 26岁女性 (95% CI) | 血清 阳转率% (95% CI) | 血清阳转 率差值 相对于20~ 26岁女性 (95% CI) |
|-----------------|-----|-----|-------------------------------|------------------------------------|------------------------|--|
| 抗-HPV 6 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 343 | 8711.8 (7841.3, 9679.0) | 1.73 (1.49, 2.02) | 100.0 (98.9, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 315 | 5024.8 (4502.0, 5608.3) | 1 | 100.0 (98.8, 100.0) | 0 |
| 抗-HPV 11 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 343 | 2835.4 (2585.9, 3109.0) | 1.40 (1.23, 1.60) | 100.0 (98.9, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 315 | 2023.1 (1837.7, 2227.2) | 1 | 100.0 (98.8, 100.0) | 0 |
| 抗-HPV 16 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 354 | 43505.4 (38780.8, 48805.6) | 1.79 (1.52, 2.12) | 100.0 (99.0, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 330 | 24264.1 (21540.5, 27332.2) | 1 | 100.0 (98.9, 100.0) | 0 |
| 抗-HPV 18 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 333 | 28645.3 (24993.9, 32830.2) | 2.07 (1.70, 2.51) | 100.0 (98.9, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 318 | 13846.7 (12043.3, 15920.2) | 1 | 100.0 (98.8, 100.0) | 0 |

* 符合方案免疫原性 (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7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别呈血清学阴性的受试者。

† 入组于相关年龄组且接种至少1剂疫苗的受试者人数。

‡ 纳入分析的受试者人数。

GMT = 血清中和抗体滴度为半数抑制剂量 (ID₅₀)，即抑制50%假病毒感染的血清样本稀释倍数的倒数。

CI = 置信区间; GMT = 几何平均滴度; PBNA = 假病毒中和试验

3. 9~15岁男性人群的免疫原性结果

在一项随机、双盲、安慰剂对照研究 (P030) 中评估了本品在9~15岁中国男性中的免疫原性，该研究入组了100名9~15岁男性受试者，疫苗组接种本品后第7个月和第42个月的抗HPV cLIA 抗体GMC和血清阳性率见表17。

表17: 本品在9~15岁中国男性中抗HPV cLIA抗体应答数据汇总 (P030, PPI*人群)

| HPV型别 | 时间点 | N† | n‡ | 血清阳性率% (95% CI) | GMC (95% CI) mMU [§] /mL |
|---------|-------|----|----|------------------------|--------------------------------------|
| 抗HPV 6 | 第7个月 | 51 | 50 | 92.00 (80.77, 97.78) | 580.4 (373.6, 901.7) |
| | 第42个月 | 51 | 38 | 97.37 (86.19, 99.93) | 122.4 (90.5, 165.7) |
| 抗HPV 11 | 第7个月 | 51 | 51 | 100.00 (93.02, 100.00) | 1040.2 (775.8, 1394.7) |



对第3剂接种后1个月（第7个月）的HPV 6、11、16和18型cLIA抗体GMC和血清阳转率进行了评估，并对9~19岁和20~26岁年龄组间进行了比较。在第7个月，两个年龄组中疫苗所含HPV型别的cLIA抗体血清阳转率均达到了100%。疫苗所含HPV型别的cLIA抗体GMC和血清阳转率均达到了预先设定的统计学非劣效标准，即9~19岁女性接种完3剂免疫程序之后1个月时诱导的HPV 6、11、16和18抗体应答非劣效于20~26岁女性（所有p值均小于0.0001）（表15）。

表15：本品在9~26岁中国女性中第7个月抗-HPV cLIA抗体应答数据汇总（PPI人群*）

| 人群 | N† | n‡ | GMC mMU/mL (95% CI) | GMC比值 相对于 20~26岁 女性 (95% CI)† | 血清阳 转率% (95% CI) | 血清阳转 率差值 相对于20~ 26岁女性 (95% CI)‡ |
|-----------------|-----|-----|----------------------------|---|------------------------|---|
| 抗-HPV 6 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 343 | 975.2 (905.6, 1050.2) | 1.42 (1.28, 1.58) | 100.0 (98.9, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 315 | 686.6 (635.5, 741.7) | 1 | 100.0 (98.8, 100.0) | 0 |
| 抗-HPV 11 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 343 | 807.4 (749.8, 869.4) | 1.39 (1.25, 1.55) | 100.0 (98.9, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 315 | 580.2 (537.0, 626.8) | 1 | 100.0 (98.8, 100.0) | 0 |
| 抗-HPV 16 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 354 | 4573.7 (4244.5, 4928.3) | 1.53 (1.37, 1.70) | 100.0 (99.0, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 330 | 2989.2 (2766.7, 3229.6) | 1 | 100.0 (98.9, 100.0) | 0 |
| 抗-HPV 18 | | | | | | |
| 9~19岁女性 | 383 | 333 | 1176.5 (1069.0, 1294.8) | 1.66 (1.45, 1.90) | 100.0 (98.9, 100.0) | 0.0 (-1.1, 1.2) |
| 20~26岁女性 | 383 | 318 | 708.6 (642.4, 781.6) | 1 | 100.0 (98.8, 100.0) | 0 |

*符合方案免疫原性（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7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别呈血清学阴性的受试者。

†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95% CI下限大于0.67。

‡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）的双侧95% CI下限大于-5%。

†入组于相关年龄组且接种至少1剂疫苗的受试者人数。

‡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）评估研究人群中疫苗的免疫应答。事后分析，在第7个月疫苗所含HPV型别PBNA抗体的GMT比值（9~19岁年龄组/20~26岁年龄组）的95% CI下限均大于0.67；疫苗所含HPV型别血清学阳转均为100%，血清阳转率差值（9~19岁年龄组减去20~26岁年龄组）的95% CI下限均大于-5%（表16）。

| | | | | | |
|---------|-------|----|----|------------------------|-------------------------|
| | 第42个月 | 51 | 39 | 100.00 (90.97, 100.00) | 123.3(89.2, 170.3) |
| 抗HPV 16 | 第7个月 | 51 | 51 | 100.00 (93.02, 100.00) | 4031.5 (2672.9, 6080.6) |
| | 第42个月 | 51 | 39 | 100.00 (90.97, 100.00) | 493.0(358.1, 678.6) |
| 抗HPV 18 | 第7个月 | 51 | 51 | 100.00 (93.02, 100.00) | 1365.3 (983.8, 1894.7) |
| | 第42个月 | 51 | 39 | 92.31 (79.13, 98.38) | 98.8(69.4, 140.7) |

*符合方案免疫原性（PPI）人群包括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7个月血清标本，且第1天对分析的HPV型别呈血清学阴性的受试者。

†随机分配到接种组，且接种至少1剂疫苗的受试者人数。

‡纳入分析的受试者人数。

§mMU = 毫默克单位

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

【贮藏】

2至8℃避光贮存，不可冷冻。自冷藏室中取出后，应尽快接种。

【包装】

0.5 mL/支（预填充注射器）：

1支/盒，每个包装中包括1个单剂量（0.5 mL）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（0.5 mL）预填充注射器和10个针头。

0.5 mL/瓶（西林瓶）：

1瓶/盒，每个包装中包括1个单剂量（0.5 mL）西林瓶。

10瓶/盒，每个包装中包括10个单剂量（0.5 mL）西林瓶。

【有效期】

36个月

【执行标准】

JS20220014

【批准文号】

0.5 mL/支（预填充注射器）：国药准字SJ20170037

0.5 mL/瓶（西林瓶）：国药准字SJ20170038

【上市许可持有人】

名称：Merck Sharp & Dohme LLC

注册地址：126 E. Lincoln Avenue, P.O. Box 2000, Rahway, NJ 07065, US

【生产企业】

企业名称：Merck Sharp & Dohme LLC

生产地址：770 Sumneytown Pike, West Point, Pennsylvania 19486, U.S.A.

【包装厂】

名称：Merck Sharp & Dohme B.V.

地址：Waarderweg 39, Haarlem, 2031 BN, 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：021-22118888

传真：021-22118899

